Přehledový článek | Review article

Dvacet let ve vývoji alkoholové septální ablace ukazuje více než jen historii jednoho intervenčního výkonu

(Twenty years of alcohol septal ablation document more than a history of a single interventional procedure)

Josef Veselka

Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 24. 11. 2014

Přijat: 3. 12. 2014

Dostupný online: 25. 12. 2014

Klíčová slova:

Ablace

Alkohol

Hypertrofická kardiomyopatie

SOUHRN

První alkoholová septální ablace (ASA) byla provedena v roce 1994. Koncept „léčebného akutního infarktu myokardu“ při aplikaci koncentrovaného alkoholu do věnčité tepny není sice v medicíně zcela ojedinělý, protože podobně byly v minulosti léčeny i některé arytmie, přesto však byla tato procedura od svého vzniku doprovázena řadou diskusí a dlouholetým odmítáním částí kardiologické veřejnosti. Teprve poslední roky přinesly poměrně přesvědčivé studie s dlouhodobým sledováním takto léčených pacientů s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií, které ukazují nejen na její bezpečnost, ale i dlouhodobou účinnost. Tento článek se zabývá historií tohoto intervenčního výkonu, indikacemi k výkonu, jeho technickými aspekty, bezpečností i dlouhodobými výsledky.

© 2014, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

The first alcohol septal ablation (ASA) was performed in 1994. The concept of “therapeutic acute myocardial infarction” caused by application of concentrated alcohol into coronary artery is not quite unique since certain arrhythmias were treated in a similar way in the past; however, ASA has been discussed widely since its introduction and refused for many years by many cardiologists. Sufficiently robust data from long-term follow-up of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy treated with ASA were obtained in the past few years only, demonstrating the safety and long-term efficacy of ASA. This article deals with a history of the above-mentioned interventional procedure, its indications, technical aspects, safety, and long-term results.

Keywords:

Ablation

Alcohol

Hypertrophic cardiomyopathy

Adresa: Prof. MUDr. Josef Veselka, CSc., FESC, FSCAI, FICA, Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, e-mail: josef.veselka@fnmotol.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2014.12.004

Charakteristika hypertrofické kardiomyopatie

Hypertrofická kardiomyopatie (HKMP) je nejčastější monogenně dědičné kardiovaskulární onemocnění, které je charakterizováno hypertrofií myokardu bez jasné, zevní vyvolávající příčiny, jako je hypertenze nebo aortální stenóza (obr. 1) [1,2]. Tato definice je velmi obecná a snaží se maximálně zjednodušit stanovení diagnózy, přičemž však opomíjí fakt, že hypertrofie může být vyvolána dalšími faktory, jako je ukládání určitých látek do extracelulárního prostoru (amyloidóza), nebo se může týkat pouze bazálního segmentu interventrikulárního septa, jako je tomu u starších hypertoniků se septum sigmoideum. Na druhé straně zjednodušuje kardiologům stanovení diagnózy i za cenu toho, že dává dohromady pacienty se zjevně různými onemocněními.

Obr. 1 – Transthorakální echokardiografie, dlouhá osa parasternálně. Typický obraz těžké HOKMP s výraznou hypertrofií mezikomorové přepážky a subaortální obstrukcí. Tu vytváří dopředný pohyb předního cípu mitrální chlopně a jejich šlašinek spolu se zesílenou mezikomorovou přepážkou.

Genetický podklad HKMP je nesmírně heterogenní a podobně je tomu rovněž i s fenotypem tohoto onemocnění. Veliké rozdíly jeví morfologie srdce, především co se týče rozsahu a lokalizace hypertrofie myokardu, umístění a tvaru papilárních svalů, délky šlašinek a cípů mitrální chlopně, úhlu mezi kořenem aorty a interventrikulárním septem, přítomností a rozsahem ložisek myokardu s velkým podílem fibrózy a ložisek dezorganizovaného myokardu. Hypertrofie interventrikulárního septa, delší cípy mitrální chlopně a abnormality papilárních svalů jsou nejčastějšími důvody, proč asi u dvou třetin pacientů můžeme detekovat obstrukci ve výtoku krve z levé komory [3]. Na heterogenitu genetického substrátu a srdeční morfologie navazuje rozdílnost v klinických projevech a průběhu onemocnění. Řada jedinců je asymptomatických, někteří mají prognózu srovnatelnou s běžnou populací, jiné podskupiny jsou na tom mnohem hůře, včetně rizika náhlé srdeční smrti nebo srdečního selhání [4].

Historie a nomenklatura

Ačkoliv názory na to, kdo byl první v popisu HKMP, se mohou lišit, většinou se udává, že první popis onemocnění učinil soudní patolog Teare před více než půlstoletím [5]. Samotnému mu tehdy nebylo jasné, jaké onemocnění vlastně popisuje, když opakovaně našel zbytnění srdce u mladých, náhle zemřelých nemocných. Domníval se, že spíše půjde o srdeční nádor. Vzhledem k výše uvedené heterogenitě srdeční morfologie docházelo k tomu, že mnohé další práce zabývající se identickým onemocněním přiřazovaly k němu vždy svůj originální název. To vedlo ke zcela nepřehledné nomenklatuře, kterou naštěstí poměrně razantně unifikovali v 70. letech další autoři, kteří přišli s názvem „hypertrofická kardiomyopatie“. Tento název se díky prof. Gregorovi uchytil i u nás a dnes již nepochybujeme, o jakém onemocnění při zmínce o HKMP vlastně hovoříme.

Terapie hypertrofické kardiomyopatie

Studie zabývající se HKMP jsou specifické tím, že obvykle obsahují malý počet pacientů – nejčastěji desítky, výjimečně i stovky, raritně více než tisíce. Také počet randomizovaných studií v historii HKMP by se dal spočítat na prstech dvou rukou [6]. Tento fakt spolu s výraznou morfologickou i klinickou heterogenitou onemocnění výrazně poznamenává spolehlivost našich znalostí a rovněž i hodnocení účinnosti našich terapeutických postupů.

Farmakoterapie HKMP se od počátků její častější diagnostiky založené na rozvoji echokardiografie příliš nemění ani nerozvíjí. Logicky se symptomatickým pacientům podávají léky snižující spotřebu kyslíku a prodlužující diastolu. Již několik desetiletí tak činíme pomocí beta-blokátorů a verapamilu. Pokusy snížit riziko náhlé smrti pomocí farmakoterapie ztroskotaly, a tudíž se u pacientů symptomatických i přes medikamentózní léčbu anebo s rizikem náhlé smrti začaly používat nefarmakologické terapeutické postupy [1,2].

Mezi ty první patřila myektomie, která se především ve své extenzivní formě ukázala být v rukou zkušených kardiochirurgických týmů velmi účinným nástrojem vedoucím ke snížení či úplné eliminaci nitrokomorové obstrukce [7,8]. Její podstatou je excize několika gramů srdeční svaloviny čnící většinou z hypertrofického bazálního segmentu interventrikulárního septa do výtokového traktu levé komory. Rostoucí zkušenost několika chirurgických týmů ve velkých zemích, kde bylo možno koncentrovat pacienty s HKMP, vedla k vylepšování chirurgické techniky a rozšiřování původně malé myotomie, posléze excize a nakonec i plastiky papilárních svalů a celého mitrálního aparátu. Dobré chirurgické výsledky byly následovány publikacemi o eliminaci nitrokomorové obstrukce, dalším poklesu levokomorové hypertrofie a výrazném ústupu symptomů [9]. Dodnes nevyřešeným problémem myektomie je relativní složitost celého výkonu s extrémní závislostí výsledků na zkušenosti operátora. Z toho vyplývá, že země s menším počtem potenciálních chirurgických pacientů postrádají zpravidla kardiochirurgický tým s náležitou zkušeností s touto operací. Tak tomu je i při

současném politicko-hospodářském propojování Evropy. V jedné z našich multicentrických prací, do kterých přispěla HKMP centra z České republiky, Německa, Rakouska, Polska, Slovenska a Bulharska, jsme demonstrovali 14% časnou úmrtnost po myektomi [10]. Tato data jsou v příkrém rozporu s výsledky z některých velkých amerických pracovišť, kde se mortalita po myektomii blíží nule [9]. Nicméně můžeme předpokládat, že všechny uvedené výsledky jsou pravdivé a vystihují klinickou praxi a zkušenosti v různých částech světa. Tím se může stát, že v amerických doporučených postupech věnovaných HKMP, které vyšly z rukou autorů převážně z „chirurgicky zaměřených center“, se uvádí myektomie jako postup první volby u těžce symptomatických pacientů s obstrukční formou HKMP (HOKMP) [1]. Ve střední Evropě má však toto postavení ASA, a to bez ohledu na nezpochybnitelné studie velkých amerických klinik [4,11].

Historie alkoholové septální ablace

Alternativním terapeutickým výkonem vedoucím k eliminaci symptomů při HOKMP je alkoholová septální ablace (ASA). Historie této intervenční procedury je nesmírně zajímavá a přináší mnohé informace, které lze posléze zobecnit z hlediska vývoje kardiologie.

Názory na prvenství v provedení výkonu samotného se příliš neliší. Jako první výkon provedl v červnu 1994 v Londýně Ulrich Sigwart se spolupracovníky a o rok později byly publikovány v *Lancetu* [12]. Liší se však názory na to, jak a kdy Sigwart přišel na celý koncept ablace myokardu pomocí alkoholu. Nejčastěji citovaná verze samotného Sigwarta říká, že již o deset let dříve sledoval pokles nitrokomorové obstrukce po inflaci balonkového katetru v septální větvi zásobující bazální segment interventrikulárního septa. Snížení gradientu však bylo pouze přechodné a po desítkách minut se gradient vrátil k původní hodnotě, zřejmě na základě kolaterálního průtoku v septu. To ho přivedlo na myšlenku provést nikoliv ischemizaci myokardu, ale dát vzniknout nekroze, která by zajistila již trvalý pokles gradientu. Etická komise mu však tento postup neschválila, a Sigwart tak musel počkat dalších deset let na londýnské období své kariéry, kde výkon již provést mohl. Méně často v literatuře uváděná verze vzniku konceptu ASA však praví, že v Bielefeldu se na daný výkon několik let připravovali, v dubnu 1994 prezentovali na sjezdu Německé kardiologické společnosti svůj poster popisující pokles gradientu po inflaci balonkového katetru v první septální větvi a rovněž zamýšlenou intraseptální aplikaci alkoholu. Dva měsíce poté Sigwart v Londýně výkon provedl [13,14]. Kritici Sigwartovi rovněž vyčítali, že v referencích, na které odkazoval jako na své přípravné práce na cestě k ASA, není žádná zmínka o aplikaci alkoholu ani o pacientech s HOKMP [13]. Naopak alkohol byl nedávno před tím použit při ablacích komorových arytmií skupinou kolem Brugadaových, což mohlo být inspirací pro intervenční kardiologii [15].

Po publikaci tří prvních kasuistik s ASA (Sigwartem tehdy nazvané „Non-surgical Myocardial Reduction for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy“) došlo na

stránkách *Lancetu* k bouřlivé diskusi nad oprávněností, etickými aspekty a především prognózou pacientů po této intervenci [16,17]. Londýnští kolegové kritizovali Sigwarta, když ablací hodnotili jako „an uncontrolled maneuver on the totality of left ventricular function leading to further left ventricular failure“. Sigwart prorocky kontroval výrokem: „Diminishing the outflow tract gradient in patients with symptoms may greatly improve quality of life and reduce symptoms. There is not the slightest evidence that this procedure will lead to acceleration of left ventricular failure.“ [17] Bylo to odvážné, chytré a další dvě desetiletí mu dala za pravdu.

V České republice jako první ASA provedli na Interní klinice ve FN Motol doc. Hlaváček za asistence prof. Kuhna na jaře 1998. O několik měsíců později byla ASA provedena námi i skupinou kolem MUDr. Janušky, o čemž jsme posléze referovali v *Cor et Vasa* [18].

Indikace alkoholové septální ablace

Indikace k provádění ASA jsou sice formálně velmi podobné, jako tomu bylo již na začátku milénia, avšak v klinické praxi se jejich modifikace odvíjí od zkušeností s výkonem, od aktuálních pozitivních nebo negativních zpráv o této proceduře a v neposlední řadě i od doporučených postupů, které mají především v rozvinutém světě své určité právní důsledky.

V každém případě léčíme pomocí ASA pouze výrazně symptomatické pacienty, kteří se cítí být výrazně limitováni ve svém běžném životě [1]. Otázkou je, zda bychom odepřeli provedení výkonu mladšímu nemocnému ve funkční třídě NYHA II, anebo bychom se striktně drželi amerických doporučených postupů umožňujících provedení eliminace obstrukce až u pacientů ve III. třídě funkční klasifikace. Osobně dávám přednost volbě pacienta při pečlivém vysvětlení účinků metody a rovněž i rizik spojených s jejím provedením.

Domnívám se, že pacient by měl mít subaortální tlakový gradient pohybující se minimálně nad hodnotou 30 mm Hg (maximální gradient měřený kontinuální dopplerovskou echokardiografií u ležícího pacienta). Nová doporučení se drží vyšší hodnoty s klidovým či vyprovokovaným gradientem > 50 mm Hg [1,2,19–21]. Zajímavé je, že tyto hranice nemají oporu v literatuře o HOKMP a jejich vznik byl dán čistě shodou expertů. Výjimkou bylo pouze potvrzení hranice 30 mm Hg coby rizika pro budoucí úmrtí a srdeční selhání [22]. Je však známo, že variace nitrokomorové obstrukce dosahují mezi jednotlivými dny extrémních hodnot, a přibližně u jedné pětiny pacientů stanovíme na základě pouze jednoho vyšetření dokonce nesprávnou diagnózu přítomnosti obstrukce >30 mm Hg [23]. Při provokované obstrukci je kolísání gradientu ještě mnohem výraznější. Navíc provokace gradientu není přesně standardizována. Sami používáme sublingvální aplikaci izosorbidu dinitrátu ve formě spreje. Ukázali jsme však, že jeho účinnost lze ještě zvýšit kombinací s Valsalvovým manévrem a především vyčkáním aspoň deset minut mezi jeho aplikací a měřením [3]. Jinou možností blížící se zlatému standardu je měření gradientu v souvislosti s fyzickou zátěží. I to však má svá úskalí. Změna polohy těla pacienta z vertikální do hori-

zontální bezprostředně po zátěži může vést ke zvýšení předtížení, a tím k částečné redukci gradientu. Na druhé straně vzpřímená poloha, tak typická pro náš běžný život, je spojena s omezenou vyšetřitelností při transthorakální echokardiografii [24].

Alternativou pro provokaci gradientu je aplikace pozitivně inotropních látek, typicky pak dobutaminu. Sám tento test považuji za poměrně nefyziologický, protože nijak neodpovídá běžným situacím v pacientově životě, avšak za určitých okolností při nesouladu mezi klidovými echokardiografickými vyšetřeními a výraznou symptomatologií ho lze akceptovat jako doplňkový test.

Dalším diskutabilním parametrem nutným k indikaci pacienta k ASA je tloušťka interventrikulárního septa. Jednotlivá doporučení kolísají mezi 15–18 mm a je opět zajímavé, že i zde jde o pouhý konsensus, a nikoliv hodnoty podložené seriózními daty [1,2,19,20,21]. Rovněž zcela raritní případy publikací případů se vznikem ASA indukovaného defektu komorového septa nebyly nikdy spojovány s malou tloušťkou cílového segmentu interventrikulárního septa [19–21,25,26].

Na vzniku subaortálního gradientu se různým způsobem podílí mitrální chlopeč a submitrální aparát. Mitrální chlopeč má u pacientů s HOKMP na základě studií s magnetickou rezonancí většinou delší oba cípy [27]. Pokud se k tomu přidají redundantní šlašinky a hypertrofické papilární svaly, je zřejmé, že tyto faktory mohou ovlivnit subaortální nebo midventrikulární obstrukci mnohem významněji než lehce zesílené interventrikulární septum. Nelze nepoznamenat, že prakticky všichni autoři tyto faktory při indikacích k ASA pomíjejí, ač mohou mít zásadní význam v indikaci ke způsobu optimální nefarmakologické léčby. V takto popsaném případě by se totiž jevilo logické, že pacient absolvuje nejen myektomii, ale rovněž i plastiku mitrální chlopně a submitrálního aparátu včetně papilárních svalů. Praktickou překážkou tohoto postupu je však absence zkušených kardiochirurgů, kteří by se v zemích srovnatelných velikostí s ČR byli schopni podobnou operaci naučit a posléze získali a udržovali náležitou zkušenost dostatečným počtem operačních výkonů.

V minulosti byly publikovány povzbudivé zprávy proponentů ASA o možnosti aplikovat tento způsob léčby i u pacientů s midventrikulární obstrukcí, nebo dokonce apikální hypertrofií [28,29]. Osobně jsem k těmto postupům skeptický. Zamyslíme-li se totiž nad patofyziologickou podstatou jmenovaných stavů, musíme logicky dojít k závěru, že predikovatelný rozsah ablace zasahující papilární svaly, které většinou tvoří midventrikulární obstrukci, není v zásadě možný. Navíc se u midventrikulární obstrukce uplatňuje kromě hypertrofie papilárních svalů i jejich posun anteroapikálním směrem, jejich časté zmnožení co do počtu hlav jednoho svalu nebo počtu jednotlivých svalů a v neposlední řadě i chybějící nebo výrazně zkrácené šlašinky, takže sval se sám částečně či kompletně upíná přímo do mitrální chlopně. Tuto komplexní anatomickou změnu je ASA schopna jen těžko kompenzovat pouhým zeslabením myokardu ať už v bazálním, či středním segmentu interventrikulárního septa.

Vzhledem k tomu, že asi u poloviny pacientů se po ASA rozvine blokáda pravého Tawarova raménka, považujeme blokádu levého Tawarova raménka za relativní kon-

traindikaci provedení ASA [25,26]. Naopak je tomu při myektomii, po které mají pacienti často blokádu levého Tawarova raménka, a tudíž je blokáda pravého Tawarova raménka před operací spojena s velkým rizikem pooperační trifascikulární blokády.

Technické aspekty alkoholové septální ablace

Při sledování vývoje techniky ASA si musíme uvědomit, že navzdory osobním prohlášením některých pionýrů tohoto výkonu neexistuje seriózní studie na zvířecím modelu, která by napomohla optimalizovat techniku výkonu samotného. Absence těchto přípravných studií se tedy musela logicky projevit v tom, že první výkony lze bez nadsázky nazvat klinickým experimentem. Intervenční kardiologové spěchali s rychlým zavedením nové metody, a technika výkonu se tak upravovala cestou omylů a úspěchů. Nutno podotknout, že tato vlastnost v intervenční kardiologii není zdaleka specifická pouze pro ASA, ale podobnou cestou se v identické době vydali například i kliničtí experimentátoři s kmenovými buňkami.

V rámci techniky výkonu bylo třeba zodpovědět několik otázek. Mezi ty nejdůležitější patřila dávka alkoholu, která by měla být optimální při hledání účinnosti výkonu (pokles obstrukce) a dlouhodobé bezpečnosti (minimální velikost výsledné jizvy coby potenciálního arytmogenního substrátu). Iniciálně dosahovaly dávky alkoholu až 11 ml [30], přičemž dlouhodobou tendenci v první dekádě bylo postupné snižování dávky na hodnoty v rozmezí 1–3 ml 96% alkoholu [1,2]. Hlavním propagátorem nízkých dávek alkoholu byl Kuhn, který přes dávky mezi 1 a 2 ml („low dose“) přešel až k hodnotám dávky < 1 ml („ultra-low dose“) [31,32]. Od těch se však pro nízkou účinnost opět vrátil k doporučení dávky mezi 1 a 2 ml. Do diskuse týkající se optimalizace dávky alkoholu zasáhla i naše skupina, když jsme publikovali několik článků popisujících osud pacientů randomizovaných k nízké nebo klasické dávce alkoholu [33–37]. Demonstrovali jsme, že dávka kolem 1,5 ml alkoholu splňuje požadavek na snížení tlakového gradientu v průměru o 70–80 % při zachování dlouhodobé bezpečnosti pro pacienty [35]. Přispěli jsme tak k obecně akceptovanému doporučení aplikovat nízké dávky alkoholu během ASA, ke kterému se přiklonila postupně většina komunity autorů publikujících práce věnované této tematice [1]. V rámci multicentrické evropské studie jsme recentně prokázali, že dávky alkoholu < 1 ml jsou však již spojeny s nižší účinností intervence [38]. V této souvislosti je zajímavé zmínit i pravidlo týkající se plánování dávky alkoholu, kterého se drží další průkopníci této metody pracující původně v Bad Oeynhausen, aplikovat identické množství alkoholu v mililitrech, jako je tloušťka cílového segmentu interventrikulárního septa v centimetrech. Ve většině případů vede aplikace alkoholu do septální větve k jejímu okamžitému uzavěru (obr. 2) a přibližně u dvou třetin pacientů k výraznému poklesu či eliminaci tlakového gradientu (obr. 3).

Podobně důležitou otázkou byla detekce optimální cílové tepny pro aplikaci alkoholu [39]. Iniciálním postupem byla aplikace do první septální větve, přičemž zá-

Obr. 2 – Koronarogram levé věnčité tepny v pravé šikmé projekci s kraniálním sklonem. Septální tepna (A) je uzavřena po aplikaci alkoholu (B).

kladním doporučením byl předpoklad, že gradient by měl poklesnout již po inflaci balonkového katetru v tepně, což způsobí ischemii cílového segmentu interventrikulárního septa [13]. Tuto strategii Kuhn a někteří další postupně rozvíjeli a dodržují ji dodnes. Absolutní většina intervenčních kardiologů však používá k detekci optimální tepny myokardiální kontrastní echokardiografii, při které aplikují do potenciální cílové tepny nejprve malé množství echoktrastní látky a pomocí transthorakální echokardiografie (výjimečně některé modifikace transthorakální echokardiografie nebo intrakardiální echokardiografie) sledují velikost a umístění potenciálního ablačního ložiska a rovněž možný únik echoktrastní látky do segmentů, které se přímo nepodílejí na vzniku nitrokomorové obstrukce [30,40]. Tato technika sice doznala menších technických změn během let [41], avšak dodnes se většinou používá v té podobě, v jaké byla na konci 90. let navržena. Podobně jako při nejasnostech o duševním vlastnictví celého konceptu ASA není ani zde úplně jasné, kdo myokardiální kontrastní echokardiografii do procedury ASA zavedl jako první. Ačkoliv první větší studii na toto téma publikovali výzkumníci z Houstonu v říjnovém čísle časopisu *Circulation* v roce 1998 [40], skupina Se-

ggewisse a Fabera z Bad Oyenhausen prezentovala svůj poster na toto téma na lokálním mítinku již o dva roky dříve [42] (obr. 4). Větší skupinu pacientů s krátkodobými výsledky jim časopis *Circulation* publikoval o dva měsíce později než jejich americkým kolegům [30]. Zdá se tedy, že světové prvenství v tomto ohledu drží německá skupina a americké prvenství skupina z Houstonu. Pro čtenáře kardiologické literatury je zajímavý ten aspekt, že v současném světě s velkým podílem sdílených informací bude čím dál těžší definovat prvenství a unikátnost jednotlivce nebo výzkumné skupiny, protože do hry vstupují další faktory, jako je rychlost publikace originálního nápadu a možnost přivlastnění si zajímavé myšlenky jiných autorů při její cestě k publikaci.

Dvě dekády provádění ASA postupně ukázaly, že ani myokardiální kontrastní echokardiografie není samospasitelnou metodou při hledání optimální tepny k ablaci. V apikálních echokardiografických projekcích totiž syté kontrastní ložisko vytváří neproniknutelný ultrazvukový stín, který překáží v dobré detekci jeho vlastní velikosti, a tím i jeho ohraničení (obr. 5). Do jisté míry lze tuto překážku odstranit použitím echokardiografických programů určených specificky pro myokardiální kontrastní echokar-

Obr. 3 – Tlakový gradient mezi levou komorou a aortou před (A) a po ASA (B)

Obr. 4 – Koronarogramy a transthorakální echokardiografická vyšetření v apikálních projekcích s intraseptální aplikací echokонтрастní látky umožňující identifikaci povodí dané septální větve. Jde o první vyšetření provedené prof. Faberem v roce 1996. Publikováno se svolením autora.

diografii, které jsou pro detekci a ohraničení echokонтрастního ložiska mnohem přesnější a citlivější [41] (obr. 6). Tímto způsobem lze pak vyhledávat optimální tepnu k ablaci i na úrovni sekundárních větví septální větve.

Dalším technickým aspektem je invazivnost celého výkonu z hlediska počtu cévních vstupů. Sám se po celá léta držím standardních dvou arteriálních vstupů umožňujících jak měření tlakového gradientu, tak i intrakoronární proceduru. Někteří však preferují menší invazivnost a tlakový gradient měří pouze pomocí dopplerovské echokardiografie. Navíc při použití radiálního přístupu je možná jistá mobilita pacienta i bezprostředně po provedeném výkonu. Zde je třeba dodat, že další invazivní vstup je třeba

Obr. 5 – Transthorakální echokardiografie, apikální projekce. Myokardiální kontrastní echokardiografie s kontrastním ložiskem v bazálním segmentu hypertroické mezikomorové přepážky. Kontrastní ložisko vytváří ultrazvukový stín nedovolující přesnou identifikaci jeho okrajů, a tím i jeho skutečné velikosti a lokalizace.

Obr. 6 – Transthorakální echokardiografie, apikální projekce. Myokardiální kontrastní echokardiografie za pomoci programu pro použití echokонтрастních látek („power Doppler“).

ba pro zavedení stimulační elektrody pro případ přechodné nebo trvalé atrioventrikulární blokády.

Ačkoliv se tento text týká ASA, je vhodné připomenout i její alternativy, které jsou charakterizovány rovněž vznikem nekrózy v cílovém bazálním segmentu interventrikulárního septa, avšak k jejímu vzniku používají jiné prostředky, než je alkohol. Hlavním důvodem k zavedení alternativních metod byl fakt, že někteří pacienti nemají jednu septální tepnu, která by byla vhodná k ablaci, ale namísto toho několik submilimetrových septálních větvíček na hranici rentgenové rozlišitelnosti, do kterých není možné instrumentárium zavést. Podobně je tomu i v případě, pokud septální tepna zásobuje povodí volné stěny levé komory (nejčastěji spodní stěny), papilární svaly anebo pravokomorové struktury. Pro tyto případy byly navrženy různé alternativy ASA. Iniciálně to byla implantace stentgraftu překrývajícího odstup septální větve, po níž vznikla malá nekróza v žádoucí oblasti [43]. Ukázalo se však, že rychlý vznik kolaterálního oběhu vedl k rychlé restituci obstrukce. Navíc plynou i různá další potenciální nebezpečí z intrakoronární implantace stentgraftu, a to především trombóza a restenóza. Jiným zajímavým pokusem nahradit ASA byla aplikace polyvinylalkoholové pěny namísto alkoholu, což vede rovněž ke vzniku nekrózy a potenciálně sníží nebezpečí průniku alkoholu do nežádoucích oblastí [44]. Ani tato metoda však nezaznamenala větší rozšíření. Podobně tomu bylo i s aplikací lepidla („glue septal ablation“) [45]. Na vznik intraseptální trombózy vsadili autoři modifikace používající k embolizaci septální větve aplikaci embolizačních spirálek („coils“), nebo dokonce částí použitých koronárních vodičů, jak tomu bylo v rozvojovém světě [46]. Faktem je, že tento postup by mohl být účinný při rozvinutém kolaterálním řečišti, které může vést alkohol do vzdálených částí myokardu. Ukázali jsme, že toto nebezpečí hrozí především tam, kde se jednou ASA již provedla a intervenční kardiolog by chtěl její účinek prohloubit ještě další aplikací alkoholu [47]. Uzavřená mikrocirkulace v povodí ablované septální větve vede ke vzniku značného odporu pro další dávku alkoholu a k otevření kolaterál, které mohou alkohol přivést přes druhou septální tepnu zpět do ramus interventricularis anterior s případnými fatálními důsledky.

Za případnou alternativu ASA lze považovat endokardiální radiofrekvenční ablací septa, což je vlastně modifikace výkonu známého intervenčním arytmiologům [48,49]. Výkon navrhli a jako první provedli Lawrenz a Kuhn [49]. Mezi jeho zjevné nevýhody patří technická obtížnost při hledání optimálního a stabilního umístění ablačního katetru ve výtokovém traktu levé komory, přičemž musíme mít na paměti turbulentní proudění a rychlost krevního toku dosahující v tomto místě většinou více než tří metrů za vteřinu. Proto byly přechodně prováděny i ablace pravokomorové části septa, jejichž účinnost však byla omezená. Problematické je rovněž dostatečně hluboký průnik tepelné energie zajišťující nekrózu myokardu. Na druhé straně je zjevnou výhodou, že současná monitorace převodního aparátu umožňuje okamžité zastavení ablace při vzniku poruchy atrioventrikulárního převodu [48]. Metoda by mohla být potenciálně vhodná i u pacientů, kteří nemají dostatečně silnou septální tepnu, což brání jakékoli její intervenci. Sami jsme metodu úspěšně

Obr. 7 – Transthorakální echokardiografie, dlouhá osa parasternálně. Remodelace levé komory po ASA se zeslabením bazálního segmentu mezikomorové přepážky v diastole (A) i v systole (B) s absencí subaortální obstrukce.

použili jako druzí na světě u pacienta po ASA s rekurencí obstrukce [48].

neměla přesahovat v centrech s dostatečnými zkušenostmi 1 % [19–21,25,26].

Průběh hospitalizace po alkoholové septální ablaci

Průběh a délku hospitalizace po ASA určuje, podobně jako u hospitalizace pro akutní infarkt myokardu, přítomnost jejích komplikací. V průběhu samotného výkonu dochází u části pacientů ke vzniku atrioventrikulární blokády (trifascikulární blokády) s nutností přechodné nebo trvalé kardiostimulace [25,26]. Jde o nejčastější závažnou komplikaci výkonu, která se při použití nízkých dávek alkoholu a jeho velmi pomalé aplikaci snížila přibližně ke 20 %. Asi u poloviny pacientů (10 %) je posléze nutné kardiostimulátor implantovat [25,26]. Odhadujeme, že kardiostimulace se při dlouhodobém sledování těchto nemocných uplatňuje asi u třetiny z nich [50]. Nicméně vznik atrioventrikulární blokády je velmi obtížné predikovatelný a v některých případech k ní dochází opakovaně v průběhu hospitalizace, a to dokonce s odstupem několika dní od ASA [25,26,37,50–56]. V multicentrické studii jsme prokázali, že 96 % kompletních atrioventrikulárních blokád vzniklo do pěti dnů od ASA, a tudíž by minimální doba hospitalizace měla dosahovat aspoň pět dní [25]. Je zajímavé, že v USA nepřesahuje obvyklá délka hospitalizace po ASA tři dny. Další významnou komplikací mohou být maligní arytmie vyžadující okamžitou elektrickou kardioverzi/defibrilaci. Podle našich zkušeností vznikají u 2–4 % pacientů, a to obvykle velmi časně po výkonu [25,26,57–59]. Připomínají tak primární fibrilaci komor u pacientů s akutním infarktem myokardu. Další komplikace ASA jsou vzácné až raritní a zahrnují obvyklé komplikace všech intervenčních výkonů – od velkého krvácení v místě arteriálního vstupu přes disekce věnčité tepny až po perforaci pravostranných oddílů při zavádění dočasných elektrod do pravé komory. Únik alkoholu do věnčité tepny nebo vznik defektu mezikomorové přepážky můžeme dnes rovněž zařadit mezi raritní komplikace. Na rozdíl od první dekády po zavedení ASA do praxe se nyní domnívám, že periprocedurální mortalita po ASA by

Účinnost alkoholové septální ablace

Injekce alkoholu je bezprostředně následována prudkým poklesem tlakového gradientu mezi levou komorou a aortou. Tento pokles je na prvním místě dán vznikem akineze bazálního segmentu interventrikulárního septa s rozšířením výtokového traktu levé komory v průběhu systoly. V průběhu hodin až dnů dochází k opětovnému vzniku gradientu, což je dáno vznikem lokálního otoku a rovněž i částečným návratem kinetiky daného segmentu [60,61]. Předpokládáme tedy, že za rychlým poklesem gradientu stojí vznik nekrózy, omráčení přilehlého myokardu a rovněž přechodné snížení kontrakility levé komory. Tento proces je posléze vystřídán remodelací levé komory, pro kterou je charakteristické pomalé snižování gradientu v důsledku zeslabování interventrikulárního septa, lehká dilatace levé komory a v důsledku nižšího dotížení i zmenšování hmotnosti (hypertrofie) levé komory (obr. 7). Při ablaci se sice odstraní (podobně jako při myektomii) pouze několik gramů myokardu, avšak postupně se v průběhu roku po ASA sníží hmotnost levé komory o desítky až stovky gramů [62]. Tento fakt mimo jiné ukazuje, že hypertrofie u HOKMP není dána pouze základním onemocněním, ale rovněž i obstrukcí. Uvedený model změn tlakového gradientu po ASA jsme poprvé popsali v roce 2004 a nazvali ho bifazickým průběhem tlakového gradientu po ASA [60]. O dva roky později byl publikován téměř identický graf v *American Journal of Cardiology* skupinou z Harvardu s oznámením, že jde o unikátní výsledky [61]. Ačkoliv došlo na vysvětlování náhodné podobnosti dat [63], s odstupem let soudím, že tato příhoda zcela zapadá do kontextu historie ASA.

Věk je důležitým faktorem ovlivňujícím morfologii levé komory u pacientů s HOKMP. Několik prací ukázalo, že časná klinická manifestace onemocnění je spojena jak s pozitivním genotypem podmiňujícím mutace sarkomerních proteinů, tak i s nepříznivým průběhem onemocnění samotného [64–67]. Mladší pacienti mívají výraznější

hypertrofii postihující obvykle i celé interventrikulární septum, které se vyklenuje do dutiny levé komory, a určuje tak její šterbinovitý tvar. Tento fakt zřejmě stojí i za naším zjištěním, že pacienti ve vyšším věku mající spíše sigmoidní septum (zesílený pouze bazální segment interventrikulárního septa) mají rychlejší pokles tlakového gradientu po ASA [68]. Ten se dostává do stabilních a nízkých hodnot do jednoho měsíce, kdežto u pacientů ve věku < 50 let tento pokles trvá obvykle až tři měsíce [66]. Na druhé straně jsme však rovněž demonstrovali, že pacienti s morfologií typu septum sigmoideum mají sice nižší klidový tlakový gradient, avšak gradient po provokaci dosahuje stejných hodnot jako při morfologii typu septum neutrum a oba gradienty lze pomocí ASA snížit na srovnatelné hodnoty [68].

Kromě poklesu tlakového gradientu a hmotnosti levé komory publikovala řada autorů o dalších změnách srdeční funkce. Ty se týkaly jak různých parametrů diastolické funkce, tak i výkonnosti levé komory [69–72]. V tomto ohledu si musíme ponechat jistou dávku kritického pohledu na výsledky podobných studií, protože jsou psány především proponenty metody samotné, a navíc je dosti obtížné oddělovat u hypertrofické levé komory parametry diastolické funkce od prostých důsledků snížení tlakového gradientu. Nicméně postupný pokles hypertrofie LK, její lehká dilatace a snížení dotížení ovlivňují pozitivně i poddajnost a relaxaci levé komory [69–73].

Zásadní význam pro hodnocení účinnosti terapeutické metody má posouzení jejího vlivu na symptomatologii pacientů. Zde se již od zavedení metody až doposud ukazovalo, že ASA vede ke snížení symptomů jak z hlediska snížení dušnosti, výskytu a intenzity stenokardií, tak i synkop. Průměrné snížení dušnosti se udává kolem 1,5 stupně klasifikace NYHA, přičemž zlepšení udává přibližně 90 % pacientů. Asi polovina pacientů udává po výkonu dušnost ve třídě NYHA I [31–37,73,74]. Kromě těchto subjektivně hodnocených parametrů však bylo dokumentováno i zlepšení maximální spotřeby kyslíku při zátěži [75].

Hlavním terčem kritiků ASA byla až donedávna prognóza pacientů s ASA [76,77]. Logickým argumentem proti metodě byl fakt, že vznikem infarktového ložiska dochází ke zvýšení arytmogenního potenciálu u nemocného s HOKMP, tedy onemocněním známým již tak určitým rizikem náhlé smrti. V poslední době byly však publikovány tři studie pocházející od různých skupin výzkumníků (Mayo Clinic, Bad Oyenhausen plus Kodaň a Praha-FN v Motole plus Brno-FN u sv. Anny) ukazující excelentní dlouhodobou prognózu nemocných po ASA [74,78,79]. Všechny tři práce ukázaly identickou prognózu nemocných po ASA ve srovnání s běžnou populací, a práce z Mayo Clinic dokonce i ve srovnání s pacienty po myektomii [78]. Dalším důležitým poselstvím bylo, že náhlé úmrtí je po ASA extrémně vzácné a nejčastější příčinou smrti je cévní mozková příhoda [74]. Ta pravděpodobně souvisí s výskytem paroxysmální fibrilace síní a diastolickou dysfunkcí levé komory coby hlavním patofyziologickým faktorem ovlivňujícím její vznik. Ačkoliv se na tři studie s mediánem délky sledování pět až osm let musíme stále dívat s jistou dávkou nejistoty, protože zvýšení mortality se může ukázat až po delší než uvedené době sledování, je pravděpodobné, že povede ke změně názoru na tuto metodu, a to především na druhé straně Atlantiku, kde je preferovanou metodou léčby obstruk-

ce myektomie. Pozitivní zprávy o dlouhodobé prognóze pacientů po ASA uváděla i další centra [31,80–82]. Naše recentní data rovněž naznačují, že dobrou prognózu mají i pacienti, kterým bylo nutné časně po ASA implantovat trvalý kardiostimulátor [50].

Publikované výsledky však neznamenaají samozřejmost jejich přenesení do rutinní klinické praxe bez ohledu na další faktory ovlivňující dlouhodobou úspěšnost výkonu. Většinový konsensus říká, že centra zabývající se tímto výkonem by se měla specializovat na HOKMP, měla by být schopna nabízet všechny alternativní metody léčby, měla by pacienty dlouhodobě sledovat a lékař provádějící výkon by měl provést aspoň 20 těchto intervencí pod přímým vedením svého proktora [1,4]. Podle mých informací splňují podobné požadavky přibližně tři centra v ČR. Rovněž moje osobní zkušenost naznačuje, že máme tendenci indikovat pacienty s vysokým gradientem, avšak zcela či téměř asymptomatické, a to dokonce na pracovištích s malou zkušeností s HOKMP i ASA.

Předpovídat výsledek ASA u konkrétního pacienta není jednoduché. Závisí na morfologii septálních větví, rozsahu hypertrofie a přítomnosti dalších abnormalit a patologií papilárních svalů a celého mitrálního aparátu. Zdá se, že horší výsledky budou mít pacienti se silnějším interventrikulárním septem a těžkou diastolickou dysfunkcí. Naopak vyšší věk a menší obstrukce jsou prediktory dobrého konečného výsledku [82,83]. U některých nemocných může mít HOKMP progresivní charakter a eliminace obstrukce samotné může vést pouze k přechodnému zlepšení její symptomatologie.

Závěr

Alkoholová septální ablace prošla za dvě dekády své existence zajímavým vývojem. O různá prvenství při jejím rozvoji se v minulosti vedly četné diskuse. Jejím vzniku nepředcházely žádné solidní studie na zvířecích modelech, které by ukázaly, jaká technika je pro výkon optimální a jaké lze očekávat dlouhodobé výsledky. Právě proto lze první práce Sigwarta, Kuhna, Spencera, Fabera a některých dalších označit za vpravdě průkopnické. V menších zemích, ve kterých chybí zkušený kardiochirurgický tým schopný provádět myektomie s mortalitou do 1 % u nerizikových pacientů, představuje tato metoda velkou pomoc pro symptomatické pacienty s HOKMP.

Prohlášení autora o možném střetu zájmů
Nedošlo k žádnému střetu zájmů.

Financování
Podpořeno výzkumným záměrem MZ ČR – RVO, 00064203 a NT/11401-5/2011.

Prohlášení autora o etických aspektech publikace
Výzkum byl veden v souladu s etickými zásadami.

Literatura

- [1] B.J. Gersh, B.J. Maron, R.O. Bonow, et al., 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy, *Circulation* 124 (2011) e783–e831.

- [2] B.J. Maron, W.J. McKenna, G.K. Danielson, et al., American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy, *European Heart Journal* 24 (2003) 1965–1991.
- [3] D. Zemánek, P. Tomašov, S. Homolová, et al., Sublingual isosorbide dinitrate for the detection of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy, *European Journal of Echocardiography* 12 (2011) 684–687.
- [4] P. Sorajja, S.R. Ommen, R.A. Nishimura, Symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy, *Circulation: Cardiovascular Interventions* 6 (2013) 586–591.
- [5] D. Teare, Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults, *British Heart Journal* 20 (1958) 1–8.
- [6] I. Olivetto, B. Tomberli, R. Spoladore, et al., Hypertrophic cardiomyopathy: the need for randomized trials, *Global Cardiology Science and Practice* 31 (2013), <http://dx.doi.org/10.5339/gcsp.2013.31>.
- [7] J.W. Kirklin, F.H. Ellis Jr., Surgical relief of diffuse subvalvular aortic stenosis, *Circulation* 24 (1961) 739–742.
- [8] A.G. Morrow, E.C. Brockenbrough, Surgical treatment of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: technique and hemodynamic results of subaortic ventriculomyotomy, *Annals of Surgery* 154 (1961) 181–189.
- [9] S.R. Ommen, B.J. Maron, I. Olivetto, et al., Long-term effect of surgical myectomy on survival in patients with hypertrophic cardiomyopathy, *Journal of the American College of Cardiology* 46 (2005) 470–476.
- [10] J. Veselka, T. Lawrenz, C. Stellbrink, et al., Early outcomes of alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a European multicenter and multinational study, *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 84 (2014) 101–107.
- [11] B.J. Maron, Role of alcohol septal ablation in treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy, *Lancet* 355 (2000) 425–426.
- [12] U. Sigwart, Non-surgical myocardial reduction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *Lancet* 346 (1995) 211–214.
- [13] H.J. Kuhn, The history of alcohol septal ablation, *Cardiovascular Revascularization Medicine* 11 (2010) 260–261.
- [14] F. Gietzen, C. Leuner, T. Gerenkamp, H. Kuhn, Abnahme der Obstruktion bei hypertrophischer Kardiomyopathie während passage Okklusion des ersten Septalastes der linken Koronararterie, *Zeitschrift für Kardiologie* 83 (Suppl. 1) (1994) 146.
- [15] P. Brugada, H. de Swart, J.L. Smeets, H. Wellens, Transcatheter chemical ablation of ventricular tachycardia, *Circulation* 79 (1989) 475–482.
- [16] J.F. Goodwin, C.M. Oakley, Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *Lancet* 346 (1995) 1624.
- [17] U. Sigwart, Author's reply, *Lancet* 346 (1995) 1624.
- [18] J. Januška, J. Veselka, D. Tesař, et al., První zkušenosti s perkutánní transluminální septální myokardiální ablací, *Cor et Vasa* 40 (1998) 302–303.
- [19] M.A. Fifer, U. Sigwart, Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: alcohol septal ablation, *European Heart Journal* 32 (2012) 1059–1064.
- [20] J. Veselka, Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a review of the literature, *Medical Science Monitor* 13 (2007) RA62–RA68.
- [21] M. Alam, H. Dokainish, N.M. Lakkis, Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A systematic review of literature, *Journal of Interventional Cardiology* 19 (2006) 319–327.
- [22] M.S. Maron, I. Olivetto, S. Betocchi, et al., Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy, *New England Journal of Medicine* 348 (2003) 295–303.
- [23] J.B. Geske, P. Sorajja, S.R. Ommen, R.A. Nishimura, Left ventricular outflow tract variability in hypertrophic cardiomyopathy, *Clinical Cardiology* 32 (2009) 397–402.
- [24] C. Cotrim, P.P. Dimitrow, T.O. Cheng, Exercise echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: is upright evaluation needed after all? *Revista Espanola de Cardiologia* 66 (2013) 513–514.
- [25] J. Veselka, T. Lawrenz, C. Stellbrink, et al., Low incidence of procedure-related major adverse cardiac events after alcohol septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *Canadian Journal of Cardiology* 29 (2013) 1415–1421.
- [26] J. Veselka, D. Zemánek, P. Tomašov, et al., Complications of low-dose, echo-guided alcohol septal ablation, *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 75 (2010) 546–550.
- [27] 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.
- [28] P. Angelini, C. Uribe, J. Monge, et al., Apical hypertrophic cardiomyopathy: preliminary attempt at palliation with use of subselective alcohol ablation, *Texas Heart Institute Journal* 39 (2012) 750–755.
- [29] H. Seggewiss, L. Faber, Percutaneous septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy and mid-ventricular obstruction, *European Journal of Echocardiography* 1 (2000) 277–280.
- [30] L. Faber, H. Seggewiss, U. Gleichmann, Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography, *Circulation* 98 (1998) 2415–2421.
- [31] H. Kuhn, F. Gietzen, C. Leuner, T. Gerenkamp, Induction of subaortic septal ischemia to reduce obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Studies to develop a new catheter-based concept of treatment, *European Heart Journal* 18 (1997) 846–851.
- [32] H. Kuhn, T. Lawrenz, F. Lieder, et al., Survival after transcoronary ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (TASH): a 10 year experience, *Clinical Research in Cardiology* 97 (2008) 234–243.
- [33] J. Veselka, D. Zemanek, P. Tomasov, et al., Alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: ultra-low dose of alcohol (1 ml) is still effective, *Heart and Vessels* 24 (2009) 27–31.
- [34] J. Veselka, R. Duchonova, 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.
- [35] J. Veselka, P. Tomašov, D. Zemánek, Long-term effects of varying alcohol dosing in percutaneous alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a randomized study with a follow-up up to 11 years, *Canadian Journal of Cardiology* 27 (2011) 763–767.
- [36] J. Veselka, Š. Procházková, R. Duchoňová, et al., Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: lower alcohol dose reduces size of infarction and has comparable hemodynamic and clinical outcome, *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 64 (2004) 231–235.
- [37] J. Veselka, R. Duchoňová, J. Páleníčková, et al., Impact of ethanol dosing on long-term outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a single-center, prospective, and randomized study, *Circulation Journal* 70 (2006) 1550–1552.
- [38] J. Veselka, J. Krejčí, P. Tomašov, et al., Survival of patients after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy ≤50 years of age, *Canadian Journal of Cardiology* 30 (2014) 634–638.
- [39] A. Almasood, P. Garceau, A. Woo, et al., Time to significant gradient reduction following septal balloon occlusion predicts the magnitude of final gradient response during alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *JACC Cardiovascular Interventions* 4 (2011) 1030–1034.

- [40] S.F. Nagueh, N.M. Lakkis, Z.X. He, et al., Role of myocardial contrast echocardiography during nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *Journal of the American College of Cardiology* 32 (1998) 225–229.
- [41] J. Veselka, D. Zemánek, J. Fiedler, P. Šváb, Real-time myocardial contrast echocardiography for echo-guided alcohol septal ablation, *Archives of Medical Science* 5 (2009) 271–272.
- [42] L. Faber, H. Seggewiss, D. Fassbender, et al., Guiding interventional myocardial ablation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy by myocardial contrast echocardiography: first experience, in: 8th Essen-Mayo-Mainz Symposium, October 25–27, 1996.
- [43] M.A. Fifer, D.M. Yoerger, M.H. Picard, et al., Covered stent septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: initial success but ultimate failure resulting from collateral formation, *Circulation* 107 (2003) 3248–3249.
- [44] C.M. Gross, J. Schulz-Menger, J. Kramer, et al., Percutaneous transluminal septal artery ablation using polyvinyl alcohol foam particles for septal hypertrophy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute and 3-year outcomes, *Journal of Endovascular Therapy* 11 (2004) 705–711.
- [45] A. Oto, K. Aytemir, A. Deniz, New approach to septal ablation: glue (cyanoacrylate) septal ablation, *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 69 (2007) 1021–1025.
- [46] E. Durand, E. Mousseaux, P. Coste, et al., Non-surgical septal myocardial reduction by coil embolization for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: early and 6-month follow-up, *European Heart Journal* 29 (2008) 348–355.
- [47] M. Špaček, D. Zemánek, P. Tomašov, J. Veselka, Early opening of dormant septal collaterals during alcohol septal ablation: a possible hazard of remote necrosis, *Canadian Journal of Cardiology* 29 (2013) 1531.e5–e7.
- [48] L. Riedelbauchova, J. Janousek, J. Veselka, Ablation of hypertrophic septum using radiofrequency energy – an alternative for gradient reduction in patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy?, *Journal of Invasive Cardiology* 25 (2013) E128–E132.
- [49] T. Lawrenz, B. Borchert, C. Leuner, et al., Endocardial radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results and 6-month follow-up in 19 patients, *Journal of the American College of Cardiology* 57 (2001) 572–576.
- [50] J. Veselka, J. Krejci, P. Tomasov, et al., Outcome of patients after alcohol septal ablation with permanent pacemaker implanted for periprocedural complete heart block, *International Journal of Cardiology* 171 (2014) e37–e38.
- [51] T. Lawrenz, F. Lieder, M. Bartelsmeier, et al., Predictors of complete heart block after transcatheter ablation of septal hypertrophy: results of a prospective electrophysiological investigation in 172 patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *Journal of the American College of Cardiology* 49 (2007) 2356–2363.
- [52] J.J. Wykrzykowska, K. Kwaku, J. Wylie, et al., Delayed occurrence of unheralded phase IV complete heart block after ethanol septal ablation for symmetric hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *Pace* 29 (2006) 674–678.
- [53] A.A. Chen, I.F. Palacios, T. Mela, et al., Acute predictors of subacute complete heart block after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy, *American Journal of Cardiology* 97 (2006) 264–269.
- [54] R. Poyet, J. Quilis, T. Cuisset, et al., Delayed occurrence of complete heart block after ethanol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *International Journal of Cardiology* 147 (2011) e32–e34.
- [55] S.S. El-Jack, M. Nasif, J.W. Blake, et al., Predictors of complete heart block after alcohol septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy and the timing of pacemaker implantation, *Journal of Interventional Cardiology* 20 (2007) 73–76.
- [56] S.M. Chang, S.F. Nagueh, W.H. Spencer, N.M. Lakkis, Complete heart block: determinants and clinical impact in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy undergoing nonsurgical septal reduction therapy, *Journal of the American College of Cardiology* 42 (2003) 296–300.
- [57] J. Veselka, Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: focus on safety, *Swiss Medical Weekly* 137 (2007) 657–659.
- [58] J. Veselka, Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: is it safe? *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 74 (2009) 520–521.
- [59] R.D. Simon, F.A. Crawford, W.H. Spencer, M.R. Gold, Sustained ventricular tachycardia following alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 28 (2005) 1354–1356.
- [60] J. Veselka, R. Duchonová, S. Procházková, et al., The biphasic course of changes of left ventricular outflow gradient after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *Kardiologia Polska* 60 (2004) 133–136.
- [61] D.M. Yoerger, M.H. Picard, I.F. Palacios, et al., Time course of pressure gradient response after first alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy, *American Journal of Cardiology* 97 (2006) 1511–1514.
- [62] W. Mazur, S.F. Nagueh, N.M. Lakkis, et al., Regression of left ventricular hypertrophy after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *Circulation* 103 (2001) 1492–1496.
- [63] J. Veselka, Pressure gradient response after alcohol septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *Kardiologia Polska* 64 (2006) 1161–1162.
- [64] B.J. Maron, E.J. Rowin, S.A. Casey, et al., Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy ≥60 years of age, *Circulation* 127 (2013) 585–593.
- [65] B.J. Maron, P. Spirito, M.J. Ackermann, et al., Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverterdefibrillator in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy, *Journal of the American College of Cardiology* 61 (2013) 1527–1535.
- [66] J. Veselka, R. Duchonova, J. Palenickova, et al., Age-related hemodynamic and morphologic differences in patients undergoing alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *Circulation Journal* 70 (2006) 880–884.
- [67] R.A. Leonardi, J.C. Townsend, C.A. Patel, et al., Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: outcomes in young, middle-aged, and elderly patients, *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 82 (2013) 838–845.
- [68] J. Veselka, P. Tomašov, D. Zemánek, Mid-term outcomes of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in patients with sigmoid versus neutral ventricular septum, *Journal of Invasive Cardiology* 24 (2012) 636–640.
- [69] D.S. Jassal, T.G. Neilan, M.A. Fifer, et al., Sustained improvement in left ventricular diastolic function after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *European Heart Journal* 27 (2006) 1805–1810.
- [70] J. Veselka, Improvement of left ventricular diastolic function after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy? Yes, of course, but..., *European Heart Journal* 27 (2006) 2901–2902.
- [71] P. Sorajja, R.A. Nishimura, S.R. Ommen, et al., Effect of septal ablation on myocardial relaxation and left atrial pressure in hypertrophic cardiomyopathy an invasive hemodynamic study, *JACC Cardiovascular Interventions* 1 (2008) 552–560.
- [72] J. Veselka, Š. Procházková, R. Duchoňová, et al., Effects of alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy on Doppler Tei index: a mid-term follow-up, *Echocardiography* 22 (2005) 105–110.
- [73] J. Veselka, T. Honěk, Early remodelling of left ventricle and improvement of myocardial performance in patients after percutaneous transluminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *International Journal of Cardiology* 88 (2003) 27–32.
- [74] J. Veselka, J. Krejci, P. Tomasov, D. Zemanek, Long-term survival after alcohol septal ablation for hypertrophic

- obstructive cardiomyopathy: a comparison with general population, *European Heart Journal* 35 (2014) 2040–2045.
- [75] L.A. Malek, L. Chojnowska, M. Klopotoski, et al., Long term exercise capacity in patients with hypertrophic cardiomyopathy treated with percutaneous transluminal septal myocardial ablation, *European Journal of Heart Failure* 10 (2008) 1123–1126.
- [76] B.J. Maron, M. Yacoub, J.A. Dearani, Controversies in cardiovascular medicine. Benefits of surgery in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: bring septal myectomy back to European patients, *European Heart Journal* 32 (2011) 1055–1058.
- [77] B.J. Maron, Commentary and re-appraisal: surgical myectomy vs. alcohol ablation: after a decade of controversy and mismatch between clinical practice and guidelines, *Progress in Cardiovascular Diseases* 54 (2012) 523–528.
- [78] P. Sorajja, S.R. Ommen, D.R. Holmes Jr., et al., Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy, *Circulation* 16 (2012) 2374–2380.
- [79] M.K. Jensen, C. Prinz, D. Horstkotte, et al., Alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: low incidence of sudden cardiac death and reduced risk profile, *Heart* 99 (2013) 1012–1017.
- [80] L. Faber, H. Seggewiss, D. Welge, et al., Echo-guided percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: 7 years of experience, *European Journal of Echocardiography* 5 (2004) 347–355.
- [81] S.F. Nagueh, B.M. Groves, L. Schwartz, et al., Alcohol septal ablation for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A multicenter North American registry, *Journal of the American College of Cardiology* 58 (2011) 2322–2328.
- [82] J. Veselka, Š. Procházková, R. Duchoňová, et al., Echocardiographic examination before alcohol septal ablation can predict residual pressure gradient, *Cor et Vasa* 46 (2004) 524–527.
- [83] P. Sorajja, J. Binder, R.A. Nishimura, et al., Predictors of an optimal clinical outcome with alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 81 (2013) E57–E68.