



Přehledový článek | Review article

Farmakoterapie hypertrofických kardiomyopatií –
co o ní v současnosti víme?

(Medical treatment of hypertrophic cardiomyopathy – What do we know about it today?)

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: 29. 1. 2015

Přepřacován: 9. 2. 2015

Přijat: 12. 2. 2015

Dostupný online: 12. 3. 2015

Klíčová slova:

Beta-blokátory u hypertrofické
kardiomyopatie
Blokátory kalciových kanálů
u hypertrofické kardiomyopatie
Farmakoterapie hypertrofické
kardiomyopatie

Keywords:

Beta-blockers in hypertrophic
cardiomyopathy
Calcium channel blockers in
hypertrophic cardiomyopathy
Medical treatment of hypertrophic
cardiomyopathy

SOUHRN

*Beta-blokátory představují hlavní pilíř léčby symptomatické hypertrofické kardiomyopatie – jde o terapii první linie u obstrukčních i neobstrukčních forem. Modulace sympatiku vede k bradykardizujícímu účinku v klidu i po zátěži, nepřesvědčivě se zlepšuje i diastolická funkce a obstrukce v levé komoře. Z blokátorů kalciových kanálů se používají non-dihydropyridinové přípravky bez výraznějšího vasodilatačního účinku, tedy verapamil a diltiazem. Z dalších léků přicházejí v úvahu antiarytmika třídy IA – *disopyramid* nebo *cibenzolin*, která lze užít při neúčinnosti léků první linie u obstrukčních forem. Ve zvláštních indikacích lze podat dále *amiodaron*, *diuretika*, ve stadiu ověřování je ještě podávání statinů a některých dalších léků.*

© 2015, ČKS. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

*Beta-blockers represent a cornerstone of the treatment of symptomatic hypertrophic cardiomyopathy – they are the first-line therapy for obstructive and non-obstructive forms. Sympathetic modulation leads to the deceleration of heart rate at rest and after exertion, and unconvincingly to the improvement of left ventricular diastolic function and obstruction. Medications include also nondihydropyridine *calcium channel blockers* without significant vasodilatory properties, i.e. verapamil and diltiazem. Other medications used are class IA antiarrhythmic drugs – *disopyramide* or *cibenzoline*, which can be administered to patients with obstructive forms when first-line agents have not been effective. *Amiodarone* and *diuretics* can be used in special indications. Some other agents including statins are in the stage of clinical investigation.*

Adresa: Prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc., III. interní-kardiologická klinika, Kardiocentrum 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Ruská 87, 100 00 Praha 10, e-mail: pavel.gregor@fnkv.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2015.02.003

Úvod

O farmakoterapii hypertrofických kardiomyopatií (HKMP) bylo publikováno v minulosti dostatek prací. První z nich popisující účinek beta-blokátorů [1] byla publikována jen krátce poté, co byl poprvé popsán jejich antihypertenzní účinek. Hypertrofická kardiomyopatie je jedním z mála kardiologických onemocnění, u nichž se po několik desítek let užívá neustále stejná skladba léků, která je v naprosté většině soustředěna do dvou hlavních skupin. Těmi jsou beta-blokátory a blokátory kalciových kanálů, které představují u HKMP terapii první linie.

Přes výše uvedené skutečnosti je farmakoterapie HKMP spojena s řadou nejasností a překvapivých „výpadků“ znalostí především o novějších přípravcích. Léky testované před několika desetiletími se již v řadě případů neužívají – to se týká především některých starších beta-blokátorů [2]. Snad nejzávažnějším problémem je skutečnost, že naprostá většina studií proběhla v minulosti způsobem, který je v rozporu se současným požadovaným uspořádáním lékových studií – dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie u HKMP téměř neexistují.

Pokud bychom otázku farmakoterapie HKMP pojali v souvislosti s poslední evropskou klasifikací [3], šlo by o velmi široký a málo přehledný problém. Podle této klasifikace se mezi kardiomyopatie řadí onemocnění, kdy srdeční sval je strukturálně i funkčně abnormální při nepřítomnosti ICHS, hypertenze, chlopenních či vrozených vad, které by zapříčiňovaly poruchu myokardu. Pro HKMP to znamená, že v současnosti se k ní řadí kromě idiopatických i další stavy, které mohou způsobit hypertrofii myokardu. Patří sem lysosomální stádné choroby (Fabryho nemoc), glykogenózy (Pompeho, Danonova choroba), hypertrofie myokardu u Friedreichovy ataxie, syndrom Noonanové, některé mitochondriální choroby, eventuálně i počáteční stadia srdeční amyloidózy a celá řada dalších stavů. V dalším textu se však budeme držet „klasických“ idiopatických HKMP, které celou problematiku podstatně zužují.

V následujícím přehledu bychom si chtěli všimnout jednotlivých přípravků, které se u HKMP používají, a poukázat na to, jaký je v současnosti stav našich znalostí o nich.

Beta-blokátory

Beta-blokátory představují hlavní pilíř léčby symptomatické HKMP – jde o terapii první linie u obstrukčních i neobstrukčních forem [2,4]. Byly vyvinuty Blackem v roce 1960 jako léky na anginu pectoris (v roce 1988 za ně získal Nobelovu cenu). Antihypertenzní účinek byl popsán již v roce 1964, o dva roky později byla publikována práce demonstrující dobrý účinek beta-blokátoru i u HKMP [1]. Závažný impuls k jejich podávání představovaly poznatky založené na nálezech vyššího obsahu noradrenalinu ve vzorcích septa získaných intraoperačně [5] a dále pozorování, že cvičení a katecholaminy zvyšují gradient v levé komoře [6].

Celkově bylo u HKMP popsáno užití osmi typů beta-blokátorů (propranolol, praktolol, acebutol, nethalidol, nadolol, bisoprolol, sotalol, metipranolol) celkem ve 12 studiích zahrnujících 450 nemocných [2].

Modulace sympatiku vede k bradykardizujícímu účinku v klidu i po zátěži, v rámci něhož by bylo možno předpokládat zlepšení *diastolické funkce levé komory* – to však bylo prokázáno pouze v některých pracích [7,8]. V jiných případech důkazy o zlepšení diastolické funkce u HKMP chybějí [9], navíc byl ukázán příznivý vliv *stimulace* β -adrenergických receptorů na diastolickou funkci levé komory [10], což vliv působení β -adrenergických blokátorů dále poněkud zpochybňuje. Proloužení diastoly vede ovšem k zlepšení koronární perfuze.

Beta-blokátory působí snížení maximální rychlosti kontrakce – tak může dojít k ovlivnění velikosti systolického dopředného pohybu, a tím i velikosti *obstrukce* v levé komoře u HKMP. Ovlivnění klidového gradientu je však sporné. Spíše se to daří po intravenózní aplikaci beta-blokátoru, kdy může tlakový gradient vzácně i vymizet [11]. Při dlouhodobém perorálním podávání lze však stupeň obstrukce ovlivnit jen velmi málo, některé práce jej neprokázaly vůbec [12].

Beta-blokátory také mohou snížit výskyt některých supraventrikulárních i komorových *arytmií* u HKMP [4,8], i když tento účinek je velmi nejistý [13].

Terapie beta-blokátory však nepochybně vede k příznivému ovlivnění řady *subjektivních obtíží* nemocných. U 50–70 % pacientů lze jimi zlepšit nebo zcela odstranit stenokardie [13,14]. Dušnost se často zlepšuje jen u nemocných s nejzávažnějším stupněm funkční limitace NYHA III, IV [13].

Beta-blokátory neovlivňují prognózu onemocnění ani výskyt náhlé srdeční smrti na rozdíl od ICHS, i když jsou některé práce, které příznivý vliv beta-blokátorů na mortalitu prokazují [14].

Blokátory kalciových kanálů

Léčebně se užívají především non-dihydropyridinové přípravky bez výraznějšího vasodilatačního účinku, tedy verapamil a diltiazem. Myšlenku využití těchto léčiv u HKMP rozvinul jako první Kaltenbach v roce 1976 [15]. Byla zdůvodněna nálezy zvýšené kontraktility myokardu u HKMP, které se přisuzují nadměrnému hromadění nitrobenčného vápníku. Předpokládá se obdoba s některými onemocněními myokardu u experimentálních zvířat, především s kardiomyopatií syrských křečků, kde je prokazatelně vysoká koncentrace kalcia v kardiomyocytech a rozvoji onemocnění lze zabránit preventivním podáváním blokátorů kalciových kanálů. U HKMP v lidské populaci byla vyšší koncentrace vápníku v kardiomyocytech rovněž prokázána a je pravděpodobně příčinou diastolické dysfunkce levé komory [16]. Celkem bylo s verapamilem publikováno 12 studií (8 z nich prospektivních) u 367 nemocných s HKMP, diltiazemu se týkaly jen 4 malé prospektivní studie s 55 nemocnými [2].

Po *intravenózním* (případně intrakoronárním) podání verapamilu lze nalézt řadu příznivých účinků na diastolickou funkci levé komory i na obstrukci [17–20]. Zlepšují se parametry regionální i globální relaxace levé komory, snižuje se obstrukce. Existují však i práce neprokazující žádné změny parametrů diastolické funkce po i.v. podání [21]. Většinou též dochází k poklesu ejekční frakce levé komory.

Při *dlouhodobé perorální léčbě* je situace většinou odlišná a méně jednoznačná. Zlepšení *diastolické funkce* lze v některých pracích demonstrovat [22,23], pomocí SPECT bylo prokázáno i zlepšení ischemie myokardu [24]. Diltiazem v experimentu zabránil rozvoji myší HKMP [25,26], nyní probíhá studie testující hypotézu, že k podobnému působení by mohlo dojít u lidské HKMP s pozitivním genotypem a dosud nevyjádřeným fenotypem.

Levá komora se může po dlouhodobém podávání verapamilu lehce zvětšit [19,27], i když jiní autoři tyto změny nenalezli [28,29]. Výzkumníci Kaltenbachovy skupiny našli regresi hypertrofie po terapii verapamilem [28], my jsme však podobný účinek neprokázali [30].

Blokátory kalciových kanálů většinou ovlivňují dobře i symptomatologii onemocnění a toleranci zátěže. V naší studii se zlepšilo celkem 57 % nemocných alespoň o jednu třídu klasifikace podle NYHA [30], počet našich zlepšených byl však nižší, než udává Kaltenbach (75 %) [28], Rosing (80 %) [29], nebo dokonce Troesch, v jehož souboru se zlepšilo 100 % pacientů [31]. Zlepšení bylo v našem souboru zaznamenáno u výskytu synkop [30].

U verapamilu se obvykle začíná dávkami třikrát denně 40 mg do maximální dávky 480 mg/den, diltiazem podáváme třikrát 60 mg do maximální dávky 360 mg/den. Obecně platí, že terapie blokátory kalciových kanálů se obvykle zahajuje při neúčinnosti beta-blokátorů [32]. U dětí je obvyklejší terapie beta-blokátory, pro podávání verapamilu je méně důkazů, ale v zásadě je i tato terapie u dětí možná [32]. Podávání verapamilu u těžkých obstrukcí (≥ 100 mm Hg) vyžaduje detailní sledování, neboť vzácně může dojít k dalšímu (a neřídka kritickému) zvýšení této obstrukce.

Většina klinických zkušeností hovoří proti kombinaci verapamilu s beta-blokátory a tuto kombinaci lze u většiny nemocných pokládat za kontraindikovanou. Nepřinesla nic podstatnějšího ani u HKMP, i když v některých pracích byl ukázán příznivý účinek u HKMP s úpornými paroxysmy komorových tachykardií [33].

Antiarytmika třídy IA

Představují možnost, která zbývá při neúčinnosti léčby první linie (tou jsou beta-blokátory a blokátory kalciových kanálů).

Disopyramid

Byl použit poprvé kanadskými autory [34], hlavním účinkem byl pokles obstrukce. Používá se většinou v kombinaci s beta-blokátory, spíše jako most před plánovanou myektomií nebo septální ablací [35]. Cílová dávka je 400–600 mg denně. Nežádoucím účinkem bývá prodloužení intervalu QT (disopyramid by se neměl užívat v kombinaci s léky, které mohou způsobovat prodloužení uvedeného intervalu, např. s amiodaronem), u léčiva je obava z proarytmogenního působení. Vzácné nejsou ani anticholinergní nežádoucí účinky (suché oči, sucho v ústech, zácpa, retence moči), v ČR se lék neužívá.

Cibenzolin

Byl poprvé navržen japonskými autory [9,36] k terapii obstrukčních forem. Na rozdíl od disopyramidu má jen mi-

nimální anticholinergní působení. Snad zlepšuje i některé parametry diastolické funkce levé komory, a tak by se podle autorů mohl hodit i k léčbě neobstrukčních forem [36]. V ČR není dostupný.

Amiodaron

Jde nepochybně o účinný lék, který však byl zpočátku u HKMP spojován s neadekvátními nadějemi. Jeho podávání bylo doporučováno u všech nemocných s HKMP s tím, že zlepšuje prognózu onemocnění odstraněním život ohrožujících, maligních komorových arytmí [37]. Tato očekávání se však nepotvrdila, problémem byly i nežádoucí účinky amiodaronu [38]. Léčivo je jistě velmi účinné především v terapii fibrilace síní, i když žádná práce studující tento vliv u HKMP nebyla zatím publikována [2]. Bývá často podáván i u nemocných s implantovaným kardioverterem-defibrilátorem ke snížení počtu výbojů pro komorové poruchy rytmu, často spolu s beta-blokátorem [2,32].

Diuretika

Lze je použít u HKMP s těžší dušností z plicního městnání, nezbytné je však zabránit dehydrataci, která může celou situaci u HKMP zásadně zhoršit.

Léky ovlivňující systém renin-angiotensin-aldosteron

Inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin

Studie s inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin (ACE) u HKMP vyšly nepřesvědčivě [39,40], léky navíc nelze podávat u obstrukčních forem.

Sartany

Působení *candesartanu* vzbuzuje u HKMP bez obstrukce jisté naděje. Sami jsme prokázali možný příznivý vliv na hypertrofii myokardu [41–44], nejnovější studie Axelsson a spol. však neprokázala významnější vliv *losartanu* na hmotnost levé komory [45].

Valsartan může snižovat syntézu kolagenu I u HKMP, a tím pravděpodobně i ovlivňovat fibrózu myokardu [46], jistě však zbývá daleká cesta k definitivnímu závěru týkajícímu se působení tohoto typu léků u HKMP.

Další léky

Podávání *atorvastatinu* může vést u HKMP k příznivému ovlivnění hypertrofie myokardu, podobný účinek byl v experimentu prokázán pro simvastatin [47]. Atorvastatin může působit v prevenci rozvoje HKMP u experimentálních zvířat [48] – tato data pilotní studie však bude třeba dále potvrdit. V experimentálních studiích na zvířecích modelech HKMP byly zkoušeny ještě N-acetylcystein [8] a trimetazidin [49].

Pokud by mělo být v širším kontextu vyčerpáno téma farmakoterapie HKMP, patřily by sem ještě další informa-

ce týkající se speciálních stavů, např. poruchy funkce levé komory jako pumpy, podání koncentrovaného alkoholu při koronárních ablacích a další. Tyto informace však přesahují rámec tohoto sdělení a jsou předmětem další literatury [50,51]. Obstrukční HKMP je též spojena se středně vysokým rizikem vzniku infekční endokarditidy a je u ní indikována její prevence.

V běžné praxi bývá často pokládána otázka, co dělat u asymptomatických nemocných s HKMP. Má se u nich zahajovat farmakoterapie, například u forem se závažnější obstrukcí? Zatím neexistují data opravňující nebo vylučující profylaktickou nebo empirickou léčbu beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů, případně jinými léčivými. Většinou je to na individuálním rozhodnutí zkušenějšího lékaře. Mladí, asymptomatické nositelé HKMP mají většinou nízký výskyt komplikací, proto pravděpodobně u většiny z nich k farmakoterapii nesáhneme.

Jakým léčivům bychom se u HKMP měli naopak vyhnout? Určitě vyšším dávkám diuretik a vasodilatačně působících léků, které jsou užívány především k léčbě hypertenze. Podávání těchto léků by mohlo vést ke zhoršení obstrukce [4]. Digitalis a jiné léky s pozitivně inotropním účinkem mohou mít také nepříznivý vliv na velikost obstrukce.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že nemají žádný komerční, majetkový či finanční zájem na výrobcích a společnostech, které jsou popsány v článku.

Financování

Práce byla podpořena 3. lékařskou fakultou Univerzity Karlovy, výzkumnými granty UNCE 204010 a PRVOUK P 35/2012.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Výzkum byl veden v souladu s etickými zásadami našeho pracoviště.

Literatura

- [1] G. Cherian, I.F. Brooking, P.M. Shah, et al., Beta adrenergic blockade in hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *American Journal of Cardiology* 18 (1966) 481–488.
- [2] R. Spoladore, M.S. Maron, R. D'Amato, et al., Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence, *European Heart Journal* 33 (2012) 1724–1733.
- [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] ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, *Journal of the American College of Cardiology* 58 (2011) 2703–2738.
- [5] J.K. Perloff, Pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy: hypotheses and speculations, *American Heart Journal* 101 (1981) 219–226.
- [6] E.D. Wigle, Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy, *Progress in Cardiovascular Diseases* 28 (1985) 1–83.
- [7] C. Bourmayer, A. Razavi, C. Fournier, et al., Effect of propranolol on left ventricular relaxation in hypertrophic cardiomyopathy: an echocardiographic study, *American Heart Journal* 109 (1985) 1311–1316.
- [8] A.J. Marian, Hypertrophic cardiomyopathy: from genetics to treatment, *European Journal of Clinical Investigation* 40 (2010) 360–369.
- [9] M. Hamada, Y. Shigematsu, S. Ikeda, et al., Ia antiarrhythmic drug cibenzoline: a new approach medical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *Circulation* 96 (1997) 1520–1524.
- [10] J.E. Udelson, R.O. Cannon, S.L. Bacharach, et al., Beta-adrenergic stimulation with isoproterenol enhances left ventricular diastolic performance in hypertrophic cardiomyopathy despite potentiation of myocardial ischemia, *Circulation* 79 (1989) 371–382.
- [11] M. El Gamal, Relief of severe left ventricular outflow obstruction in case of hypertrophic obstructive cardiomyopathy treated with practolol, *British Heart Journal* 37 (1975) 225–228.
- [12] M.J. Frank, Long-term medical management of hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of propranolol, *European Heart Journal* 4 (1983) 155–164.
- [13] P. Gregor, M. Herold, P. Widimský, et al., Electrocardiography in different types of hypertrophic cardiomyopathy, *Czechoslovak Medicine* 8 (1985) 84–97.
- [14] S.H. Kim, S.O. Kim, S. Han, et al., Long-term comparison of apical versus asymmetric hypertrophic cardiomyopathy, *International Heart Journal* 54 (2013) 207–211.
- [15] M. Kaltenbach, R. Hopf, M. Keller, Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with verapamil, a calcium antagonist, *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 101 (1976) 1284–1287.
- [16] J.K. Gwathmey, S.E. Warren, G.M. Briggs, et al., Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. Effect on active force generation during systole, *Journal of Clinical Investigation* 87 (1991) 1023–1031.
- [17] D.M. Anderson, G.L. Raff, T.A. Ports, et al., Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Effects of acute and chronic verapamil treatment on left ventricular function, *British Heart Journal* 51 (1984) 523–529.
- [18] R.O. Bonow, D.R. Rosing, S.E. Epstein, The acute and chronic effects of verapamil on left ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy, *European Heart Journal* 4 (1983) 155–164.
- [19] P. Hanrath, D.G. Mathey, P. Kremer, et al., Effect of verapamil on left ventricular isovolumic relaxation time and regional left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy, *American Journal of Cardiology* 45 (1980) 1258–1264.
- [20] O.M. Hess, J. Grimm, H.P. Krayenbuehl, Diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy: effects of propranolol and verapamil on diastolic stiffness, *European Heart Journal* 4 (1983) 47–56.
- [21] F.J. TenCate, P.W. Serruys, S. Mey, J. Roelandt, Effects of short-term administration of verapamil on left ventricular relaxation and filling dynamics, *Circulation* 68 (1983) 1274–1279.
- [22] M. Suwa, Y. Sirota, K. Kawemura, Improvement in left ventricular diastolic function during intravenous and oral diltiazem therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy: an echocardiographic study, *American Journal of Cardiology* 54 (1984) 1047–1053.
- [23] S. Betocchi, F. Piscione, M.A. Losi, et al., Effects of diltiazem on left ventricular systolic and diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy, *American Journal of Cardiology* 78 (1996) 451–457.
- [24] M. Sugihara, Y. Taniguchi, K. Ito, et al., Effects of diltiazem on myocardial perfusion abnormalities during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy, *Annals of Nuclear Medicine* 12 (1998) 349–354.
- [25] C. Semsarian, I. Ahmad, M. Giewat, et al., The L-type calcium channel inhibitor diltiazem prevents cardiomyopathy in a mouse model, *Journal of Clinical Investigation* 109 (2002) 1013–1020.
- [26] D. Westermann, B.C. Knollmann, P. Steendijk, et al., Diltiazem prevents diastolic heart failure in mice with familial hypertrophic cardiomyopathy, *European Journal of Heart Failure* 8 (2006) 115–121.

- [27] P. Gregor, P. Widimský, V. Červenka, et al., Relaxace levé komory u hypertrofických kardiomyopatií a možnosti jejího ovlivnění verapamilem, *Časopis lékařů českých* 126 (1987) 330–334.
- [28] M. Kaltenbach, et al., Use of calcium-channel blockers in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy, *Practical Cardiology* 10 (1984) 197–215.
- [29] D.R. Rosing, K.M. Kent, J.S. Borer, et al., Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy, *Circulation* 60 (1979) 1201–1213.
- [30] P. Gregor, P. Widimský, V. Červenka, et al., Ineffectiveness of verapamil in reducing myocardial hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy, *Journal of Cardiovascular Ultrasonography* 6 (1987) 119–122.
- [31] M. Troesch, et al., Echocardiographic findings following verapamil in patients with asymmetric septal hypertrophy (ASH), *Circulation* 59 (1979) 155.
- [32] 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy, *European Heart Journal* (2014), <http://dx.doi.org/10.1093/euroheart/ehu284>.
- [33] R. Rosso, J.M. Kalman, O. Rogowski, et al., Calcium channel blockers and beta-blockers versus beta-blockers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, *Heart Rhythm* 4 (2007) 1149–1154.
- [34] C. Pollick, Muscular subaortic stenosis: hemodynamic and clinical improvement after disopyramide, *New England Journal of Medicine* 307 (1982) 997–999.
- [35] M.V. Sherrid, A. Shetty, G. Winson, et al., Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with beta-blockade or verapamil, *Circulation: Heart Failure* 6 (2013) 694–702.
- [36] M. Hamada, S. Ikeda, Y. Shigematsu, Advances in medical treatment of hypertrophic cardiomyopathy, *Journal of Cardiology* 64 (2014) 1–10.
- [37] W.J. McKenna, C.M. Oakley, D.M. Krikler, J.F. Goodwin, Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia, *British Heart Journal* 53 (1985) 412–416.
- [38] P. Melacini, B.J. Maron, F. Bobbo, et al., Evidence that pharmacological strategies lack efficacy for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy, *Heart* 93 (2007) 708–710.
- [39] 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.
- [40] M. Kiriakidis, F. Triposkiadis, J. Dernellis, et al., Effects of cardiac versus circulatory angiotensin-converting enzyme inhibition on left ventricular diastolic function and coronary blood flow in hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *Circulation* 97 (1998) 1342–1347.
- [41] J. Krupička, M. Pěnička, P. Gregor, et al., Ovlivnění hypertrofie levé komory u pacientů s hypertrofickou neobstruktivní kardiomyopatií: výsledky multicentrické randomizované studie CHANCE, *Cor et Vasa* 48 (2006) 55.
- [42] 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.
- [43] M. Pěnička, P. Gregor, R. Kerekes, et al., The effects of candesartan on left ventricular hypertrophy and function in non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a pilot, randomized study. CHANCE study investigators, *Journal of Molecular Diagnostics* 11 (2009) 35–41.
- [44] P. Gregor, K. Čurila, Hypertrophic cardiomyopathy – What is new, *Cor et Vasa* 54 (2012) e300–e304.
- [45] A. Axelsson, K. Iversen, N. Vejlsstrup, et al., Efficacy and safety of the angiotensin II receptor blocker losartan for hypertrophic cardiomyopathy: the INHERIT randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet. Diabetes & Endocrinology* 3 (2015) 123–131.
- [46] H. Kawano, G. Toda, R. Nakamizo, et al., Valsartan decreases type I collagen synthesis in patients with hypertrophic cardiomyopathy, *Circulation Journal* 69 (2005) 1244–1248.
- [47] S.F. Nagueh, R. Lombardi, Y. Tan, et al., Atorvastatin and cardiac hypertrophy and function in hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study, *European Journal of Clinical Investigation* 40 (2010) 976–983.
- [48] V. Senthil, S.N. Chen, N. Tsybouleva, et al., Prevention of cardiac hypertrophy by atorvastatin in transgenic rabbit model of human hypertrophic cardiomyopathy, *Circulation Research* 97 (2005) 785–792.
- [49] N. D'ahan, K. Taouil, A. Dassouli, J.E. Morel, Long-term therapy with trimetazidine in cardiomyopathic Syrian hamster BIO 14:6, *European Journal of Pharmacology* 328 (1997) 163–174.
- [50] 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. *Am J Cardiol* 2005;95:675–8
- [51] J. Veselka, A. Linhart, I. Šteiner, et al. Hypertrofická kardiomyopatie a příbuzná témata, Galén, Praha, 2006;159.