

Главен редактор
доц. д-р Румяна Търновска-Къдрева
Медицински университет - София

Редакционен съвет:

проф. д-р Младен Григоров
И МБАЛ, София
проф. д-р Тихомир Даскалов
НКБ, София
доц. д-р Вера Сиракова
Медицински университет, Варна
проф. д-р Светла Торбова
НТБ, София
доц. д-р Маргарита Цонзарова
НКБ, София

Редакционна колегия

доц. д-р Нина Гочева
НКБ - София
доц. д-р Добромир Гочев
ВМА - София
доц. д-р Асен Гудев
МБАЛ "Царица Йоанна" - София
доц. д-р Стефан Денчев
Медицински университет - София
доц. д-р Юлия Джоргова-Македонска
УБ "Света Екатерина" - София
проф. д-р Атанас Джурджев
Медицински университет - Пловдив
доц. д-р Теменуга Донов
Медицински университет - София
доц. д-р Здравка Каменова
МБАЛ - Стара Загора
доц. д-р Димитър Карастатов
Медицински университет - Варна
проф. д-р Христо Кожухаров
МБАЛ "Царица Йоанна" - София
доц. д-р Цветана Кътова
НКБ - София
проф. д-р Генчо Начев
УБ "Света Екатерина" - София
проф. д-р Чудомир Начев
МБАЛ "Света Анна" - София
доц. д-р Федя Николов
Медицински университет - Пловдив
доц. д-р Ива Паскалева
НКБ - София
доц. д-р Радко Пелов
МБАЛ "Царица Йоанна" - София
проф. д-р Николай Пенков
МБАЛ "Света Марина" - Варна
доц. д-р Иван Перчев
V МБАЛ - София
доц. д-р Димитър Раев
МВР болница
доц. д-р Константин Рамшев
ВМА - София
доц. д-р Люба Терзиева
Медицински университет - София
доц. д-р Божидар Финков
МБАЛ "Света Анна" - София

Адрес за кореспонденция и копия:

доц. д-р Румяна Търновска-Къдрева
Клиника по кардиология, КВБ, МУ
1431 София, Георги Софийски I
e-mail: bgcardiology@mail.bg
GSM - 0897 926374, тел.: (02) 9320 725

Българска кардиология бр. 1/2005 година XI
ISSN 1310 - 7488
Официален орган на
Дружеството на кардиолозите
в България
Всички права запазени

Превод: доц. д-р Нина Белова

Предпечатна подготовка и печат:
24 карата ООД

Графичен дизайн
д-р Деян Загорски



Българска КАРДИОЛОГИЯ

1/2005

Документ за експертния консенсус на Американския колеж по кардиология/ Европейското дружество по кардиология за хипертрофичната кардиомиопатия

Доклад на работната група по документите за експертния консенсус на Американския колеж по кардиология и на комисията по практически указания на Европейското дружество по кардиология*

American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy

A report of the American College of
Cardiology Foundation Task Force on Clinical
Expert Consensus Document and the European
Society of Cardiology Committee for Practice
Guidelines*

European Heart Journal (2003) 24, 1965-1991



ELSEVIER

Документ за експертния консенсус на АКК/ЕДК

Документ за експертния консенсус на Американския колеж по кардиология/Европейското дружество по кардиология за хипертрофичната кардиомиопатия

Доклад на работната група по документите за експертния консенсус на Американския колеж по кардиология и на комисията по практически указания на Европейското дружество по кардиология*

Членове на екипа по разработката: Barry J. Maron, (Co-Chair)^{a,b}, William J. McKenna, (Co-Chair)^{a,b*}, Gordon K. Danielson^a, Lukas J. Kappenberger^{a,b*}, Horst J. Kuhn^{b*}, Christine E. Seidman, Pravin M. Shah^a, William H. Spencer III^a, Paolo Spirito^{a,b*}, Folkert J. Ten Cate^{a,b*}, E. Douglas Wigle^a

Членове на работната група по документите за клиничния експертен консенсус на ФАКК: Robert A. Vogel, (Chair), Jonathan Abrams, Eric R. Bates, Bruce R. Brodie †, Peter G. Danias †, Gabriel Gregoratos, Mark A. Hlatky, Judith S. Hochman, Sanjiv Kaul, Robert C. Lichtenberg, Jonathan R. Lindner, Robert A. O'Rourke ‡, Gerald M. Pohost, Richard S. Schofield, Cynthia M. Tracy †, William L. Winters Jr †

Членове на комисията по практически указания на ЕДК *: Werner W. Klein, (Chair), Silvia G. Priori, (Co-Chair), Angeles Alonso-Garcia, Carina Blomström-Lundqvist, Guy De Backer, Jaap Deckers, Markus Flather, Jaromir Hradec, Ali Oto, Alexander Parkhomenko, Sigmund Silber, Adam Torbicki

Съдържание		
Предисловие	3	Лекарствени средства в крайния стадий 13
Въведение	3	Безсимптомни болни
Организация на комисията и преглед на		Профилактика на инфекциозния
доказателствата	3	ендокардит
Предназначение на този документ за		Бременност
експертен консенсус	3	Терапевтични възможности за неповлияващите
Общи съображения и перспективи	4	се от лекарствата болни
Терминология, определения и клинична		Допълнителни подходи за облекчаване на обструк-
диагноза	4	цията в изходния тракт и симптоматиката
Обструкция в изходния тракт на ЛК	5	Двукамерно пейсиране
Генетика и молекулна диагноза	6	Перкутанна алкохолна аблация на
Общ преглед върху естествения ход и		септума
клиничното протичане	9	Внезапна сърдечна смърт
Симптоми и стратегии за лекарствено лечение	10	Определяне на риска
Бета-адренергични блокери	11	Профилактика
Верапамил	12	Препоръки за спортистите
Дизопирамид	12	Предсърдно мъждене
		Литература

*When citing this document, the American College of Cardiology Foundation and the European Society of Cardiology would appreciate the following citation format: Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shah PM, Spencer WH, Spirito P, Ten Gate FJ, Wigle ED. ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: a 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). Eur Heart J 2003; doi:10.1016/S0195-668X(03)00479-2.

Copies: This document is available on the Web sites of the ACC at www.acc.org and ESC at www.escardio.org. Copies of this document are available by calling 800-253-4636 (US only) or writing the American College of Cardiology Foundation, Resource Center, 9111 Old Georgetown Road, Bethesda, MD 20814-1699 as well as by calling or writing ESC Guidelines-Reprints, Elsevier Publishers Ltd., 32 Jamestown Road, London, NW1 7BY, United Kingdom, Tel: +44.207.424.4422; Fax: +44.207.424.4433; E-mail: gr.davies@elsevier.com

^a American College of Cardiology

^b European Society of Cardiology

* Official representatives of the European Society of Cardiology

† Former members of Task Force

‡ Former Chair of Task Force

0195-668X/03/\$ - see front matter © 2003 American College of Cardiology Foundation and European Society of Cardiology. Published by Elsevier Ltd.

doi:10.1016/S0195-668X(03)00479-2

Предисловие

Този документ е разработен като Документ за клиничния експертен консенсус (ДКЕК), който съчетава ресурсите на Фондацията на Американския колеж по кардиология (ФАКК [ACCF]) и на Европейското дружество по кардиология (ЕДК [ESC]). Той е предназначен да даде представа за сегашното състояние на лечението на болните с хипертрофична кардиомиопатия. Документите за клиничния експертен консенсус са предназначени да информират практикуващите лекари, платците и другите заинтересувани страни относно възгледите на ФАКК и ЕДК по отношение на развиващите се области на клиничната практика и/или методиките, които не са широко разпространени или нови за практикуващата общност. Избраните теми за изясняване от документите за клиничния експертен консенсус са замислени по този начин, тъй като доказателствената основа, опитът с методиката и/или клиничната практика не са приети за достатъчно добре разработени, за да бъдат преценявани по традиционния начин от Практическите указания на Американския колеж по кардиология /Американската кардиологична асоциация (АКК/АКА [ACC/АНА]). Често темата е предмет на значително, продължаващо и в момента проучване. Така че читателят следва да разглежда ДКЕК като оптималната инициатива на АКК и ЕДК за информиране и насочване на клиничната практика в областите, където все още може да няма на разположение сигурни доказателства или доказателствата за момента да не са общоприети. Когато е възможно, ДКЕК включва показания и противопоказания. Впоследствие Комисията по практическите указания на АКК/АКА ще се ангажира с някои от темите, разгледани от ДКЕК.

Работната група по документите за клиничния експертен консенсус прави всичко възможно да избегне някакви съществуващи или потенциални конфликти на интереси, които могат да възникнат като резултат от външни взаимоотношения или личен интерес на член на експертния съвет. В случая всички членове на експертния съвет са помолени да направят открити изявления за информиране на разработващия екип по отношение на всички подобни взаимоотношения, които биха могли да бъдат възприети като реални или потенциални конфликти на интереси. Тези изявления се прегледват от основната работна група, на първата среща се докладват устно пред всички членове на разработващия експертен съвет и при възникване на промени се осъвременяват.

Robert A. Vogel, MD, FACC, Председател,
Работна група на ФАКК по документите за
клиничния експертен консенсус
Werner W. Klein, MD, FACC, FESC, Председател,
Комисия на ЕДК по практическите указания

Въведение

Организация на комисията и преглед на доказателствата

Разработващият екип се състои от признати експерти по хипертрофична кардиомиопатия (ХКМП), които са представители на Фондацията на Американския колеж по кардиология и на Европейското дружество по кардиология. Представени са както академичните, така и частните общности. Документът е рецензиран от двама официални рецензенти, посочени от ФАКК, трима официални рецензенти, посочени от ЕДК, 12 члена от Комисията по клинична електрофизиология на ФАКК и четирима допълнителни рецензенти на съдържанието, които са посочени от разработващия екип. Документът е одобрен за публикуване от Съвета на настоятелството на ФАКК през август 2003 г. и от Съвета на ЕДК през юли 2003 г. Този документ ще се приема за действащ, докато Работната група по документите за клиничния експертен консенсус не го ревизира или не го изтегли от разпространение. Освен библиографията, цитирана като част от този документ, обширна библиография, която включва допълнителни препратки, свързани с темата, е на разположение в уебсайтовете на ФАКК и ЕДК.

Предназначение на този документ за експертния консенсус

Хипертрофичната кардиомиопатия е сложно и относително често генетично заболяване на сърцето (около 1:500 за общото възрастно население)¹, което е било предмет на интензивно наблюдение и изследване в продължение на повече от 40 години.²⁻¹⁵ Хипертрофичната кардиомиопатия засяга мъжете и жените поравно и се среща в много раси и страни, въпреки че е подценявано диагностицирането ѝ при жените, малцинствата и групите от население, които са в неблагоприятно положение.¹⁶⁻²⁰

Хипертрофичната кардиомиопатия е особено честа причина за внезапната сърдечна смърт (ВСС) при младите хора (включително и при тренираните спортисти)²¹⁻²⁹ и може да причини смъртта или инвалидизирането на болни от всички възрасти, въпреки че често може да бъде съвместима и с нормална продължителност на живота.³⁰⁻³⁵ Поради разнородния си клиничен ход и прояви,^{7,36-42} ХКМП често създава несигурност и представлява сериозен проблем при избора на лечението за кардиолозите и другите практикуващи лекари, особено за онези, които рядко се занимават с диагностицирането на болни с това заболяване.

Като се има предвид въвеждане на нови стратегии в лечението, на подгрупите от болни с ХКМП,^{7,43-49} споровете са предвидими и периодично възникват трудни въпроси. Следователно

днес е особено навременно да се изяснят и разгледат в перспектива онези клинични проблеми, които съответстват на бързо развиващото се лечение на ХКМП.

Общи съображения и перспективи

Това клинично и научно изявление отразява консенсуса на експертния съвет, определен от АКК и ЕДК. Разработващият екип се състои от кардиолози и молекулярни биолози, всеки от които има значителен опит с ХКМП. Експертният съвет се е съсредоточил главно върху лечението на това сложно заболяване и е извел разумни, практически и съвременни стратегии за лечението на многото подгрупи от болни, които съставят широкия спектър на заболяването ХКМП. Поради относително ниската честота на ХКМП в общата кардиологична практика,⁵⁰ разнородните болестни прояви и механизми на достигане до смъртен изход или инвалидизиране, и преднамереността в извадките при позоваване на болните,^{7,11,13,36-38,42,51-59} категорията на доказателствата, които определят решенията за лечението по отношение на лекарства или апаратура, често произтича от нерандомизирани или ретроспективни проучвания. Поради това в общи линии при ХКМП не съществува планиране на широкомащабни контролирани и рандомизирани проучвания, като онези, които осигуриха важните отговори при лечението на исхемичната болест на сърцето (ИБС) и на застойната сърдечна недостатъчност.⁶⁰⁻⁶² Стратегиите при лечението са възникнали по необходимост въз основа на наличните данни, които като схема често са базирани на наблюдения, понякога са получени от относително малки групи от болни или са изведени от натрупания клиничен опит на отделни изследователи, както и представляват разумни заключения, придобити от други сърдечни заболявания. Построяването на строги клинични алгоритми, проектирани да определят прогнозата и да наложат решенията за лечението на всички болни, е било предизвикателство и все още не е достигнато общо съгласие. В някои клинични ситуации решенията по лечението и стратегиите неизбежно трябва да бъдат индивидуализирани спрямо съответния болен.

През последното десетилетие има съществен напредък в разгадаването на молекулните основи, клиничния ход и лечението на ХКМП. Има нарастващо осъзнаване на клиничната и молекулярна разнородност, характерна за това заболяване и на многото подгрупи от болни, които неизбежно повлияват съображенията при лечението. Някои от тези стратегии при лечението са нови и развиващи се и този документ не може да даде окончателните преценки за тяхната роля в комбинацията от лечебни възможности по отношение на всички случаи. В днешно време съществуват малко налични данни по отношение на някои редки

подтипове в широкия спектър на заболяването, които да могат да насочват лечението по категоричен начин. Като взема предвид тези съображения, експертният съвет се е опитал да създаде документ, който е не само съвременен и отговарящ на проблема, но има и потенциала да остане такъв в продължение на много години.

Терминология, определения и клинична диагноза

Клиничната диагноза на ХКМП се поставя най-лесно и сигурно с помощта на двуизмерната ехокардиография чрез доказване на левокамерна хипертрофия (ЛКХ) (в типичния случай асиметрична, а на практика показваща всякакви варианти на дифузно или сегментно задебеляване на левокамерната (ЛК) стена).³⁶ Задебеляването на левокамерната стена е съчетано с недилатирана и хиперкинетична камера (често с облитерация на кухината по време на систола) при отсъствие на друго сърдечно или системно заболяване (напр. хипертония или аортна стеноза), което да може да причини размера на съществуващата хипертрофия, независимо от това дали има или не обструкция на изходния тракт на ЛК.^{1,5,7,36} Въпреки че обичайният клинично-диагностичен критерий за ХКМП е максималната дебелина на стената да бъде по-голяма или равна на 15 mm, корелациите “генотип-фенотип” са доказали, че на практика всяка дебелина на стената (включително и онези в нормални граници) може да бъде съчетана с наличието на мутантен ген за ХКМП.^{6,17,19,63-65} Умерено увеличената дебелина на ЛК стена от 13 до 14 mm, която евентуално се дължи на ХКМП, трябва да се разграничава от някои екстремни прояви на “спортното сърце”, причинено от физиологични механизми.⁶⁶⁻⁶⁸ Въвеждането на съвременното магнитно-резонансно изобразяване, което осигурява томографски образи на цялата ЛК с висока разделителна способност, може да изпълнява ролята на допълнителна диагностична възможност⁶⁹ особено при наличието на ехокардиографски образи с не най-доброто качество от техническа гледна точка или когато сегментната хипертрофия е ограничена до необичайни локализации в ЛК стена.

След като през 1958 г. Теаре прави съвременното ѝ описание,¹² ХКМП е била известна с обръкваща поредица от наименования, които до голяма степен отразяват нейната клинична разнородност, относително рядката ѝ поява в кардиологичната практика и “деформирания” опит на ранните изследователи. Този терминологичен проблем е бил и пречка за разпознаването на заболяването в медицинската и немедицинската общност. Хипертрофичната кардиомиопатия (или ХКМП) днес е широко приетият предпочитан термин⁷, защото той описва цялостния спектър на заболяването без да въвежда заблуждаващите зак-

лючения, че обструкцията в изходния тракт на ЛК е неизменна черта на заболяването, както е при термините хипертрофична обструктивна кардиомиопатия,⁷⁰ мускулна субаортна стеноза⁷¹ или идиопатична хипертрофична субаортна стеноза.⁷² Повечето болни с ХКМП действително не показват обструкция в изходния тракт при покой (при базални условия), въпреки че много от тях могат да развият динамични субаортни градиенти от различна величина под влияние на провокиращи проби или вещества.^{7,13, 41, 72-77} За отбелязване е, че макар и отсъствието на обструкция (при покой) да е обичайно и при симптомните, и при безсимптомните болни, повечето методи на лечение са били насочвани към онези симптомни болни с ХКМП, които имат обструкция в изходния тракт.^{41,43-49, 78-108}

Обструкция в изходния тракт на ЛК

Разграничаването на обструктивните от необструктивните форми на ХКМП, основано върху наличието или липсата на градиент в изходния тракт на ЛК при покой и/или в условия на провокация, има клинично значение.^{5, 7-11,13, 41,109,110} Всъщност при повечето болни терапевтичните стратегии по традиция са били съобразявани със състоянието на хемодинамиката. Градиентите на изходния тракт са отговорни за силния систоличен шум на върха по време на изтласкването, съчетан с комбинация от специфични клинични признаци:^{14, 72,111} хипертрофия на базалната част на междукамерната преграда и малък изходен тракт, и уголемена и удължена митрална клапа у много от болните.^{39,112-114} По локализация обструкцията може да бъде субаортна^{13, 71, 72} или в срединната част на кухината.^{13,115} Субаортната обструкция се причинява от систолично движение напред (SAM) на платната на митралната клапа и на контакта с междукамерната преграда в средата на систолатата.^{13,71,113,116-119} Тази механична пречка в изходния тракт се явява при наличието на изтласкване с висока скорост, при което в началото на систолатата може да бъде изтласкана различна част от антероградния кръвен поток.^{120,121} Систоличното движение напред вероятно може да се обясни с ефекта на увеличаването^{117,122} или може би с феномена на Venturi^{13,118} и е отговорно не само за субаортната обструкция, но и за съпътстващата митрална регургитация (обикновено лека до умерена по степен) поради дефектна апозиция на платното, което обичайно е насочено назад към лявото предсърдие.^{111,123} Когато струята на митралната регургитация е насочена централно или напред в лявото предсърдие, или ако има множество струи, следва да се подозира отделно първично засягане на митралната клапа (напр. миксоматозна дегенерация, фиброза на митралните платна или патологична инсерция на папиларния мускул).^{13,91,115,124} Рядко (може би в 5% от случаите) градиентите и препя-

тствието в изходния тракт се причиняват предимно от мускулна апозиция в срединната част на кухината - обикновено без митрално-септален контакт, която включва патологична пряка инсерция на антеролатералния папиларен мускул към предното митрално платно или ексцесивна срединно-камерна хипертрофия или хипертрофия на папиларния мускул и патологично изместване.^{13,91,115}

Макар и в миналото да е било повод за периодични спорове,^{72,120,125,126} днес съществува общоприето признаване на факта, че субаортният градиент (30 или повече mm Hg) и свързаните с това повишения на интракавитарното ЛК налягане отразяват истинската механична пречка на изходния тракт и са от патофизиологично и прогностично значение за болните с ХКМП.^{127,128} Обструкцията на изходния тракт наистина е мощен, независим предиктор за напредването на заболяването към дължания се на ХКМП смъртен изход (относителният риск в сравнение с болните без обструкция е 2,0), към тежките симптоми на III или IV клас според Ню Йоркската Кардиологична Асоциация [New York Heart Association] (NYHA) или към смъртен изход специално от сърдечна недостатъчност или мозъчен удар (относителният риск в сравнение с болните без обструкция е 4,4).¹²⁷ Вероятността от появата на тежки симптоми и смъртен изход поради обструкция на изходния тракт обаче не е по-голяма, когато градиентът се е повишил над прага от 30 mm Hg.¹²⁷

Свързаните с хроничните градиенти на изходния тракт последици на заболяването вероятно се дължат на произтичащите повишено напрежение на ЛК стена, исхемия на миокарда и в края на краищата клетъчна смърт и заместваща фиброза.^{7,127,129} Следователно наличието на обструкция на ЛК изходен тракт оправдава намесата за намаляване или премахване на значителните субаортни градиенти при болните с тежка симптоматика, които не се повлияват от максималното лекарствено лечение.^{11,14,41,127}

Характерно е, че обструкцията при ХКМП е динамична (т.е. не е фиксирана): размерът (или даже наличието) на градиента в изходния тракт може да варира спонтанно и да се променя значително при някои физиологични състояния - от преяждане до прием на малко количество алкохол.^{72,73,109} Предлагани са различни гранични стойности на градиентите за разпределяне на отделните болни в подгрупи според хемодинамиката, но строгото подразделяне в такива хемодинамични категории според градиента може да бъде трудно поради динамичните промени, които може да настъпят при отделните болни.^{72,73}

Независимо от това е разумно цялостният спектър на ХКМП да се раздели на хемодинамични подгрупи въз основа на представителния върхов

моментен градиент, определен с помощта на постоянна Доплерова ехокардиография: 1) обструктивен градиент при базални условия (покой) равен или по-голям от 30 mm Hg (2,7 m/s с Доплер); 2) латентен обструктивен градиент (който може да бъде провокиран) - по-нисък от 30 mm Hg при базални условия и равен или по-голям от 30 mm Hg при проба с провокация; 3) необструктивен - градиент по-нисък от 30 mm Hg както при покой, така и в условия на провокация. Според установеното споразумение на клиницистите, ЛК градиенти в изходния тракт се измерват рутинно неинвазивно с помощта на постоянна Доплер-ЕхоКГ, като при това заболяване обикновено се избягва необходимостта от последователни сърдечни катетеризации (освен ако не се обсъжда възможността за ИБС или други съпътстващи нарушения като първично клапно засягане).

Важно е да се подчертае, че в ехокардиографските, катетеризационните и функционалните лаборатории традиционно са били използвани множество намеси, за да се открият латентните (индуцируеми) градиенти (напр. инхалиране на амилнитрит, проба на Valsalva, реакцията след камерна екстрасистола, инфузия на изопротеренол или добутамин, изправено положение и физиологично физическо обременяване),^{3,72,73} но все пак липсва строго стандартизиране на тези прийоми и в крайна сметка много от тях са били приети за нефизиологични. За да се определят латентните градиенти по време на и/или непосредствено след обременяването за целите на основните решения по лечението, може би най-физиологичната и предпочитана проба за провокация е тредмилът или велоергометрията в комбинация с Доплер-ЕхоКГ, ако приемем че свързаните с ХКМП симптоми се откриват обичайно при натоварване. Интравенозното приложение на добутамин не е желателно,^{130,131} както е обсъдено в частта върху алкохолната аблация на септума.

Генетика и молекулярна диагноза

Хипертрофичната кардиомиопатия се унаследява като Менделова автозомна доминантна черта и се причинява от мутация във всеки един от 10-те гена, които кодират белтъчните компоненти на сърдечния саркомер, който е съставен от дебели и тънки филаменти със съкратителни, структурни или регулаторни функции.^{6,9,17-19,64,65,132-139} Възможно е разнообразният клиничен спектър да се приеме като една единствена болестна единица и като първично засягане на саркомера.^{18,63} Три от причиняващите ХКМП мутантни гени доминират по честота - тези за тежката верига на бета-миозина (първият идентифициран), миозин-свързващият белтък С и сърдечният тропонин Т и вероятно са представени при повече от половината от генотипизираните болни в днешно време. Всеки един от

други седем гена може да бъде отговорен за по-малък брой случаи: гените за регулаторните или основните леки вериги на миозина, за титина, алфа-тропомиозина, алфа-актина, сърдечния тропонин-І и за тежката верига на алфа-миозина. Това генетично разнообразие е резултат на вътрешна разнородност, като днес са разпознати повече от 200 мутации (Вж. <http://genetics.med.harvard.edu/~seidman/cg3>), повечето от които са "променящи смисъла" [missense], където един аминокиселинен остатък е заменен с друг.⁶³ В действителност молекулните дефекти, отговорни за ХКМП, обикновено са различни при лицата без родствени връзки. Без съмнение още много други мутации във вече идентифицираните гени (а даже и в други гени, всеки от които вероятно е причина за малък процент от семейната ХКМП) остават за разпознаване.

Фенотипната експресия на ХКМП (т.е. ЛКХ) е резултат не само на причиняващата я мутация, но и на модифициращи гени и на фактори на околната среда.^{140,141} Големината на ефекта, който имат модифициращите гени върху морфологичната изява, все още не е била изследвана системно, но може да бъде изведена въз основа на фенотипната вариабилност на засегнатите лица от същото семейство, които са носители на същите причиняващи заболяването мутации. Поради сложността на молекулярно-биологичните характеристики на хипертрофията-голям брой гени могат да повлияят върху фенотипната експресия. Все повече се признава и ролята на генетичните фактори в генезата на електрофизиологичните нарушения, свързани с ЛКХ. Например при мутация Arg663 в бета-миозиновата тежка верига е установен повишен риск от предсърдно мъждене (ПМ) при ХКМП.¹³⁶

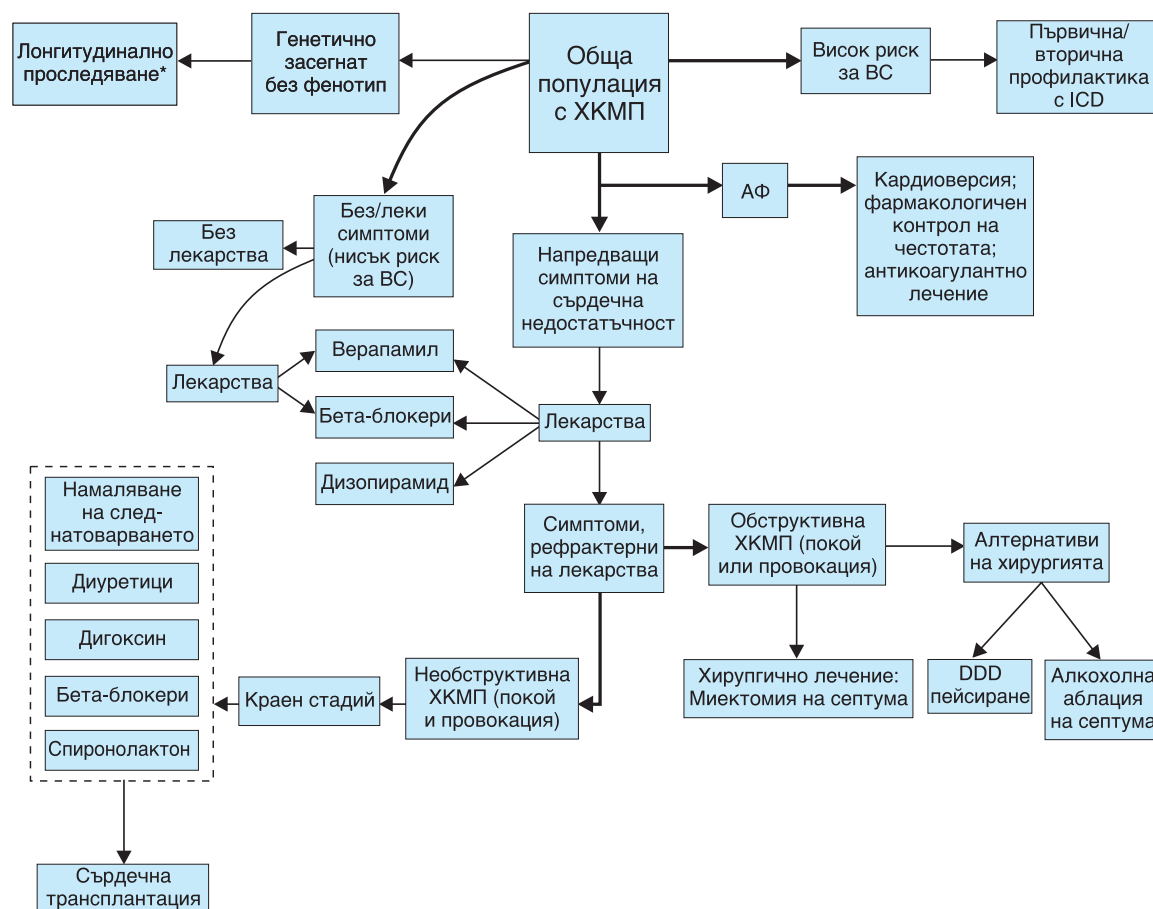
Има съобщения, че "променящите смисъла" мутации в гена, който кодира гама-2-регулаторната субединица на активирания от АМФ протеинкиназа (PRKAg2), един регулатор на хомеостазата на енергията в клетката, причиняват семейна ЛКХ, съпътствана от пре-ексцитация на камерната мускулатура.^{134,142} Отсъствието на класическите хистопатологични промени като безразборно разположение на миоцитите, ясната молекулярна причина за ЛКХ (отчасти отразяваща натрупването на гликоген в миоцитите) и напредващото засягане на проводната система и сърдечният блок разграничават PRKAg2 от мутациите на гена на саркомерния белтък, които са типични за ХКМП.¹⁴² В действителност този синдром вероятно се приема най-точно като заболяване на метаболитното складиране, което е различно от истинската ХКМП. Поради това може да не е най-правилно лечението и оценката на клиничния риск при болните със сърдечна хипертрофия и WPW-синдром да се основават на данните, получени от пациенти с ХКМП. Също така задебеляване на ЛК стена, което прилича на ХКМП, се явява у деца (и у някои

възрастни) с други болестни нарушения - напр. при синдрома на Noonan, митохондриалните миопатии, атаксията на Friedreich, метаболитни нарушения, болестта на Anderson-Fabry (X-свързания дефицит на лизозомния ензим алфа-галактозидаза),^{143,144} нееднородност на ЛК¹⁴⁵ и сърдечната амилоидоза.¹¹⁰

Молекулно-генетичните проучвания през последното десетилетие подчертават голямата клинична и генетична разнородност на ХКМП и осигуряват значителното проникване в нейната същност, включително и възможността да се постигне предклинична диагностика на лицата, които са засегнати с мутантен ген, но на двуизмерна ехокардиография (или ЕКГ) не показват доказателства за фенотипна проява на заболяването.^{6,17,57,64,65,146,147} В действителност ХКМП може би е още по-честа сред общото население, отколкото е цитираната болестност от 1:500 (въз основа на разпознаването на установения фенотип с помощта на ехокардиография)¹ поради непълната, изискваща време, променлива фенотипна изява на заболяването и защото много от засегнатите лица не са били разпознати клинично и не са представени в общата кардиологична практика, където заболяването е относително рядко.⁵⁰ При кли-

ничната оценка на индивидуалните родословия е задължително пробандът да бъде осведомен за семейната природа и за автосомно доминантното предаване на ХКМП.

Клиничните черти на ХКМП (напр. ЛКХ на ЕхоКГ, патологичен тип ЕКГ или симптоми, свързани със заболяването) няма да се проявят у всички лица, които носят генетичен дефект, във всеки момент от живота, като особено у младите патологичните промени в ЕКГ с 12 отвеждания или доказателствата за диастолна дисфункция, установени с помощта на Доплеровото тъканно изобразяване, могат да предшества фенотипната изява в ехокардиограмата.^{148,151} В действителност клиничните и молекулно-генетичните проучвания са доказали, че на практика не съществува изискване за минимална дебелина на ЛК стена, която да съответства на наличието на причиняващ ХКМП мутантен ген.^{17,65,146-148,152} Например за децата на възраст под 13 години е обичайно да бъдат засегнати “мълчаливи” носители на мутация без доказателства за ЛКХ в ехокардиограмата. Най-често съществено ремоделиране на ЛК със спонтанна поява на ЛКХ настъпва заедно с ускорения соматичен растеж и съзряване през юношеските години, като обикновено морфологична-



Фиг. 1 Клинично представяне и стратегии за лечението за подгрупите пациенти от широкия клиничен спектър на хипертрофичната кардиомиопатия (ХКМП). Вж. текста за подробностите. ПМ = предсърдно мъждене; DDD = двукамерно; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; ВС = внезапна смърт и Rx = лечение. Адаптирана с разрешение.¹¹ *Не е посочено специфично лечение или намеса освен при изключителни обстоятелства.

та проява е завършена във времето, когато е достигната физическата зрялост (около 17 до 18 години).^{150,152,153}

Освен това в последно време се появяват модерни диагностични критерии за ХКМП, основани на генотипно-фенотипните проучвания, които показват, че непълна пенетрация и изява на заболяването при липса на (или минимална) ЛКХ могат да настъпят у възрастни индивиди (най-често в резултат на мутации на сърдечния миозин-свързващ белтък С или на тропонин Т).^{17-19,65,135,149,151} Както при трансверзални, така и при серийни ехокардиографски проучвания,⁶⁵ мутациите в гена на миозин-свързващия белтък С са показали зависима от възрастта пенетрация и късно начало на фенотипните прояви, при което забавена поява или възникване на ЛКХ de novo в ехокардиограмата се среща на средна възраст или дори по-късно. Поради това е била преоценена традиционната догма, според която се е приемало, че нормалната ЕхоКГ (и ЕКГ), направени след пълното израстване, говорят за генетично незагнетен родственик. Такива морфологични промени с късно начало при възрастните налагат разбирането, че вече не е възможно да се даде на безсимптомните членове на семейството при съзряването им (и даже на средна възраст) категоричното уверение, че те не носят причиняващия заболяването мутантен ген за ХКМП само въз основа на нормалната ехокардиограма и ЕКГ.

Клиничното проследяване на родствениците по първа генерация и на другите членове на семейството трябва да бъде насърчавано. Поради това, когато диагнозата, която се основава на ДНК, не е възможна, препоръчаната клинична стратегия за проследяване на членовете на семейството използва анамнезата и физикалното изследване, ЕКГ с 12 отвеждания и 2Р-ЕхоКГ веднаж годишно през юношеския период (12 до 18-годишна възраст). Поради възможността за забавено начало на ЛКХ при възрастните, основателно и разумно е да се препоръча възрастните родственици с нормални ехокардиограми на възраст 18 и повече години да се подлагат на допълнителни клинични изследвания, осъществявани приблизително на всеки пет години. Проследяването на родствениците, които са на възраст под 12 години, обикновено не се прилага системно, освен ако детето няма наследствена анамнеза за висок риск или не е ангажирано в особено интензивна програма за състезателно спортуване. Постигнато е съгласие засегнатите пациенти, които са открити при проследяване на семейството (или по друг начин), да се оценяват на интервали от приблизително 12 до 18 месеца, както е описано в раздела за “Стратифициране на риска” и “ВСС”.

Лабораторният ДНК-анализ на мутантните гени е най-сигурният метод за поставяне на диагнозата ХКМП. В днешно време обаче има някол-

ко препятствия за пренасянето на генетичните изследвания в клиничната практика и в рутинната клинична стратегия. Това са значителната генетична разнородност, ниската честота, с която всяка етиологична мутация се явява в общата популационна група с ХКМП и важните методологични трудности, които са свързани с разпознаването на една единствена, причиняваща заболяването мутация измежду 10 различни гена, като се имат предвид сложните, продължителни и скъпи лабораторни методики, които се използват за това. Анализът на мутациите в днешно време е ограничен в няколко ориентирани към научни изследвания лаборатории. Съвременното разработване на по-добри методологични възможности за автоматизирано, пряко ДНК-секвенционирание и на косвения подход при секвенционалното характеризирание осигурява в днешно време чувствителни методики, които могат точно да определят молекулната причина за ХКМП при един единствен пробанд, без да се включват членовете на семейството или да се използва сложния анализ за определяне на скачеността на гените при големи групи от родственици. Все пак големият брой и размер на гените, които може да се наложи да бъдат изследвани у всеки пробанд, продължава да ограничава ефективността на основаната върху генетичния анализ диагноза. Щом обаче е доказана мутация при един пробанд, точното определяне на генетичното състояние при всички членове на семейството е както ефективно, така и не е свързано с много средства.

Въпреки че съществува интерес към приложението на генното лечение при редица наследствени заболявания у човека, засега клиничното използване на тази технология при ХКМП е изключително несигурно. Хипертрофичната кардиомиопатия се предава като автосомна доминантна черта и засегнатите лица притежават един мутирал и един нормален алел. Тъй като повечето мутации при това заболяване причиняват заместването на само една аминокиселина в кодиращия белтък, теоретично генното лечение би имало обезкуражаващата задача да се прицели избирателно и да инактивира мутирания ген, кодиращия белтък или и двата едновременно. Освен това подборът на пациентите за генното лечение би бил особено сложен при положение, че някои форми на заболяването са съвместими с нормалната продължителност на живота и с липсата на симптоматика. Подобни лечебни намеси навярно биха били приложими само при малка подгрупа болни, която се състои от засегнати членове на много млада възраст от високо-рискови семейства, разпознати преди развитието на ЛКХ. Естествените модели на ХКМП при животни¹⁵⁴ или моделните организми, включително мишки и зайци, могат да насърчат развитието на фармакологично лечение, което намалява проявите на болестта, включител-

но хипертрофията и интерстициалната (матриксната) фиброза.¹⁵⁵⁻¹⁵⁸

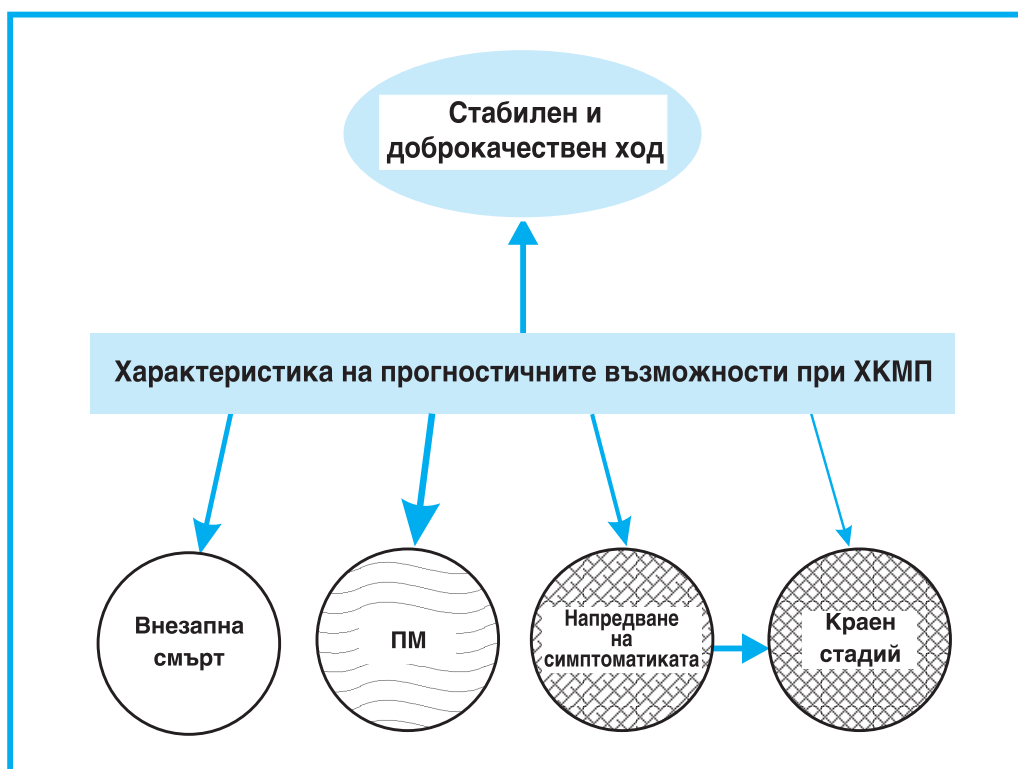
Общ преглед върху естествения ход и клиничното протичане

Хипертрофичната кардиомиопатия е уникално сърдечно-съдово заболяване с възможност за клинична проява през всяка фаза на живота от бебешката до старческата възраст (от първия ден до над 90-годишна възраст). Клиничното протичане обикновено е различно и пациентите могат да останат стабилни в продължение на дълги периоди от време, като повече от 25% от групата с ХКМП достигат нормалната продължителност на живота (75-годишна възраст и повече).^{7,30,31,34,159} Протичането при много болни обаче може да бъде прекъснато от неблагоприятни клинични явления, които са свързани най-вече с внезапната, неочаквана смърт, мозъчната емболия и последиците на сърдечната недостатъчност.^{5,7,29,30,38} Хипертрофичната кардиомиопатия е и рядка причина за тежка сърдечна недостатъчност при новородените и много малките деца и появата ѝ в тази възрастова група сама по себе си представлява неблагоприятен прогностичен белег.^{53,58}

Обикновено неблагоприятното клинично протичане напредва в една или повече от следните различни посоки, което в крайна сметка определя стратегиите на лечението (фиг. 1 и 2):^{5,7,11,14,26} 1) висок риск от преждевременна и неочаквана смърт; 2) напредваща симптоматика главно от

задух при усилие, болка в гърдите (типична за стенокардия или нетипична по своята природа) и промени в съзнанието, включващи синкоп, състояние, подобно на синкоп или пре-синкоп (т.е. замаяване/причерняване) при запазена ЛК систолна функция; 3) прогресиране към напреднала застойна сърдечна недостатъчност (фазата на “крайния стадий”) с ремоделиране на ЛК и систолна дисфункция^{37,160} и 4) усложнения, дължащи се на ПМ, включително и мозъчна емболия.^{38,161-163}

Пълната оценка на клиничните последици на ХКМП (и стратегията за нейното лечение) обаче изисква ясно осъзнаване на необичайните схеми и предубедеността при подбора на болните, които са оказали значително въздействие върху нашите представи за това заболяване.^{5,7,11,59,164} Може би в много по-голяма степен, отколкото при другите сърдечно-съдови заболявания, голяма част от публикуваните клинични данни, събирани в продължение на повече от четири десетилетия, са произлезли предимно от няколко високо специализирани центъра в Северна Америка и Европа, като обхванатите цитирани болни са непредставителни поради тяхното високо-рисково състояние или тежка симптоматика, която изисква високо специализирано лечение (например хирургична намеса).^{59,64} От друга страна клинично стабилните, безсимптомните или болните в напреднала възраст често са представени в недостатъчна степен.



Фиг. 2 Основни посоки на напредване на болестта при хипертрофичната кардиомиопатия (ХКМП). Дебелината на съответните стрелки отговаря приблизително на честотата, с която посоката се среща сред популацията с ХКМП. ПМ = преждевременно мъждане.

Прекаленото доверие в често цитираната от високо специализираните центрове злокобна честота от 3% до 6% годишно за свързаната с ХКМП преждевременна смъртност може да е довела до преувеличаване на общия риск и въздействие на това заболяване върху болните и по този начин до погрешната представа, че ХКМП неизменно е неблагоприятно заболяване с неизбежни опасни последици, които често изискват значителна лечебна намеса.^{7,59,165} По-скорошните съобщения от заведения извън високо специализираните центрове, с не толкова подобрени групи, регионални и на принципа на местната общност, които не са обект на предубедеността при цитирането от специализираните центрове и вероятно са по-представителни за общото състояние на заболяването, дават годишна смъртност в доста по-ниски граници от порядъка на 1%, с преживяемост на болните, която не се различава от тази за общото възрастно население в САЩ.^{7,30,31} Трябва да се отбележи, че в широкия спектър на ХКМП има подгрупи болни с годишна смъртност, надвишаваща 1% и достигаща до 6% годишно, която преди това е приписвана общо за заболяването.^{7,11,41,165,166}

Хипертрофичната кардиомиопатия, причинена от мутации в един белтък на саркомерите, се среща и у много възрастните хора.¹³⁹ Тя трябва да се различава от хипертоничното сърце, което не се определя от генетични или от възрастово обусловени промени при лицата в напреднала възраст. Факторите, които определят по-голямата преживяемост при някои болни с ХКМП, до голяма степен не са изяснени. Възможно е доброкачествен генетичен материал да носи благоприятна прогноза и очаквана нормална продължителност на живота. В днешно време обаче на разположение има генотипни данни само за ограничен брой пациенти в напреднала възраст, като най-често срещани са мутациите в гена за сърдечния миозин-свързващ белтък С.¹³⁹ За по-възрастните болни с ХКМП е типична относително умерената степен на ЛКХ и може да липсва тежка симптоматика. Някои даже имат големи субаортни градиенти при покой със SAM при нормални по размери митрални платна, които са значително изместени напред, вероятно поради калциеви отлагания в задната част на митралния пръстен при особено малкия изходен тракт на ЛК.¹⁶⁷ Окончателната клинична диагноза ХКМП при пациентите в напреднала възраст с ЛКХ и системна хипертония често е трудна за поставяне, особено когато дебелината на ЛК стена е по-малка от 20 mm и липсва SAM. Когато липсва генно типизиране, изразената ЛКХ, непропорционална на повишаването на артериалното налягане, необичайните варианти на ЛКХ, характерни само за ХКМП³⁶ или обструкцията в изходния тракт на ЛК при покой представляват презумптивни доказателства за

ХКМП.¹²⁷

Не е необичайно ХКМП да бъде съпътствана от други сърдечни заболявания като системна хипертония и/или ИБС. Лечението на ХКМП при такива болни трябва да се обсъжда независимо от отделните съпътстващи заболявания и всяка от болестните единици да се лекува според нейната същност. Например, специфични опасения, които могат да възникнат, са отказ от инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АКЕ) за контролиране на хипертонията при наличие на обструкция в изходния тракт на ЛК, която е свързана с ХКМП при покой или при провокация, както и невъзможността да се изключи диагнозата ИБС при онези болни с ХКМП, които имат стенокардия.

В заключение може би е най-точно ХКМП да се разглежда като сложно заболяване, което може да причини важни клинични последици и преждевременна смърт при някои болни, докато много други пациенти достигат нормално дълголетие и очаквана продължителност на живота с умерена инвалидизация или без такава, и без значителни лечебни намеси. Много лица, засегнати от ХКМП, не се нуждаят от лечение през по-голямата част или през целия си естествен живот, поради което имат право на окуражаване по отношение на своята прогноза.

Симптоми и стратегии за фармакологично повлияване

Основна цел при лечението на ХКМП е облекчаването на симптомите, които са свързани със сърдечната недостатъчност (фиг. 1). След въвеждането на бета-блокери в средата на шестдесетте години, в продължение на повече от 35 години фармакологичното лечение е било началният традиционен лечебен подход за облекчаване на инвалидизиращите симптоми на задух при усилие (с или без съпровождаща болка в гърдите) и за подобряване на работния капацитет.^{3,10,14,168-179} Лекарствата често са единствената лечебна възможност на разположение за многото пациенти без обструкция в изходния тракт на ЛК при покой или провокация, които съставляват значителна част от популацията с ХКМП. В действителност, установената практика е да се започне фармакологичното лечение емпирично, когато се явят симптомите на намаляване на работния капацитет, въпреки че са били проведени няколко рандомизирани проучвания за сравняване на лекарствени ефекти при ХКМП5,^{7,11,179} (фиг. 1).

Задухът при усилие и инвалидизирането (често съпроводени от болка в гърдите), замаяването, пресинкопът и синкопът обикновено се явяват при наличие на запазена систолна функция и недилатирана ЛК.^{5,7,11,14,180} Изглежда до голяма степен симптомите са причинени от диастолната дисфунк-

кция с нарушено пълнене поради патологичната релаксация и повишената ригидност на камерата, което от своя страна води до повишени крайни диастолични налягания в лявото предсърдие и ЛК (с намален ударен и минутен обем),¹⁸¹⁻¹⁸⁸ белодробен застой и нарушен работен капацитет с понижена кислородна консумация при максимално усилие.¹⁸⁹

Патофизиологията на подобни симптоми, които се дължат на тази форма на диастолна сърдечна слабост, може да бъде преплетена и с други важни патофизиологични механизми като миокардната исхемия,¹⁹⁰⁻²⁰¹ обструкцията в изходния тракт, съпроводена от митрална регургитация^{13,127} и ПМ.¹⁶³ В действителност много пациенти могат да имат симптоматика до голяма степен поради диастолната дисфункция или миокардната исхемия при липса на обструкция в изходния тракт (или тежка хипертрофия). Другите болни (т.е. онези с обструкцията в изходния тракт) са по-инвалидизирани от повишените налягания в ЛК и съпътстващата митрална регургитация, отколкото от диастолната дисфункция, както се доказва от често драматичното благоприятно повлияване на симптомите, получено в резултат на големите лечебни намеси, които намаляват или премахват градиента в изходния тракт (най-често миектомията или алкохолната аблация).^{7,13-15,49,81,83-88,90-95,102-106,202}

Болката в гърдите при липса на ИБС може да бъде типична стенокардна или нетипична. В по-голямата си част дискомфортът в гръдната област вероятно се дължи на пристъпите от миокардна исхемия, които се доказват от намирането на цитатрикси при аутопсия,^{51,195,199,203} трайните или обратими нарушения в перфузията на миокарда и подсказаното съществуване на ръбец на магнитно-резонансното изобразяване,¹²⁹ освобождаването на лактат по време на предсърдно пейсирание и нарушения вазодилаторен коронарен капацитет.^{190,192,193,198,201,204} Миокардната исхемия вероятно е последица от патологичното състояние на съдовете на микроциркулацията, което се изразява в задебеляване на стената на интрамуралните коронарни артериоли (поради хипертрофия на медията) и стесняване на лумена¹⁹⁵⁻²⁰¹ и/или несъответствие между силно увеличената маса на ЛК и коронарния кръвоток. Тъй като типичната стенокардна гръдна болка може да бъде част от симптомокомплекса при ХКМП, често съпътстващата ИБС (която може да усложни клиничния ход) се пропуска при тези болни. Поради това коронарната ангиография е показана при болните с ХКМП и персистираща стенокардия, които са на възраст над 40 години или имат рискови фактори за ИБС, или когато ИБС се преценява като възможна, преди прилагане на инвазивно лечение на ХКМП като септалната миектомия (или алкохолната аблация на септума).

Бета-адренергични блокери

Бета-блокери са отрицателни инотропни медикаменти, които по традиция са били прилагани при болните с ХКМП с или без обструкция, като обикновено се разчита на субективното чувство за подобрене от страна на пациента.^{11,14,168,169,172,179} Преценките по отношение на стратегиите за лечението с бета-блокери обаче много пъти са трудни, като се вземе предвид честата вариабилност във величината на симптоматиката в отделните дни. Обременяването на тредмил или велоергометър - с или без измерване на максималната кислородна консумация¹⁸⁹ - се е оказало полезно при насочване на болните за лечение или при определяне кога са подходящи промени в дозировките или медикаментите. Ако ограничаващите симптоми напредват, дозировката на медикамента може да бъде увеличена в рамките на приетите терапевтични граници. Повлияването на болните от лекарствените средства е много променливо по отношение на величината и продължителността на благоприятния ефект; не е постигнато широко възприето стандартизиране на избора на терапевтичните средства, който отчасти е бил зависим от опита на отделните практикуващи лекари, изследователи и центрове.

Propranolol е първият медикамент, използван за медикаментозно лечение на ХКМП, а в по-близкото минало са въведени дългодействащите форми на Propranolol или по-кардиоселективни средства като Atenolol, Metoprolol или Nadolol. Има много съобщения за субективно подобрене на симптоматиката и за увеличен работен капацитет при дозировка на Propranolol до 480 mg дневно (2 mg/kg при децата) при болни с или без обструкция в изходния тракт. Въпреки че някои изследователи са прилагали много високи дози Propranolol (до 1000 mg дневно), като твърдят, че има благоприятно повлияване на симптоматиката и дълготрайната преживяемост без значителни странични ефекти,¹⁷² тази практика не е широко приета. Дадже и умерените дози бета-блокери могат да повлияят върху растежа на малките деца или да навредят на работата в училище, да отключат депресия при деца и юноши и те трябва да бъдат внимателно проследявани.

Значителният опит подсказва, че стандартните дозировки на тези лекарства могат да облекчат инвалидизиращите симптоми и да ограничат латентния градиент на изходния тракт, провокиран от усилие, когато симпатиковият тонус е висок и се явяват симптомите на сърдечна недостатъчност. Малко доказателства има обаче, че бета-блокиращите препарати трайно намаляват обструкцията на изходния тракт при покой. Поради това бета-блокери са предпочитаната стратегия на медикаментозното лечение при симптомните болни с градиент на изходния тракт, който се явява са-

мо при усилие.

Изглежда благоприятните ефекти на бета-блокери върху симптомите на задух при усилие и на намален работен капацитет могат да бъдат отпадени до голяма степен на намаляването на сърдечната честота с последващото удължаване на диастолата и на релаксацията, и на увеличаването на пасивното камерно пълнене. Тези вещества намаляват контрактилитета на ЛК и кислородната потребност на миокарда и вероятно редуцират микроваскуларната миокардна исхемия. Възможните странични действия са лесна уморяемост, импотентност, нарушения в съня и хронотропна неефективност.

Verapamil

През 1979 г. при лечението на ХКМП е въведен калциевият антагонист Verapamil като още един отрицателен инотропен препарат.¹⁷⁰ Той е бил широко използван емпирично и при обструктивните, и при необструктивните форми, със съобщаван благоприятен ефект при много болни, включително и при наличие на гръдна болка.^{176,205,206} В дози до 480 mg дневно (обикновено като депо-препарат) Verapamil има благоприятни ефекти върху симптоматиката, вероятно в резултат на подобряване на камерната релаксация и пълнене, както и чрез облекчаване на миокардната исхемия и намаляване на контрактилитета на ЛК.^{181,182,206} В редки случаи обаче, извън леките странични действия като запек и косопад, Verapamil може да крие риск и от клинично важни неблагоприятни последици; има съобщения, че е довел до смъртен изход у няколко болни с ХКМП с тежки инвалидизиращи симптоми (ортопнея и пристъпен ношен задух) и подчертано повишено налягане в белодробната артерия в комбинация с изразена обструкция на изходния тракт.¹⁴ Неблагоприятните хемодинамични ефекти на Verapamil навярно са резултат от съдоразширяващите му свойства, които преобладават над отрицателния инотропен ефект; това води до увеличена обструкция на изходния тракт, белодробен оток и кардиогенен шок. Поради тези опасения следва да бъдем предпазливи при прилагането на Verapamil при болни с обструкция на изходния тракт в условия на покой и тежка ограничаваща симптоматика. Някои изследователи не препоръчват употребата на калциевите антагонисти при лечението на обструктивната ХКМП и вместо това при такива болни с тежка симптоматика поощряват Disopyramide (често заедно с бета-блокери).^{14,173} Verapamil не е показан при бебетата поради риск от внезапна смърт, каквато е съобщавана при интравенозно приложение. Дозировките на Verapamil per os при бета и деца в предпубертетна възраст не са уточнени.

Повечето клиницисти поощряват използването на бета-блокери вместо Verapamil като начално

медикаментозно лечение на задух при усилие, въпреки че изглежда не е от решаващо значение кое лекарствено средство ще се приложи най-напред. Общата практика обаче е била Verapamil да се прилага при онези болни, които нямат благоприятен ефект от бета-блокерите или имат анамнестични данни за астма. Подобриенето от Verapamil може да се дължи на собствените ефекти на лекарственото средство, но в някои случаи донякъде е отдавано и на спирането на бета-блокерите и на премахването на страничните им действия, които се развиват незабелязано след време. Понастоящем няма доказателства, че комбинираното медикаментозно лечение с прилагане на бета-блокери и Verapamil е по-благоприятно от употребата на всяко от лекарствата поотделно.

Disopyramide

Disopyramide, антиаритмик от клас I A с негатилен инотропен ефект е въведен в лечебния режим на болните с обструктивна ХКМП през 1982г. Има съобщения, че Disopyramide оказва благоприятен дозо-зависим ефект върху симптоматиката (при 300 до 600 mg дневно) при силно лимитираните болни с обструкция в покой в резултат на намаляване на SAM, на обструкцията в изходния тракт и на степента на митралната регургитация.^{168,171,173,174,177} Антихолинергичните странични ефекти като сухота в устата и очите, запек, смущения в храносмилането и трудности при уринирането могат да бъдат намалени с помощта на дългодействащите препарати, при което ползата от ефектите върху сърцето е по-трайна. Поради това че Disopyramide може да ускори провеждане през AV- възел и по този начин да ускори сърдечната честота по време на ПМ, се препоръчва добавяне на бета-блокери в ниска дозировка, за да се постигне нормална сърдечна честота при покой.

При все че Disopyramide има и антиаритмични свойства, малко са доказателствата за проаритмогенни ефекти при болните с ХКМП. Независимо от това, този проблем създава известни опасения при едно заболяване, свързано с аритмогенна ЛК тъкан. Докато се прилага лекарството, трябва да се следи за удължаване на QT-интервала. При необструктивната ХКМП прилагането на Disopyramide може да бъде вредно поради намаляването на минутния обем. Това кара повечето изследователи да ограничават употребата му само при болните с обструкция в изходния тракт, които не са се повлияли от бета-блокерите или от Verapamil.

Информацията по отношение на лекарства като Sotalol и другите калциеве антагонисти (Diltazem) е недостатъчна, за да се препоръча тяхната употреба при ХКМП. Могат внимателно да бъдат добавени към лечението диуретици - за предпочитане при липса на изразена обструкция на изходния тракт. Тъй като много болни имат диастолна дисфункция и изискват относително високи нал-

ягания на пълнене, за да се постигне достатъчно напълване на камерата, препоръчително е диуретиците да се прилагат внимателно. Nifedipine може да бъде вреден поради мощния му съдоразширяващ ефект, особено при болните с обструкция в изходния тракт. Комбинираното лечение с Disopyramide и Amiodarone (или Disopyramide и Sotalol) или Chinidin и Verapamil (или Chinidin и Procainamide), трябва да се избягва поради опасност от проаритмичен ефект. Прилагането на нитроглицерин, АКЕ-инхибитори или дигиталис е противопоказано и не се препоръчва при наличие на обструкция в изходния тракт в условия на покой или при провокация. При болните с тежка сърдечна недостатъчност, която не се повлиява от други лекарства, се препоръчва предпазливост при прилагането на Amiodarone във висока доза (поголяма или равна на 400 mg дневно). При болните с контракtilна дисфункция инхибиторите на фосфодиестеразата (ФДЕ) трябва да се използват с ясното съзнание, че слабият ефект на намаляване на следнатоварването може да бъде пагубен при болните с обструкция в условия на покой или при провокация.

Лекарства в крайния стадий

Малка, но важна подгрупа от болни с необструктивна ХКМП развива систолна камерна дисфункция и тежка сърдечна недостатъчност, обикновено съпътствана от ремоделиране на ЛК, което се изразява в изтъняване на стената и дилатация на камерата. Тази еволюция на ХКМП се явява само при 5% от болните и е известна с различни термини “краен стадий”, “фаза на изтощението” или “дилатативна фаза”.^{7,37,160} Стратегиите за лекарствено лечение при такива болни със систолна слабост се различават съществено от стратегиите при пациентите с ХКМП с типична ЛКХ, недилатирана камера и запазена систолна функция (т.е. включват преминаване към средства, които намаляват следнатоварването като инхибиторите на АКЕ или на ангиотензин II-рецепторните блокери, диуретиците, дигиталис, бета-блокери или Spironolactone) (фиг. 1). Няма доказателства, че бета-блокери предпазват или имат благоприятен ефект при застойната сърдечна слабост и камерната систолна дисфункция в “крайния стадий” (за разлика от опита при дилатативната кардиомиопатия и ИБС). Болните със сърдечна недостатъчност в терминален стадий могат да станат кандидати за сърдечна трансплантация и представляват първата подгрупа от широкия спектър на заболяването ХКМП, за която се обсъжда тази терапевтична възможност²⁰⁷ (фиг. 1).

Безсимптомни болни

Данните от неподбрани групи и от генотипиращи проучвания подсказват, че при повечето болни с ХКМП, включително и при много, които

дори нямат представа от заболяването си, вероятно въобще липсва или има само лека симптоматика.^{5-7,17-19,30,50,55,59,64,65,164} Докато повечето от безсимптомните болни не изискват лечение, някои от тях представляват терапевтична дилема поради младата възраст и съображението, че профилактичното лечение предпазва от ВСС или от напредване на заболяването.^{21,27,127,208,209}

Предпазването или забавянето на развитието на симптоматиката и подобряването на прогнозата от профилактичното медикаментозно лечение при безсимптомните (или умерено симптомните) болни е предмет на разисквания в продължение на много години, но то си остава върху една изцяло емпирична основа без контролирани данни, които да подкрепят или оспорят неговата потенциална ефикасност.¹¹ Този проблем не е разрешен поради относително малките групи болни, които са били на разположение за проучване в миналото, както и ниската честота на преждевременно настъпил неблагоприятен изход при това заболяване. Освен това съществува впечатление, че значителна част от пациентите с ХКМП достигат нормалната очаквана продължителност на живота.^{30-32,34,55} Най-подходящо е лечебните подходи за забавяне прогресията на заболяването и свързаните със сърдечната недостатъчност симптоми да се насочат към облекчаване на обструкцията в изходния тракт на ЛК и към контрол или ликвидиране на ПМ с помощта на фармакологична или хирургична намеса. В действителност понастоящем лечебните подходи, насочени към забавяне напредването на заболяването, са ограничени до болните, преценени като високорискови за ВСС (както е обсъдено в “Стратифициране на риска” и “ВСС”). Не е уточнена ефикасността на емпиричното профилактично лечение с бета-блокери, Verapamil или Disopyramide за забавяне на появата на симптоматиката и за благоприятно повлияване на клиничния ход или изход при безсимптомните млади болни с голям градиент в изходния тракт на ЛК (75 - 100 mm Hg или повече).

Профилактика на инфекциозния ендокардит

При ХКМП има малък риск от бактериален ендокардит, предимно при пациентите с обструкция в изходния тракт на ЛК при покой или с първично засягане на митралната клапа.²¹⁰ Обикновено клапните вегетации са разположени върху задебеленото предно платно на митралната клапа, въпреки че има съобщения за лезии върху ендокарда в изходния тракт (на мястото на митрално-септалния контакт) или върху аортната клапа.^{210,211} Препоръките на АКА²¹² трябва да се прилагат при болните с ХКМП с доказана обструкция в покой или провокация, по време на стоматологични или някои хирургични манипулации, които създават риск за хематогенна бактериемия.

Бременност

Няма доказателства, че болните с ХКМП са с повишен риск по време на бременност или раждане. Абсолютната майчина смъртност е много ниска (но може би е по-висока при болните с ХКМП, отколкото сред общото население) и изглежда е ограничена най-вече сред жените с високо-рискова клинична характеристика.²¹³ За тези пациентки трябва да се осигурят специализирани профилактични акушерски грижи по време на бременността. Повечето бременни жени с ХКМП раждат нормално вагинално без необходимост от Цезарово сечение.

Терапевтични възможности при неповлияващите се от лекарствата болни

При някои пациенти медикаментозното лечение се оказва недостатъчно да повлияе симптоматиката и качеството на живота става неприемливо за болния. На този етап по-нататъшните терапевтични стратегии се определят до голяма степен от това дали има обструкция в изходния тракт (фиг. 1).

Хирургично лечение

Обикновено като кандидати за хирургично лечение се разглеждат болните от една малка, но важна подгрупа, която при непреднамерени условия обхваща само около 5% от всички пациенти с ХКМП (но до 30% от контингента, насочван към специализираните национални центрове). Тези болни имат особено големи градиенти в изходния тракт (максималният моментен градиент обикновено е ≥ 50 mm Hg), измерен с помощта на трайна Доплер ЕхоКГ при покой и/или при физиологично обременяване. Тези болни имат тежки ограничаващи симптоми от задух при усилие и гръдна болка, неповлияващи се от максималното медикаментозно лечение, които при възрастните се приемат като функционален клас III и IV по NYHA.^{7,8,11,14,41,90,92,102,103} През последните 40 години въз основа на опита на редица центрове от цял свят хирургичната миектомия на междукамерната преграда (известна още като операция на Morrow)⁸ е вече доказан подход за подобряване на обструкцията в изходния тракт и стандартна възможност за лечение; златният стандарт както при възрастните, така и при децата с обструктивна ХКМП и тежка, неповлияваща се медикаментозно симптоматика.^{7,11,14,15,41,70,78,81,84,85,90-95,102-106} Хирургичната миектомия трябва да бъде извършвана в центровете, които са специализирани в тази насока.

Миектомията се осъществява през аортотомия и включва резекция на внимателно определена относително малка част от мускулатурата на проксималната преграда (около 5 до 10 г), простираща се приблизително от основата на аортната клапа

до зад дисталните ръбове на митралните платна (около 3 до 4 cm), като по този начин се уголемява изходният тракт на ЛК²¹⁵ и вследствие на това при голяма част от болните се премахва значителното механично съпротивление при изтласкването и SAM на митралната клапа като незабавно се нормализира систолното налягане в ЛК, изчезва митралната регургитация и в крайна сметка се намалява теледиастолното налягане в ЛК. Такова рязко облекчаване на градиента от хирургичното лечение (за разлика от по-бавното му намаляване в много от случаите при алкохолна аблация на септума) е особено благоприятно при болните с тежки функционални ограничения.

Някои хирурзи са използвали при обструктивната ХКМП техниката на по-обширна миектомия, като септалната резекция се разширява много по-дистално, отколкото при класическата интервенция на Morrow (т.е. от 7 до 8 cm от аортната клапа до под нивото на папиларните мускули).^{70,91} Освен това антеролатералният папиларен мускул може да бъде частично отделен от залавното му място към латералната свободна стена на ЛК, за да се увеличи подвижността на папиларния мускул и да се намали ограничаването на митралния апарат в предна посока.⁹¹ Другата възможност е при избрани болни с тежка митрална регургитация поради първично засягане на клапния апарат (каквато е миксоматозната митрална клапа) да се приложи клапно протезиране или реконструкция на митралната клапа.¹²⁴

В миналото някои хирурзи са смятали за полезно да извършат протезиране на митралната клапа,^{216,217} когато базалната предна преграда в областта на резекцията е относително тънка (напр. под 18 mm) и е преценявано, че мускулната резекция носи неприемлив риск от перфорация на септума или от незадоволителен хемодинамичен резултат.⁹³ В днешно време обаче, някои хирургични центрове с опит в миектомията не подкрепят протезирането на митралната клапа (без първичното ѝ засягане), даже и при наличие на относително тънка междукамерна преграда. Предпочитаният метод е внимателно осъществяването на хирургично намаляване на септума.

При някои болни с особено деформирани или удължени митрални платна е предлагана митрална валвулопластика (пликиране) в комбинация с миектомия.⁸⁴ Мускулната вътрекухинна обструкция от патологичния папиларен мускул изисква разширена дистална миектомия или като алтернатива протезирането на митралната клапа.¹¹⁵ В редки случаи болните, обикновено деца, могат да имат обструкция в изхода на дясната камера поради голямата мускулна хипертрофия на трабекулите или на мускулатурата на суправентрикулната криста.²¹⁸ Резекцията на мускулатурата в изходния тракт на дясната камера с или без поставяне на платно в изходния тракт е премахваща гра-

диента.

Публикуваните съобщения върху повече от 2 000 болни от центрове в Северна Америка и Европа показват учудващо стабилни резултати при хирургичната миектомия на междукламерната преграда. В днешно време изолираната миектомия (без съпътстващи сърдечни операции като клапно протезиране или поставяне на коронарен байпас) се извършва с ниска оперативна смъртност (съобщаваната е от 1% до 3% и даже по-ниска при най-новите случаи) при болните от всички възрасти, включително и при децата, в центровете, които имат най-голям опит с тази интервенция.^{7,11,15,81,92-95,101-107} Хирургичният риск може да бъде по-висок при много възрастните пациенти (особено при тези с тежки инвалидизиращи симптоми, съпроводени от белодробна хипертония), при пациентите с предшестваща миектомия или при подложените на допълнителни сърдечни операции. Усложнения като пълен AV- блок (налагащ постоянен пейсмейкър) и ятрогенна перфорация на междукламерната преграда са редки (равни или по-малки от 1 до 2%), докато частичният или пълният ляв бедрен блок е неизбежен резултат на мускулната резекция и не е свързан с неблагоприятни последици.^{15,81,85,90-93,102-106} Интраоперативният ехокардиографски контрол (трансезофагеален или с поставяне на сондата направо върху повърхността на дясната камера) е рутинен в центровете, които осъществяват хирургично лечение за ХКМП и е полезен при преценката на мястото и размера на предлаганата миектомия, структурните характеристики на митралната клапа и на ефекта на мускулната резекция върху SAM и митралната регургитация.^{93,123,219}

Миектомията на септума се съпътства от дълготрайно подобрене на инвалидизиращите симптоми и на работния капацитет (т.е. подобрене с един или повече класове по NYHA и очевидно повишаване на максималната кислородна консумация при натоварване) и от понижена честота на синкопалните явления в продължение на пет или повече години след операцията.^{7,11,13-15,81,90-95,102-106,220} Благоприятното повлияване на симптоматиката след миектомията изглежда до голяма степен е последица на премахването или на същественото намаляване на базалния градиент в изходния тракт и на митралната регургитация, както и на възстановяването на нормалното систолно и теледиастолично налягане в ЛК (при повече от 90% от болните), което може да повлияе благоприятно диастоличното пълнене на ЛК и исхемията на миокарда.²⁰⁴ Тъй като миектомията може да доведе до намаляване на размера на лявото предсърдие,²²¹ вероятността от поява на ПМ след хирургичното лечение може да бъде намалена (и синусовият ритъм възстановен по-лесно) особено при болните на възраст под 45 години.

При избрани болни, при които неповлияващи

се от лечението симптоми са свързани със значителен градиент в изходния тракт, провокирани от усилие (когато обструкцията при покой липсва или е умерена), обикновено също има благоприятен ефект от миектомията. Възстановяването на SAM и на голям градиент в изходния тракт на ЛК при покой след успешна миектомия е твърде необичайно както при възрастните, така и при децата, и необходимостта от реоперация за намаляване на рецидивирал градиент в изходния тракт е изключително рядка в центровете, които имат най-голям опит с хирургичната септална миектомия.^{15,81,95,103,105}

Съгласно общоприетото схващане хирургичното лечение не е препоръчвано или осъществявано при безсимптомни пациенти с обструктивна ХКМП или при болните с лека симптоматика поради редица причини: 1) не е установен ефектът на хирургичното лечение върху продължителността на живота, въпреки че няколко хирургични проучвания съобщават за подобрена късна преживяемост след миектомия в сравнение с клиничното протичане при неоперираниите медикаментозно лекувани болни с тежка симптоматика; 2) в днешно време оперативната смъртност е много ниска, но при някои болни хирургичният риск може да надвишава основните рискове от заболяването; 3) обструкцията в изходния тракт често е съвместима с нормална продължителност на живота; 4) има малко или никакви доказателства, че хирургичното облекчаване на обструкцията в изходния тракт намалява риска от напредване към крайния стадий на заболяването, който е независима последица на болестта.

Въпреки че липсват окончателни доказателства, съществуват известни указания от ретроспективните нерандомизирани проучвания, че хирургичното облекчаване на обструкцията в изходния тракт при болните с тежка симптоматика може да намали смъртността за дълъг период и може би ВСС.^{10,95,105} Следва да се подчертае, че хирургичното лечение не се разглежда като метод за излекуване, но се извършва, за да се постигне подобряване качеството на живот и на функционалния капацитет (при обременяване). Едно възможно изключение от това правило са младите безсимптомни или с умерена симптоматика болни с особено изразена обструкция в изходния тракт (75 до 100 или повече mm Hg при покой). Данните за тази подгрупа са малобройни, но при наличието на особено изразена обструкция в изходния тракт на ЛК е разумно поне да се обсъди хирургичната интервенция при младите болни, даже и те да нямат тежка симптоматика.

Допълнителни подходи за облекчаване на обструкцията в изходния тракт и симптоматиката

Кламерната септална миектомия обикновено е

ограничавана до избрани центрове, със значителен опит с тази интервенция. Някои болни обаче нямат лесен достъп до подобна специализирана хирургична помощ поради географски причини или не са подходящи кандидати за операция поради съпътстващи медицински обстоятелства - напреднала възраст, предшестваща сърдечна хирургична намеса или недостатъчна лична мотивация. Две интервенции могат да се обсъждат като възможни алтернативи на хирургичното лечение за избрани пациенти, които отговарят на същите клинични критерии като кандидатите за операция.

Двукамерно пейсиране

Няколко групи са изследвали ефектите на постоянното двукамерно пейсиране върху тежката обструкция в изходния тракт и неповлияващите се симптоми в условия на наблюдение или при неконтролирани проучвания.^{80,100,222} Данните от тези проучвания са основани на субективното възприемане на симптомите от болните в продължение на относително кратки периоди от време. Въз основа на подобни проучвания се съобщава, че двукамерното пейсиране е съпроводено от значително намаляване на градиента в изходния тракт, както и от подобряване на симптоматиката при повечето болни. От тези наблюдения се прави заключението, че намаляването на градиента с пейсиране от своя страна трайно намалява симптоматиката. Проучвания на други катетеризационни лаборатории обаче показват, че намаляването на градиента в изходния тракт, получено в резултат на временното последователно А-V пейсиране, може да бъде съпътствано от вредни въздействия върху пълненето на камерата и върху минутния обем.^{97,223}

След това двукамерното пейсиране при ХКМП е подложено на подробно изследване в три рандомизирани, кръстосани проучвания (две от тях двойно сляпи), по време на които всеки болен е бил подложен на пейсиране за 2 до 3 месеца и също така на поддържащ режим ААI (без пейсиране) като контрола, чрез активиране или съответно изключване на пейсмейкъра.^{43,47,98,99} Две рандомизирани, кръстосани, двойно сляпи проучвания (едно многоцентрово и едно от Mayo Clinic) съобщават, че ефектите на пейсирането не са толкова благоприятни, колкото са внушавали данните от наблюденията.^{43,98} Средното намаление на градиента в изходния тракт с пейсиране, макар и статистически значимо, е далеч по-скромно (около 25% до 40%), отколкото при неконтролираните проучвания и се е различавало съществено при отделните болни. В едно проучване средният субаортен градиент, даже и след девет месеца пейсиране, е останал в предоперативните си граници (т.е. средно 48 mm Hg).

В тези контролирани проучвания субективното

подобрене в симптоматиката, установено по оценката на качеството на живот, е съобщавано от болните с подобна честота както за периодите с пейсиране, така и след същия период от време без пейсиране (поддържащ режим ААI).^{43,98} Обективните данни за работния капацитет (напр. продължителност на натоварването с тредмил или максимална кислородна консумация) не се различават значимо по време на пейсирането или без пейсиране. Тези наблюдения показват, че субективно съобщаваното подобряване на симптоматиката по време на пейсиране често настъпва без обективни доказателства за подобрен работен капацитет и може донякъде да се разглежда като плацебо ефект.^{43,89,98} Не е доказана корелация между краткотрайното и дълготрайното пейсиране по отношение на намаляването на градиента, което подсказва, че изследването за повлияване на градиента от краткотрайното пейсиране в катетеризационната лаборатория има ограничена практическа клинична стойност за преценка на дълготрайната ефективност.⁴³ Неуспехът да се постигне намаляване на градиента с временно пейсиране подсказва, че вероятно трайното пейсиране не е показано.

Рандомизираното, кръстосано, единично, сляпо, Европейско многоцентрово проучване на пейсирането при ХКМП PIC (Pacing in Cardiomyopathy),^{47,48,89,107} изключва от хронично пейсиране онези болни, които са без значимо намаление на градиента при временното пейсиране. С данни, които са много подобни на тези от другите две рандомизирани проучвания (но и с голяма част от болните, които избират да продължат пейсирането въз основа на своята собствена субективна оценка на лечението), изследователите от PIC правят извода, че лечението с пейсмейкър е една възможност при пациентите с обструктивна ХКМП с най-тежката симптоматика, неповлияваща се от лекарствено лечение. Независимо от това, съществуващите данни не подкрепят двукамерното пейсиране като водещ метод на лечение при болните с обструктивна ХКМП с най-тежка симптоматика. В едно нерандомизирано проучване, което сравнява пейсирането и хирургичната миектомия, хемодинамичните резултати и повлияването на симптоматиката са по-добри при хирургичното лечение.⁹⁹

Въпреки че не е водещият метод на лечение при заболяването, все пак съществуват доказателства, които подкрепят използването на опита за двукамерно пейсиране при подгрупи от болни, които могат да имат благоприятен ефект по отношение на намаляване на градиента, подобряване на симптоматиката и на работния капацитет. Може да има както субективно, така и обективно подобряване на симптоматиката от пейсирането при някои болни в напреднала възраст (над 65 години),⁴³ при които са желателни възможности-

Таблица 1 Сравняване на септалната миектомия с перкутанната алкохолна аблация на септума*

Показател	Миектомия	Аблация
Оперативна смъртност	1 до 2%	1 до 2%
Намаляване на градиента (при покой)	с по-малко от 10 mm Hg	с по-малко от 25 mm Hg
Симптоми (субективни)	намалени	намалени
Симптоми (обективни)	намалени	намалени
Ефективност при анатомични варианти в септума	обикновено	не е сигурно
Пейсмейкър (високостепенен AV-блок)	1 до 2%	5 до 10%
Очакван контингент от болни	х	15 до 20%
Риск от внезапна смърт (късна)	много нисък	несигурен
Съществуващо проследяване	повече от 40 години	около 6 години
Миокарден цикатрикс	липсва	има

*Данните отразяват най-добрите оценки въз основа на обобщение на публикуваните данни с поставяне на ударението върху най-съвременния клиничен опит.

те, алтернативни на хирургичното лечение. Има малко прогностични данни, на базата на които конкретно да се насочват тези болни, при които е най-вероятно потенциалното подобрене от лечението с пейсиране; например взаимозависимостта между размера на намалението на градиента при хроничното пейсиране и постигнатия окончателен благоприятен ефект върху симптоматиката е слаба. В едно неконтролирано проучване⁸⁰ се твърди за ремоделиране на ЛК с изтъняване на стената в резултат на пейсирането, но това не е потвърдено от рандомизирано изследване.⁴³ Освен това няма доказателства пейсирането да намалява риска от ВСС при ХКМП,^{43,80} да променя или да прекъсва прогресията на заболяването; да има благоприятен хемодинамичен ефект или да води до подобрене в симптоматиката при болните с необструктивна форма.²²⁴

Като възможно предимство лечението с пейсиране подпомага по-агресивната лекарствена терапия, премахвайки опасността от лекарствено предизвикана брадикардия.⁸² При болни, на които се поставя имплантируем кардиовертер-дефибрилатор (ICD) поради високорисковия статус, и при които съществува и обструкция в изходния тракт на ЛК, може да има полза от прилагането на модула за двукамерно пейсиране на ICD, за да се постигне намаляване на градиента в изходния тракт. Указанията на АКК/АХА/САДПЕ от 2002 г. определят като показание от клас IIb пейсирането при болните с обструкция в изходния тракт на ЛК, които имат тежка симптоматика и не се повлияват медикаментозно.²²⁵

Трябва да се подчертае обаче, че лечението с пейсиране (насочено към облекчаване на обструкцията и симптоматиката) може да бъде значително по-сложно при ХКМП, отколкото при другите сърдечни заболявания. За да се получат оптимални резултати, тази интервенция трябва да се извършва в центровете, които са високо специализирани едновременно в лечението с пейсиране и на ХКМП. Постигането и поддържането на на-

малението на градиента (и вероятно на симптоматиката) изисква да се осъществи пре-ексцитацията на върха на дясната камера и на дисталния септум и цялостен камерен отговор - както при покой, така и по време на натоварване - без да се нарушава камерното пълнене и минутния обем. Следователно, осигуряването на оптималния AV-интервал при двукамерното пейсиране е решаващ елемент при лечението с пейсиране на ХКМП. Програмирането на пейсмейкърния AV-интервал, за да се осигури цялостен камерен отговор, може да налага забавянето на провеждането вътре в AV-възела с бета-блокери или Verapamil, или в определени случаи се предлага аблация на AV-възела (по този начин болният се превръща в зависим от пейсмейкър). Ясно е, че при ХКМП няма друга терапевтична възможност (включително и хирургичното лечение и алкохолната аблация на септума), която да е претърпяла толкова внимателни рандомизирани изпитания, за да се утвърди нейната ефикасност. В днешно време няма данни за значението на двукамерното пейсиране при болните с ХКМП с тежко засягане на сърцето.

Перкутанна алкохолна аблация на септума

Втората възможност за хирургично лечение е разработената сравнително неотдавна техника на алкохолната аблация на септума (таблица 1).^{44-46,49,79,83,86-88,101,226-234} Тази интервенционална катетърна лечебна намеса, докладвана за първи път през 1995 г., се изразява във въвеждането на абсолютен алкохол в прицелния перфорантен клон на лявата предна десцендентна коронарна артерия с цел предизвикването на инфаркт на миокарда в проксималната междукамерна преграда. Аблацията на септума наподобява хемодинамичните последици на миектомията чрез намаляване на дебелината и подвижността на базалния септум (причинявайки акинезия или хипокинетично движение на септума), уголемяване на изходния тракт на ЛК и по този начин намалявайки SAM на митралната клапа и митралната регурги-

тация.^{44-46,49,88,227} Тази техника използва обичайните методи и апаратура, които понастоящем се прилагат при ИБС. След като се направят стандартните коронарни ангиограми, с помощта на гъвкав коронарен водач в главната проксимална перфорантна артерия на септума се поставя коронарен балон. Временен пейсиращ катетър се поставя в областта на върха на дясната камера в случай, че се яви високостепенен AV- блок. След като се раздуе балонът, през лумена се осъществява ангиография, за да се потвърди, че балонът се намира в исканото анатомично положение и да се гарантира, че няма да се получи изтичане на алкохол в лявата десцендентна коронарна артерия или в коронарната венозна система.

Контролът с помощта на контрастна ехокардиография на миокарда (чрез инжектиране на ехоконтраст или на рентгеново-непрозрачно средство) е важен при избирането на подходящ перфорантен клон на септума. Тази методика е полезна за определяне на точната област в септума, набелязана за алкохолното инфарциране, и дали избраният перфорантен клон на септума перфузира и други по-дистални и ненабелязани области на миокарда на лявата или дясната камера или папиларните мускули.^{79,230} Някои автори предпочитат методиката на контролиране чрез ангиография под налягане или рентгеноскопия.^{226,227,233} Набелязаните за инфарциране септален перфорантен клон и област се разпознават по незабавното спадане на градиента в изходния тракт след затварянето на балона и/или вкарването на контраста.

Количеството етилов алкохол, което трябва да се инжектира, се определя с помощта на ангиографско изобразяване на структурата на септума и в зависимост от това дали отмиването на контраста става бавно или бързо.^{46,79,86,226,233} Обикновено около 1 до 3 куб. см (средно 1,5 до 2 куб. см) абсолютен алкохол (с концентрация поне 95%) се инфузират бавно в перфорантния клон на септума през балонния катетър, като причиняват инфарциране на миокарда, доказано по освобождаването на 400 до 2500 единици креатинфосфокиназа, което е равностойно на област на некроза, изчислявана на 3% до 10% от масата на ЛК (20% от септума). В днешно време обаче центровете, където се извършват голям брой интервенции за алкохолна аблация на септума, използват по-малки количества алкохол, което води до освобождаване на по-малко креатинфосфокиназа и до по-малки инфаркти на септума, а също така намалява и честотата на пълния сърдечен блок.^{44,233}

Успешната алкохолна аблация на септума може да предизвика бързо намаляване на градиента в изходния тракт при покой, което се доказва още в катетеризационната лаборатория. По-често настъпва прогресивно намаляване на градиента след 6 до 12 месеца, като обикновено се достигат стой-

ности в граници, които са равностойни на тези при миектомия и са резултат от ремоделирането на септума без значителното засягане на общото изгласване от ЛК.^{44,49,229-234} Това са данните, съобщавани както за болните с големи градиенти при покой, така и за онези с обструкция в изходния тракт само в условия на провокация.²³⁴ Често при алкохолната аблация на септума се наблюдава двуфазен отговор на градиента, при който едно ранно повлияване с учудващо намаление (вероятно в резултат на "stunning" на миокарда) на следващия ден се последва от повишаване до около 50% от нивото преди интервенцията, но в рамките на няколко месеца може да се постигнат силно редуцирани стойности. Сравняването на резултатите от миектомията и алкохолната аблация в две болнични заведения показва сходни намаления на градиента при двете методики.⁹⁶ Друг сравнителен анализ от едно единствено заведение показва, че както хирургичното лечение, така и аблацията съществено намаляват градиентите в условия на покой и при провокация, но в значително по-голяма степен при хирургичния метод.¹⁰¹

Съобщавани са редица други благоприятни структурни и функционални ефекти след аблация,²³¹ които отразяват очакваните резултати от намаления градиент в изходния тракт, нормализирането на наляганята в ЛК и намаления систолен свръхтовар. Въз основа на ехокардиографските анализи от две групи се съобщава, че аблацията е съпроводена от значително обратно развитие на ЛКХ извън прицелната за алкохола област,^{229,233} но степента, до която настъпва ремоделирането с времето в резултат на тази интервенция, не може да се предвиди и не е напълно изяснена. Има опасения, че обширното изтъняване на стената би могло да доведе до чувствителност към аритмогенни фактори или даже до крайния стадий на процеса.

Има съобщения от няколко центъра, че голяма част от болните с аблация показват субективно подобрене по отношение на ограничаващите симптоми и на качеството на живот - наблюденията са с относително кратки срокове на проследяване от 2 до 5 години. Както и при хирургичното лечение, свързаното с аблацията намаляване на симптоматиката често е драматично.^{44,46,49,88,101,108,232,234} Освен това, обективно е доказано подобряването на работния капацитет въз основа на общата продължителност на обременяването на тредмил и максималната кислородна консумация.^{46,96,101,232} Предстои алкохолната аблация на септума да бъде подложена на задълбочено изследване в рандомизирани или контролирани проучвания, или в продължителни проследявания. Едно скорошно проучване намира, че както миектомията, така и аблацията на септума водят до подобрени показатели при пробите с обременяване, но в това отношение хирургичният метод е по-добър.²³²

В специализираните центрове смъртността и болестността, свързани с алкохолната аблация, се оказват относително ниски, въпреки че и при хирургичната миектомия са подобни. Съобщаваната смъртност, свързана с интервенцията, е от 1% до 4%, но вероятно при по-новите случаи е намалена. Съобщенията за имплантиране на постоянен пейсмейкър по повод на предизвикан високостепенен AV-блок са от 5% до 30%,^{46,88,101,228} но това усложнение изглежда намалява съществено при използването на по-малки количества алкохол. За разлика от септалната миектомия, която обикновено причинява ляв бедрен блок, алкохолната аблация води по-често до десен бедрен блок.^{45,46} Възможно е да настъпи дисекция на коронарната артерия, както и екстравазация на алкохол назад, което причинява запушване или внезапно спиране на коронарния кръвоток⁸⁷ и развитие на обширен предносептален инфаркт на миокарда.

Правилният подбор на болните за алкохолна аблация на септума остава въпрос от решаващо значение.²²⁸ Подобно на болните, предложени за септална миектомия,^{5,7,8,11,13,41} всички кандидати за алкохолна аблация на септума трябва да имат тежки симптоми на сърдечна недостатъчност (III или IV клас по NYHA), неповлияващи се от всичките медикаменти, които се прилагат при ХКМП, както и субаортен градиент ≥ 50 mm Hg, измерен с Доплер ЕхоКГ в покой и/или по време на обременяване.²²⁸ При болните, подбрани за алкохолна аблация на септума, трябва да бъде документирано, че градиентите в изходния тракт се дължат на SAM и на проксимален контакт между клапа и септума,¹¹⁹ като се изключат вродените аномалии на митралния апарат от типа на патологичното залавяне на папилярния мускул към митралната клапа, което причинява по-дистална мускулна вътрекухинна обструкция.^{91,115}

Само за около шест години броят на алкохолните аблации, извършвани по цял свят, доближава 3 000, като надвишава броя на хирургичните миектомии, осъществени в продължение на повече от 40 години, откакто е въведена тази операция.²²⁸ В някои заведения честотата на хирургичната миектомия по повод на обструктивна ХКМП е намалена с повече от 90%,^{103,228} поради нарасналия ентусиазъм за прилагане на аблация.

Несъответствието в честотата на алкохолната аблация на септума в сравнение с миектомията (днес аблациите са поне 15 до 20 пъти по-чести от хирургичните интервенции) е предизвикало опасенията, че може би има едно необявено и неоправдано снижаване на критериите от симптоматиката и размера на градиента при подбора на болните за аблация, като болни от клас II по NYHA с по-малко симптоми, по-слабо изразена обструкция и в по-млада възраст се подлагат на интервенцията.²²⁸ Това обстоятелство е възникнало отчасти поради относителната лекота, с която може

да се осъществи аблацията (в сравнение с хирургичната интервенция), със значително по-малко неприятни усещания по време на много по-краткия следоперативен престой в болницата и възстановителен период без стернотомия. Този факт обаче не оправдава по-малко строгите критерии за алкохолната аблация на септума.

Друг фактор, повлиял на подбора на болните за алкохолна аблация на септума, е практиката подборът да се определя само от субаортния градиент, провокиран от нефизиологични намеси като добутаминовата инфузия (а не например от обременяване).^{88,230} Dobutamine е кардиоинотропно средство, което е мощен стимул за субаортните градиенти в здравето сърце или при сърдечните заболявания извън ХКМП,^{130,131,235} но е със съмнително физиологично и клинично значение²³⁵, а понякога може да доведе до неблагоприятни последици при болните с обструкция. Използването на Dobutamine за провокиране на градиенти може да подложи някои болни на аблация на септума без съществуването на истинско съпротивление в изходния тракт на ЛК. Поради това Dobutamine не се препоръчва за провокиране на градиенти в изходния тракт при болните с ХКМП с тежка симптоматика, които се разглеждат като възможни кандидати за големи намеси.

Преобладаващите опасения от алкохолната аблация на септума са възможен продължителен риск от сърдечни инциденти, свързани с ритъмни нарушения (включително ВСС), пряко отдавани на интервенцията. За разлика от миектомията, алкохолната аблация на септума създава траен аритмогенен субстрат под формата на цикатрикс в мускулатурата на септума, който може да повиши риска от летални аритмии тип “re-entry”.²²⁶ Това е от особено значение, тъй като много болни с ХКМП притежават нестабилен електрофизиологичен субстрат като част от своето основно заболяване.^{2,208,236,237} Тъй като болните с ХКМП са с повишен риск от ВСС в продължение на особено дълги периоди от време, може би през голяма част от живота си, би отнело много години (вероятно десетилетия), за да се определи вероятността дали рискът от инциденти, свързани с ритъмни нарушения и ВСС, е повишен като последица от цикатрикса в мускулатурата, причинен от алкохолната аблация на септума. Всъщност това е от особено значение за младите болни, при които даже и сравнително малкото годишно увеличение на риска от ВСС би увеличило значително вероятността от скъсяване на живота. Съобщенията за липса на данни за провокиране на камерна тахикардия тип “re-entry” при малък брой болни за кратък срок след аблацията на септума⁴⁶ на този етап не изглеждат достатъчни, за да се изключи възможността от камерни тахикардии с късно начало и ВСС в хода на дългия рисков период, типичен за ХКМП.^{26,208}

Поради това днес не е изяснено влиянието на алкохолната аблация върху честотата на ВСС. Докато не се разбере повече за естествената еволюция при болните, които са подложени на алкохолна аблация на септума и несигурността по отношение на последиците от цикатрикса в миокарда стане по-малка, много внимателният подбор на болните е препоръчителен и разумен (чрез ограничаване на интервенцията главно до по-възрастните болни), особено когато възможността за хирургична миектомия е осъществима. При децата ролята на алкохолната аблация не е първостепенна и такива интервенции не са препоръчителни.

Поради морфологичната разнородност не всички болни с ХКМП, които имат обструкция, са идеалните кандидати за аблация на септума. Този лечебен подход се основава на анатомията и размерите на перфорантните коронарни артерии в септума. Поради това методиката на аблацията не може да се адаптира към вариабилността в разпределението и размера на тези артериални съдове, свързани с разпространението на септалната хипертрофия или поради други особености в морфологията на изходния тракт на лявата камера, като силно удължени митрални платна или патологичен папиларен мускул. Прекият хирургичен подход осигурява по-голяма гъвкавост при намаляване на обструкцията и позволява хирургично лечение на съпровождащи сърдечни заболявания, като първично клапно засягане (напр. пролапс на миксоматозна митрална клапа или аортна стеноза),¹²⁴ ИБС или сегментни мускулни мостове около лявата предна десцендентна коронарна артерия,²³⁸ както и аномалии на митралната клапа и на митралния апарат. При това намаляването на обструкцията при хирургичния метод е незабавно (докато то често е забавено при алкохолната аблация на септума), което може да бъде от решаващо значение при някои болни с особено тежка симптоматика на сърдечната недостатъчност.

“Кривата за оценка” на придобития опит при алкохолната аблация на септума е стръмна (което отчасти се дължи на относително малкия брой

подходящи пациенти с ХКМП), особено по отношение на избора на оптималния перфорантен клон на септума. Поради това аблацията не трябва да се разглежда като рутинна методика, която да се извършва от всеки квалифициран кардиолог-интервенционист. Препоръчително е алкохолната аблация (както и миектомията) да бъде ограничена най-вече до централните, които имат значителен и специфичен опит с ХКМП и тази интервенция, за да се осигури правилният подбор на болните, най-ниската възможна честота на болестност и смъртност, и най-голямата вероятност от постигане на благоприятни резултати.

Макар и алкохолната аблация да представлява една съществуваща възможност за пациентите с ХКМП и една алтернатива за избор пред хирургичния подход, на този етап тя не се разглежда като стандартна и основна терапевтична стратегия за всички болни с тежка симптоматика и изразена обструкция в изходния тракт на ЛК, които не се повлияват от максималното медикаментозно лечение (таблица 1). Миектомията на септума остава златният стандарт за тази подгрупа от болни с ХКМП.^{7,11,14,41,232}

Внезапна сърдечна смърт

Определяне на риска

След съвременното описание на ХКМП от Теаге през 1958,¹² внезапната и неочаквана смърт (не свързана с тежка сърдечна недостатъчност) е приета като най-гибелното и често невидимо усложнение, и като най-честият механизъм на възникване на преждевременна смърт при това заболяване. Внезапната сърдечна смърт може да се яви като първата проява на заболяването, най-често при бессимптомни или с лека симптоматика млади хора.^{7,10,21-29,42,56,208,209,237-248} Високорисковите болни с ХКМП съставляват само малка част от общата популация със заболяването,^{5,7,11,21,22,27,249} като исторически основната насока на изследванията е отделянето на малката, но важна подгрупа от пациенти с висок риск от цялата гама от разновидности на ХКМП. Тъй като ВСС може да

Таблица 2 Рискови фактори за внезапна смърт при ХКМП*

Основни	Възможни при отделни болни
Cardiac arrest (камерно мъждене) Спонтанна продължителна камерна тахикардия Семейна анамнеза за преждевременна внезапна смърт Необясним синкоп Дебелина на ЛК-стена ≥ 30 mm Патологично покачване на АН при натоварване Краткотрайна камерна тахикардия (Холтер)	Предсърдно мъждене Ишемия на миокарда Обструкция в изходния тракт на ЛК Високорискова мутация Интензивно (състезателно) физическо усилие
Съкращения: ЛК = лява камера; АН = артериално налягане *Вж. текста за подробностите.	

бъде първата проява на ХКМП,^{23,25-27,239} тя често настъпва без сигурни предупредителни признаци или симптоми, и много пъти в ранните сутрешни часове след събуждане.²⁴ Въпреки че ВСС е най-честа у юношите и младите хора на възраст под 30 до 35 години, подобен риск съществува както в средната, така и в по-напредналата възраст.²⁶ Не е разкрита основната причина за това особено предразположение у младите. Поради това достигането до дадена възраст само по себе си не осигурява имунитет срещу внезапната фатална развръзка, свързана с ХКМП. Внезапната сърдечна смърт се явява най-често по време на умерено усилие или дейности в седнало положение (или по време на сън), но нерядко тя се провокира и от енергично физическо натоварване.^{23,25} Всъщност ХКМП е най-честата причина за ВСС, свързана със сърдечно-съдовата система при младите хора, включително и при спортисти-състезатели (най-често баскетболисти или футболисти).²⁵

Съществуващите данни (най-вече от регистрираните ритъмни нарушения, които са наложили съответни намеси за дефибрилация) подсказват, че комплексните камерни тахикардии, които произхождат от електрично нестабилна миокардна тъкан, са най-честият механизъм, по който настъпва ВСС при ХКМП.^{2,208,209,236,237} Камерните аритмии са наистина важна клинична характеристика при възрастните с ХКМП. При обичайното амбулаторно проследяване на ЕКГ за 24 часа (с Холтер), 90% от възрастните показват камерни аритмии, които често са повтарящи се или смесени, включително и камерни екстрасистоли (200 или повече при 20% от болните), камерни куплети (при повече от 40%) или непродължителни пристъпи от камерна тахикардия (при 20% до 30%).²⁵⁰ От друга страна възможно е при някои болни надкамерните тахикардии да провокират камерни тахикардии или да се появят брадикардии и да наложат поддържане с пейсинг.

Предполага се, че животозастрашаващите тахикардии при ХКМП могат да бъдат провокирани от множество променливи причини, които или произтичат от фактори на околната среда (напр. интензивно физическо усилие)^{23,25}, или са присъщи на болестния процес. Последните могат да включат порочния кръг на нарастващата исхемия на миокарда^{190,192-198,238,251} и диастолна (или систолна) дисфункция,^{37,181-188} причинени вероятно от обструкция в изходния тракт на лявата камера,^{13,127} системна артериална хипотония,^{29,252,253} или надкамерни тахикардии^{163,244,254}, които водят до намален ударен обем и коронарна перфузия.

Въпреки че наличните данни за определяне на риска от ВСС са значителни и до голяма степен е постигнато съгласие, важно е да се подчертае, че точното разпознаване на всички отделни високорискови болни с помощта на клинични маркери не е напълно уточнено. Този проблем остава пре-

дизвикателство главно поради разнородността на проявите и различната степен на изразеност на заболяването ХКМП, неговата относително ниска честота в кардиологичната практика и сложността на възможните патофизиологични механизми.^{1,7,36,41,50,59} Все пак е възможно с помощта на неинвазивните клинични маркери да се разпознаят повечето от високорисковите пациенти^{21,22,255} и само малка част от болните с ХКМП, които умират внезапно (около 3%), са без нито един от приетите в днешно време маркери на риска.²¹ Най-висок риск за ВСС е свързан със следните маркери (таблица 2): 1) предшестващо спиране на сърцето или спонтанно възникваща и продължителна КТ;²³⁹ 2) семейна анамнеза за преждевременна ВСС, свързана с ХКМП, особено ако е била внезапна, у близък родственик или ако е множествена;^{5,7,21} 3) доказване на високорисков мутантен ген;^{6,19,63,132,245-247} 4) необясним синкоп, особено у млади пациенти или е при усилие, или когато е рецидивираещ;^{7,11} 5) непродължителна КТ (3 или повече сърдечни съкращения и от порядъка на поне 120 уд./min), която се вижда на амбулаторните ЕКГ записи (Холтер);^{240,242,256-258} 6) патологичен отговор на кръвното налягане по време на обременяване в изправено положение, който е атенюиран или хипотоничен, показателен за хемодинамична нестабилност и е с по-голяма прогностична стойност при болните на възраст под 50 години или ако са хипотоници;^{29,252,253,259} и 7) екстремна ЛКХ с максимална дебелина на стената от 30 или повече mm, особено у юноши и млади хора.^{21,27,28}

Пациентите с ХКМП (особено на възраст под 60 години) подлежат на подробни ежегодни клинични прегледи за определяне на риска и на еволюцията на симптоматиката, включително и за снемане на подробна лична и семейна анамнеза, неинвазивно изследване с 2Р-ЕхоКГ (на първо място за оценка на степента на ЛКХ и на обструкцията в изходния тракт), 24- или 48-часова амбулаторна регистрация на ЕКГ (Холтер) за КТ и изследване на отговора на кръвното налягане по време на максимално натоварване в изправено положение (на тредмил или велоергометър). По-нататъшният анализ на риска следва да се осъществява периодично или когато се долови промяна в клиничното състояние.

Напоследък вниманието е насочено върху степента на ЛКХ (оценена с помощта на конвенционална 2Р-ЕхоКГ) като показател за риска.²⁷ Две независими групи съобщават за съществуването на пряка връзка между дебелината на ЛК стена и риска от ВСС сред големи групи с ХКМП.^{21,22,27} В едно проучване,²⁷ екстремната ЛКХ (максимална дебелина >30 mm), при приблизително 10% от болните с ХКМП, е свързана със значителен дълготраен риск. Внезапната сърдечна смърт е била най-честа при юношите без или с

умерена симптоматика и е оценена на 20% в рамките на 10 години и на 40% в рамките на 20 години (т.е. годишната смъртност е около 2%). Има косвени подкрепящи доказателства от ретроспективни анализи, че екстремната хипертрофия представлява рисков фактор за преждевременната ВСС, защото е по-рядко при по-възрастните, отколкото при по-младите болни.^{21,22,260} Тази находка може да отразява или предразположение към ВСС в млада възраст, или структурно ремоделиране с изтъняване на стената, или и двете заедно. Зависимостта на екстремната хипертрофия от възрастта е налице при дебелина на стената ≥ 35 mm, каквато се наблюдава при по-малко от 1 % от болните на възраст над 50 години.²⁶⁰ Друга група поддържа становището, че екстремната хипертрофия е предиктор за ВСС, само когато е съпроводена от други рискови фактори, напр. необясним синкоп, семейна анамнеза за преждевременна ВСС, краткотрайна КТ на Холтер или патологичен отговор на кръвното налягане по време на физическо натоварване.²² Въпреки че в днешно време не е категорично решено, дали екстремната хипертрофия като единствен рисков фактор е достатъчна, за да оправдае препоръката за профилактика на ВСС с ICD, трябва да се представят сериозни съображения за такава намеса при младите пациенти.

Концепцията, че рискът от ВСС е свързан със степента на хипертрофията не означава обаче, че рискът е нисък, когато дебелината на ЛК стена е < 30 mm, защото при даден болен може да съществуват други рискови маркери. Мнозинството пациенти, които умират внезапно, в действителност имат дебелина на стената < 30 mm.^{21,22,27,28} Освен това има съобщения за малък брой високорискови родственици с мутации на тропонин Т и I, при които ВСС е била съпроводена от особено леки форми на ЛКХ, включително и за няколко лица с нормална дебелина и маса на ЛК стена.^{19,248,261} Изглежда обаче такива явления не са обичайни за целия спектър от пациенти с ХКМП. Въпреки че в общи линии прогнозата не е тясно свързана с вида и разпространението на ЛКХ, преобладаващата част от доказателствата подсказва, че сегментното задебеляване на стената в диапазона на лекостепенните морфологични разновидности (т.е. дебелина под 20 mm независимо от точното местоположение), обикновено носи благоприятна прогноза при липсата на други значителни рискови фактори.^{11,27,28} Такава ограничена хипертрофия включва и необструктивната форма на ХКМП, която е ограничена само до най-дисталната част на ЛК (“апикална ХКМП”).^{33,40,52}

Възможно е хаотичното подреждане на клетки на сърдечния мускул,^{4,51,236} заместването на миокардната тъкан от цикатрикс като възстановителен процес след клетъчната смърт (вероятно в резултат на исхемия поради патологичното състояние на микроциркулацията, което се изразява в

болест на малките интрамурални съдове или несъответствие между мускулната маса и коронарния кръвоток)^{129,195,199,200,203} и увеличеното интерстициално (матриксно) колагеново пространство²⁶² да служат като първичен аритмогенен субстрат, който предразполага някои чувствителни болни към животозастрашаващи камерни тахиаритмии по механизма “re-entry”. Фактът, че екстремните степени на ЛКХ могат да бъдат свързани с внезапни инциденти, може би не е неочакван, като се има предвид възможното въздействие на такова задебеляване на стената върху миокардната структура, кислородната потребност, съпротивлението на коронарните съдове и плътността на капилярите. Всички те създават електрофизиологично нестабилна тъкан. Изглежда степента на хипертрофията не е пряко свързана с тежестта на диастолната дисфункция и на ограничаващите симптоми.^{188,263} Парадоксалното е, че повечето болни със значителни степени на ЛКХ нямат изразена инвалидизация поради симптоматиката си,^{22,27,263} обструкцията в изходния тракт на ЛК или уголемяването на лявото предсърдие.

Клиничното гледище е, че предупредителният симптом, който в най-голяма степен е свързан с вероятността за ВСС при ХКМП, е нарушеното съзнание (т.е. синкоп или пре-синкопалното състояние).^{128,165} Чувствителността и специфичността на синкопа като предиктор на ВСС обаче е ниска, може би защото повечето подобни инциденти при това заболяване вероятно не са последица на аритмии или не са свързани с обструкция в изходния тракт на камерата. В действителност има много възможни причини за синкоп, някои от които не са свързани с основното заболяване и често са неврокардиогенни (т.е. вагусови синдроми, опосредствени от нервната система).^{5,7,11,264} Даже когато основната причина за нарушеното съзнание не може да бъде разпозната, този комплекс от симптоми може да бъде убедителен при някои болни с ХКМП,¹²⁸ особено когато е при усилие или е рецидивираш, когато се явява при млади хора или в условията на единичен скоросен епизод на синкоп, преценен като свързан със заболяването. Поради това синкопът може да представлява основанието за имплантиране на дефибрилатор, който да осигури запазването на живота в случай на животозастрашаваща аритмия.²⁰⁸

Съществуващите данни подсказват, че обструкцията в изходния тракт на ЛК (градиент ≥ 30 mmHg) може да бъде разглеждана само като второстепенен рисков фактор за ВСС при ХКМП.^{29,30,127} Влиянието на градиента върху риска от ВСС не е достатъчно силно (положителната предиктивна стойност е само 7%), за да може обструкцията да заслужи ролята на самостоятелен (или преобладаващ) решаващ клиничен параметър и на първостепенна основа за решенията за профилактична намеса с ICD.¹²⁷

Намирането на ХКМП при малките деца е твърде необичайно и често създава специфична клинична дилема, защото подобна първоначална диагноза, която се явява толкова рано в живота (често пъти случайно) създава несигурност по отношение на бъдещия риск за особено дълги периоди от време. Едно съобщение подсказва, че късите, обхванати като в тунел (от мускулен мост) интрамиокардни сегменти на лявата десцендентна коронарна артерия носят сами по себе си повишен риск от спиране на сърцето, вероятно опосредствен от исхемията на миокарда.²³⁸ Евентуалната преднамереност при избора на болните, честотата на коронарните артерии с мускулен мост у преживелите възрастни и у онези, които са умрели от несърдечни причини, както и необходимостта от рутинна инвазивна коронарна ангиография, за да се разпознае тази патология проспективно, изглежда намаляват потенциалното значение на коронариите с мускулен мост като рисков фактор за ВСС.

Въз основа на корелациите между генотип и фенотип е предположено, че генетичните дефекти, отговорни за ХКМП, могат да бъдат основният определящ фактор и маркер за прогнозата и за риска от ВСС и от сърдечна недостатъчност, като специфичните мутации носят благоприятна или неблагоприятна прогноза (т.е. високо- и нискорискови мутации).^{6,19,132,138,247,265,266} Предположено е, че някои мутации на тежката верига на сърдечния бета-миозин (като Arg403Gln или Arg719Gln) и някои мутации на тропонин Т са свързани с по-висока честота на преждевременна смърт, намалена очаквана продължителност на живота и ранно начало на проявите на болестта, докато други гени на ХКМП като сърдечният белтък С, свързващ миозина (особено IncG791) или алфа-тропомиозина (Асп175Асп) носят по-благоприятна прогноза.⁶³ Доказано е обаче, че рутинните клинични изследвания за специфичните мутации, които са приемани за високо- (или ниско-) рискови, са ниско резултатни.^{265,266} Поради това е рано да се правят категорични заключения по отношение на специфичния за даден ген клиничен изход само въз основа на наличието на дадена мутация по силата на екстраполация от съществуващите епидемиологично-генетични данни, които са изведени от относително малък брой генетично типизирани семейства и са до голяма степен изтеглени по посока на високорисковия статус.⁶ Става все по-ясно, че наличието или липсата на дадена мутация само по себе си не е достатъчна информация за ясни прогностични изводи и че мутациите при ХКМП могат да не притежават характерни клинични белези.

Точната прогноза, давана на възрастните носители на мутантен ген за ХКМП, които нямат ЛКХ и клинични изяви на ХКМП,^{54,245} или на лица, които в зряла възраст развиват хипертрофия de

novo,^{6,17,64,65,146} е несигурна. Все пак на този ранен етап тази подгрупа не изглежда да е свързана с неблагоприятна прогноза (фиг. 1). Изключение от този принцип може да бъде малкият брой случаи на ВСС, регистрирани при млади хора със слабо изразена или без ЛКХ от единични семейства с мутации на тропонин Т.^{19,245,247,248}

Няма убедителни доказателства, че инвазивните маркери, определяни с помощта на лабораторните електрофизиологични изследвания (т.е. програмираната камерна стимулация),^{264,267} имат важна роля при разпознаването на болните с ХКМП, които имат нестабилна електрична тъкан и са с висок риск от ВСС поради животозастрашаващи аритмии. Подобно на опита при ИБС и дилатативната кардиомиопатия, полиморфните КТ и КМ (които са най-често провокираните аритмии) при електрофизиологичните изследвания обикновено се разглеждат като неспецифични отговори на множествената извънредна камерна стимулация,^{5,11} като тези специализирани лабораторни изследвания са силно зависими от степента на “агресивност” на протокола.²⁶⁷ Стимулацията с три преждевременни камерни деполяризации рядко отключва мономорфна КТ при ХКМП (за разлика от ИБС), но често провокира полиморфни КТ или КМ, даже и при някои болни с нисък риск от ВСС.

Преобладаващото виждане е, че стратегиите за определяне на риска, които включват лабораторното провокиране на камерни аритмии, не са желателни като рутинна практика при болните с ХКМП, нито сами по себе си оправдават агресивната намеса.^{5,7,11} Електрофизиологичните изследвания с или без програмирана камерна стимулация могат да имат известна стойност при избрани пациенти със синкоп, който не може да се обясни по друг начин.

Повечето клинични маркери за риск от ВСС при ХКМП са ограничени от относително ниските положителни предиктивни стойности, отчасти поради сравнително ниската честота на самото явление.^{11,21,27,28,30,242} Високите отрицателни предиктивни стойности на тези маркери (поне 90%) подсказват, че липсата на рискови фактори и някои други клинични черти могат да бъдат използвани, за да се разработи схематична характеристика на болните, при които има малка вероятност от ВСС или от други неблагоприятни събития.¹¹ Възрастните болни могат да бъдат разглеждани като нискорискови, ако показват: 1) липсващи или само леко изразени симптоми на гръдна болка или задух при усилие (I или II функционален клас по NYHA); 2) липса на семейна анамнеза за преждевременна смърт от ХКМП; 3) липса на синкоп, свързан с ХКМП; 4) липса на краткотрайна камерна тахикардия по време на амбулаторна ЕКГ (Холтер); 5) градиент в изходния тракт при покой под 30 mm Hg); 6) нормално или относително леко увеличение на размера

на лявото предсърдие (под 45 mm); 7) нормален отговор на артериалното налягане при натоварване в изправено положение и 8) умерена ЛКХ (дебелина на стената под 20 mm).

Болните с видимо благоприятна прогноза при липсата на рискови фактори съставляват значителна част от цялата популация с ХКМП. Повечето такива болни вероятно няма да се нуждаят от агресивно лечение и обикновено имат нужда от окуражаване по отношение на прогнозата. Необходимо е малко или въобще не е необходимо ограничаване от активностите по време на отмора или на работа, но се препоръчва отказ от интензивни състезателни спортове.

Профилактика

Усилията за профилактиката на ВСС в исторически план са били насочени само към малката част от болни с ХКМП, при които рискът от ВСС е бил неприемливо висок. В миналото терапевтичните стратегии за профилактично намаляване на риска от ВСС или забавяне на напредването на симптомите на застойната недостатъчност са включвали приложението на бета-адренергични блокери, Verapamil и антиаритмичните средства от клас IA (т.е. Chinidin, Procainamide) при онези болни, които са възприемани като високорискови. Няма доказателства обаче, че тази практика на емпирично профилактично прилагане на подобни лекарства за намаляване на риска от ВСС при безсимптомните пациенти с ХКМП е ефикасна и днес тя изглежда старомодна пред сега съществуващите средства като ICD, които предпазват от ВСС по-ефективно. Освен това ниската доза Amiodarone (под 300 mg) е свързвана с подобрена преживяемост при ХКМП,^{243,257} но изисква внимателно проследяване и може да не се понася добре поради неговата потенциална токсичност по време на продължителните рискови периоди, които предстоят на младите пациенти.

Когато нивото на риска от ВСС се преценява по съвременните критерии като неприемливо високо и заслужаващо намеса, ICD е най-ефективната и надеждна възможност за лечение, която притежава потенциала за абсолютна защита и която променя естественото протичане на тази болест при някои пациенти^{208,209,237,268} (фиг. 1). В едно мултицентрово ретроспективно проучване ICD са улавяли точно и са прекъсвали автоматично потенциално смъртоносните тахиаритмии чрез възстановяване на синусов ритъм при почти 25% от високорисковата група, която е проследявана в продължение на относително краткия период от 3 години.²⁰⁸ Подходящите включвания на устройството при вторична профилактика се явяват с честота от 11% годишно (имплантиране след спиране на сърцето или продължителна камерна тахикардия), а при първична профилактика - от 5% годишно (имплантирането е основано само на

неинвазивно установените рискови фактори), обикновено при пациенти без или само с леки предшестващи симптоми. Отношението на имплантираните ICD, отнесени към броя спасени животи, е било само 4 към 1. Болните, които са получавали подходящи дефибрилационни шокове, обикновено са били млади (средна възраст 40 години). ICD често са оставали неактивни в продължение на дълги периоди преди да се включат (до 9 години), което подчертава непредвидимата във времето поява на инцидентите от ВСС при това заболяване, потенциално дългия рисков период и изискването за увеличена продължителност на проследяването, за да се оцени преживяемостта при ХКМП.^{26,208} Въпреки че не е приемливо решението за имплантиране на дефибрилатор за първична профилактика да бъде отлагано от момента, когато за първи път е преценено, че съществува висок риск, то може да предшества значително момента, когато устройството в края на краищата се включва. Продължава едно международно мултицентрово проучване върху болни с ХКМП и ICD²⁰⁸ с цел да се получат данни за интервенционните устройства в по-голяма група и за по-дълги периоди от време.

ICD е оправдано средство за вторична профилактика на ВСС при болните с предшестващо спиране на сърцето или продължителна и спонтанно настъпваща КТ.^{7,208} Наличието на множество клинични рискови фактори носи нарастващ риск от ВСС в степен, за да оправдае агресивното профилактично лечение с ICD за първична профилактика на ВСС.^{208,268} При наличие само на един, приеман за основен, рисков фактор при съответния болен (напр. семейна анамнеза за ВСС у близки родственици) трябва сериозно обсъждане за необходимостта от поставяне на профилактичен ICD.^{7,27,268}

Тъй като положителната прогностична стойност, на който и да е единичен рисков фактор е ниска, такива решения за лечението често трябва да бъдат основавани на индивидуалната преценка за съответния пациент, като се вземе предвид общата клинична характеристика, включително възрастта, изразеността на разпознатия рисков фактор, нивото на приемливия за болния и семейството риск и потенциалните усложнения, до голяма степен свързани със системата от електроди и с необоснованите разряди на устройството. Заслужава да се отбележи, че отношението на лекаря и болния към ICD (и достъпът до такива устройства вътре в съответната здравноосигурителна система) значително се различават, и следователно оказват важно въздействие върху взимането на клиничното решение и върху критериите за имплантирането при ХКМП.²⁶⁹ Указанията на АКК/АХА/САДПЕ от 2002г. са определили ICD за първична профилактика на ВСС като показание от клас Ib, а за вторична профилактика (след спи-

ране на сърцето) като показание от клас I.²²⁵

В днешно време съществува разбираема съпротива от страна на педиатрите-кардиолози да имплантират такива устройства на децата (особено за първична профилактика), като се има предвид необходимият траен ангажимент и възможността да се появят усложнения (свързани с ICD) от електрода или други в продължение на дълги периоди от време. Юношеският период представлява психологически трудна възраст за обременяване с ICD, но трябва да се подчертае, че едновременно с това той е периодът, който неотменно показва най-голямо предразположение към ВСС при ХКМП.^{7,21-23,25-28,208} Една алтернативна, но емпирична стратегия, която е предлагана при някои съвсем малки на възраст деца с висок риск, е прилагането на Amiodarone като преход към по-късното поставяне на ICD, след като настъпи необходимото израстване и съзряване. Някои изследователи разглеждат и крайния стадий на ХКМП като рисков фактор за ВСС, който оправдава имплантирането на кардиовертер-дефибрилатор по време на изчаквателния период до намирането на сърце за трансплантация.

Препоръки към спортистите

В съответствие с препоръките на Съвета по експертния консенсус на 26-та конференция в Bethesda,²⁴¹ младите болни с ХКМП трябва да бъдат ограничавани от интензивно състезателно спортуване, за да се намали риска от ВСС, който може да бъде свързан с такъв екстремен начин на живот. Установена е връзка между ВСС и интензивните натоварвания при тренираните спортисти с основно сърдечно-съдово заболяване (включително и ХКМП) и ВСС.^{25,270}

Съществуват косвени доказателства и предположения, че изваждането на младите спортисти от състезателното поле намалява риска от ВСС.^{241,271} Не всички тренирани спортисти с ХКМП умират внезапно по време на състезателния период на своя живот. Само някои инциденти на ВСС, свързани с ХКМП, се отдават на интензивната физическа активност,^{25,26} а точността в определянето на риска за спортистите с ХКМП е особено трудна, като се имат предвид екстремните условия на околната среда, на които те често са изложени (свързани с промени в съдържанието на вода и електролити в кръвта). Независимо от това, широката медицинска общност с консенсус поддържа благоразумното избягване на повечето състезателни спортове от младите спортисти с ХКМП, за да се намали риска от ВСС и изваждането от спортното поле може да се разглежда като начин на лечение при това заболяване.^{241,271} Ограниченият режим на живот или смяната на работата не изглеждат оправдани при другите болни с ХКМП (които не участват в организирани състезания), въпреки че те трябва да бъдат предупреждавани

да избягват интензивна физическа активност, включваща внезапно усилие (напр. бързо бягане) или системно изометрично натоварване (напр. вдигане на тежести). Въпреки оскъдните данни, няма доказателства, че генетично засегнатите, но фенотипно здрави членове на семействата като правило са с повишен риск от ВСС. Има малко основания те да се подлагат на същите ограничения като другите болни с ХКМП или да бъдат изключвани от състезателните спортове при липса на симптоматика от сърцето, фамилна анамнеза за ВСС или мутантен ген, който да е приеман за злокачествен. Периодичните (вероятно ежегодни) неинвазивни клинични прегледи обаче, за преценка на риска, са препоръчителни при тази подгрупа болни.

Предсърдно мъждене

Предсърдното мъждене е най-честата продължителна аритмия при ХКМП и обикновено оправдава агресивните лечебни стратегии.^{30,38,161-163,249} (фиг. 1). Пристъпните епизоди или хроничното ПМ се явяват при 20% до 25% от болните с ХКМП,^{30,163,249} като са свързани с уголемяването на лявото предсърдие и честотата им нараства с напредването на възрастта.¹⁶³ Освен това възможно е субклиничното ПМ (т.е. диагностицираното само по запис на Холтер) да е даже още по-често. Клиничните проучвания върху тази група показват, че ПМ се понася доста добре от около една трета от болните и не е независима определяща причина за внезапната неочаквана смърт.¹⁶³ Възможно е обаче при някои пациенти ПМ да отключи животозастрашаващи камерни аритмии.^{244,254} ПМ е свързано със смъртността от сърдечна недостатъчност, с появата на фатален или нефатален мозъчен инсулт, както и с продължителното напредване на болестта със симптоми на сърдечна недостатъчност.^{38,161,163} Преходни епизоди се явяват при около 30% от болните непосредствено след септална миектомия, често при пациенти с предшестваща анамнеза за ПМ.²⁰² Рискът от усложненията на ПМ е повишен, когато аритмията стане хронична, ако началото е преди 50-годишна възраст или има обструкция в изходния тракт.¹⁶³

Пристъпните епизоди от ПМ могат да бъдат причина и за остро клинично влошаване със синкоп или сърдечна недостатъчност в резултат на намалените диастолично пълнене и минутен обем - като последица на повишената камерна честота и загубата на предсърдното съкращение (и неговото участие в пълненето на камерата) за хипертрофиралата ЛК при предварително съществуващата ограничена релаксация и комплайънс.¹⁶¹⁻¹⁶³ Предсърдното мъждене при ХКМП обикновено трябва да се лекува съобразно указанията на АКК/АХА.²⁷² Електрическа или фармакологична кардиоверсия са показани при болните

през първите 48 часа от началото на пристъпа, като се допуска с приемлива степен на сигурност, че наличието на предсърдни тромби може да бъде изключено. Въпреки липсата на сравнителни данни за ефикасността на антиаритмичните средства при болните с ХКМП, Amiodarone се разглежда като най-ефективен за предпазване от рецидиви на ПМ. Това до голяма степен се основава на екстраполация от използването му при другите сърдечни заболявания.²⁷³

При ХКМП обикновено се препоръчва агресивна стратегия за поддържане на синусов ритъм поради комбинирането на ПМ с напредваща сърдечна недостатъчност и смъртност, както и с мозъчен инсулт.³⁸ Доказано е, че при хронично ПМ бета-блокери, Verapamil (и Digoxin) са ефективни за контрол на сърдечната честота, въпреки че при избрани болни може да бъде необходима аблация на AV- възела и трайно пейсиране на камерите. Антикоагулантно лечение (с Warfarin) е показано при болните с пристъпно или хронично ПМ.^{7,11,38,163} Дори един или два епизода на пристъпно ПМ са свързани с повишен риск от системни тромбоемболии. При ХКМП критерият за започване на антикоагулантното лечение трябва да бъде нисък.^{7,38,63} Доказано, че Warfarin е по-

добър от Aspirin при други сърдечни заболявания, съпроводени от ПМ. Той е препоръчваният антикоагулант и при болните с ХКМП, преценени като рискови от тромбоемболични усложнения. Макар че антикоагулантното лечение намалява риска от тромбоемболични инциденти при болните с ПМ и ХКМП, противосъсирващото лечение не премахва напълно риска от инсулт.^{38,163} Подобни клинични решения трябва да бъдат адаптирани към отделния болен съобразно с риска от хеморагични усложнения, промените в начина на живот и очакванията за сътрудничество от страна на пациента.

Най-подходящото лечение за болните с безсимптомна краткотрайна надкамерна тахикардия (открита само на амбулаторна ЕКГ [Холтер] или по време на обременяване) и свързана с дилатация на лявото предсърдие, засега не е установено. Все още има малък опит и с модерните алтернативни стратегии за лечение на ПМ като радиочестотната аблация на белодробните вени, хирургичната интервенция MAZE или имплантируемите предсърдни дефибрилатори, за да се направят категорични препоръки в този момент специално при болните с ХКМП.

Литература

1. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995; 92:785-9.
2. Ferrans VJ, Morrow AG, Roberts WC. Myocardial ultrastructure in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. A study of operatively excised left ventricular outflow tract muscle in 14 patients. *Circulation* 1972;45:769-92.
3. Frank S, Braunwald E. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Clinical analysis of 126 patients with emphasis on the natural history. *Circulation* 1968;37:759-88.
4. Maron BJ, Roberts WC. Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1979;59:689-706.
5. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1997;350:127-33.
6. Maron BJ, Moller JH, Seidman CE et al. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases. Hypertrophic cardiomyopathy, long-OJ syndrome, and Marfan syndrome. [A statement for health-care professionals from the Councils on Clinical Cardiology, Cardio-vascular Disease in the Young, and Basic Science, American Heart Association]. *Circulation* 1998;98:1460-71.
7. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. A systematic review. *JAMA* 2002;287:1308-20.
8. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE et al. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation* 1975;52:88-102.
9. Schwartz K, Carrier L, Guicheney P, Komajda M. Molecular basis of familial cardiomyopathies. *Circulation* 1995;91:532-10.
10. Shah PM, Adelman AG, Wigle ED et al. The natural (and unnatural) history of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circ Res* 1974;35(Suppl II):179-95.
11. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;336:775-85.
12. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958;20:1-18.
13. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;28:1-83.
14. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995; 92:1680-92.
15. Williams WG, Wigle ED, Rakowski H, Smallhorn J, LeBlanc J, Trusler GA. Results of surgery for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1987;76:V104-8.
16. Maron BJ, Carney KP, Lever HM et al. Relationship of race to sudden cardiac death in competitive athletes with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:974-80.
17. Niiimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;338:1248-57.
18. Thierfelder L, Watkins H, MacRae C et al. Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy. A disease of the sarcomere. *Cell* 1994;77:701-12.
19. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995;332:1058-64.
20. Kyriakidis M, Triposkiadis F, Anastakis A et al. Hypertrophic cardiomyopathy in Greece. Clinical course and outcome. *Chest* 1998; 114:1091-6.
21. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2212-8.
22. Elliott PM, Gimeno B Jr., Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2001;357:420-4.
23. Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. A profile of 78 patients. *Circulation* 1982;65: 1388-94.
24. Maron BJ, Kogan J, Proschan MA, Hecht GM, Roberts WC. Circadian variability in the occurrence of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994;23: 1405-9.
25. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA* 1996;276:199-204.
26. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death. Revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000;102:858-64.
27. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in

- hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1778-85.
28. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1521-6.
 29. Maki S, Ikeda H, Muro A et al. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:774-8.
 30. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almquist AK, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA* 1999;281:650-5.
 31. Maron BJ, Casey SA, Hauser RG, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. *J Am Coll Cardiol* 2003. In Press.
 32. Cannan CR, Reeder GS, Bailey KR, Melton LJ III, Gersh BJ. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study, 1976 through 1990. *Circulation* 1995;92:2488-95.
 33. Eriksson MJ, Sonnenberg B, Woo A et al. Long-term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:638-45.
 34. Fay WP, Talliercio CP, Ilstrup DM, Tajik AJ, Gersh BJ. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:821-6.
 35. Lever HM, Karam RF, Currie PJ, Healy BP. Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. Distinctions from the young based on cardiac shape. *Circulation* 1989;79:580-9.
 36. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. Morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1699-708.
 37. Maron BJ, Spirito P. Implications of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;81:1339-44.
 38. Maron BJ, Olivetto I, Bellone P et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:301-7.
 39. Klues HG, Maron BJ, Dollar AL, Roberts WC. Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;85:1651-60.
 40. Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S et al. Hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy). Ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol* 1979;44:401-12.
 41. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO III, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy. *N Engl J Med* 1987;316:844-52.
 42. Hecht GM, Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Coexistence of sudden cardiac death and end-stage heart failure in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:489-97.
 43. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kievit RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, cross-over study (M-PATHY). *Circulation* 1999;99:2927-33.
 44. Faber L, Meissner A, Ziemssen P, Seggewiss H. Percutaneous transmural septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Long term follow up of the first series of 25 patients. *Heart* 2000;83:326-31.
 45. Flores-Ramirez R, Lakkis NM, Middleton KJ, Killip D, Spencer WH III, Nagueh SF. Echocardiographic insights into the mechanisms of relief of left ventricular outflow tract obstruction after nonsurgical septal reduction therapy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:208-14.
 46. Gietzen FH, Leuner CJ, Raute-Kreinsen U et al. Acute and long-term results after transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH). Catheter interventional treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999;20:1342-54.
 47. Kappenberger L, Linde C, Daubert C et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group. *Eur Heart J* 1997;18:1249-56.
 48. Kappenberger LJ, Linde C, Jeanrenaud X et al. Clinical progress after randomized on/off pacemaker treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Pacing in Cardiomyopathy (PIC) Study Group. *Europace* 1999;1:77-84.
 49. Knight C, Kurbaan AS, Seggewiss H et al. Nonsurgical septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Outcome in the first series of patients. *Circulation* 1997;95:2075-81.
 50. Maron BJ, Peterson EE, Maron MS, Peterson JE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population referred for echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1994;73:577-80.
 51. Davies MJ, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy pathology and pathogenesis. *Histopathology* 1995;26:493-500.
 52. Louie EK, Maron BJ. Apical hypertrophic cardiomyopathy. Clinical and two-dimensional echocardiographic assessment. *Ann Intern Med* 1987;106:663-70.
 53. Maron BJ, Tajik AJ, Rutenberg HD et al. Hypertrophic cardiomyopathy in infants. Clinical features and natural history. *Circulation* 1982; 65:7-17.
 54. Maron BJ, Kragel AH, Roberts WC. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy with normal left ventricular mass. *Br Heart J* 1990;63:308-10.
 55. Maron BJ, Mathenge R, Casey SA, Poliac LC, Longe TF. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1590-5.
 56. Nicod P, Polikar R, Peterson KL. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death. *N Engl J Med* 1988;318:1255-7.
 57. Rosenzweig A, Watkins H, Hwang DS et al. Preclinical diagnosis of familial hypertrophic cardiomyopathy by genetic analysis of blood lymphocytes. *N Engl J Med* 1991;325:1753-60.
 58. Skinner JR, Manzoor A, Hayes AM, Joffe HS, Martin RP. A regional study of presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy in infants. *Heart* 1997;77:229-33.
 59. Maron BJ, Spirito P. Impact of patient selection biases on the perception of hypertrophic cardiomyopathy and its natural history. *Am J Cardiol* 1993;72:970-2.
 60. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882-90.
 61. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
 62. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001 ;344:1651-8.
 63. Seidman JG, Seidman CE. The genetic basis for cardiomyopathy. From mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001;104:557-67.
 64. Charron P, Dubourg O, Desnos M et al. Clinical features and prognostic implications of familial hypertrophic cardiomyopathy related to the cardiac myosin-binding protein C gene. *Circulation* 1998; 97:2230-6.
 65. Maron BJ, Niiimura H, Casey SA et al. Development of left ventricular hypertrophy in adults in hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:315-21.
 66. Maron BJ, Pelliccia A, Spirito P. Cardiac disease in young trained athletes. Insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease, with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;91:1596-601.
 67. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschian MA, Spirito P. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med* 1991;324:295-301.
 68. Palka P, Lange A, Fleming AD et al. Differences in myocardial velocity gradient measured throughout the cardiac cycle in patients with hypertrophic cardiomyopathy, athletes and patients with left ventricular hypertrophy due to hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:760-8.
 69. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1561-7.
 70. Schoendube FA, Klues HG, Reith S, Flachskampf FA, Hanrath P, Messmer BJ. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular mitral apparatus. *Circulation* 1995;92:1122-7.
 71. Pollick C, Rakowski H, Wigle ED. Muscular subaortic stenosis. The quantitative relationship between systolic anterior motion and the pressure gradient. *Circulation* 1984;69:43-9.
 72. Braunwald E, Lambrew C, Rockoff D et al. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. I. a description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation* 1964;30(SupplIV):3-217.
 73. Kizilbash AM, Heinle SK, Grayburn PA. Spontaneous variability of left ventricular outflow tract gradient in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97:461-6.
 74. Panza JA, Man's TJ, Maron BJ. Development and determinants of dynamic obstruction to left ventricular outflow in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;85:1398-405.

75. Klues HG, Leuner C, Kuhn H. Left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Increase in gradient after exercise. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:527-33.
76. Panza JA, Petrone RK, Fananapazir L, Maron BJ. Utility of continuous wave Doppler echocardiography in the noninvasive assessment of left ventricular outflow tract pressure gradient in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:91-9.
77. Ross J Jr., Braunwald E, Gault JH, Mason DT, Morrow AG. The mechanism of the intraventricular pressure gradient in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 1966;34:558-78.
78. Cohn LH, Trehan H, Collins JJ Jr. Long-term follow-up of patients undergoing myotomy/myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;70:657-60.
79. Faber L, Seggewiss H, Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1998;98:2415-21.
80. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, Panza JA, Tripod D, McAreavey D. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:2731-42.
81. Heric B, Lytle BW, Miller DP, Rosenkranz ER, Lever HM, Cosgrove DM. Surgical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:195-206.
82. Jeanrenaud X, Schlapfer J, Fromer M, Aebischer N, Kappenberger L. Dual chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Beneficial effect of atrioventricular junction ablation for optimal left ventricular capture and filling. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20:293-300.
83. Kim JJ, Lee CW, Park SW et al. Improvement in exercise capacity and exercise blood pressure response after transcatheter alcohol ablation therapy of septal hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;83:1220-3.
84. McIntosh CL, Maron BJ, Cannon RO III, Klues HG. Initial results of combined anterior mitral leaflet plication and ventricular septal myotomy-myectomy for relief of left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;86(Suppl):1160-7.
85. Krajcer Z, Leachman RD, Cooley DA, Coronado R. Septal myotomy-myectomy versus mitral valve replacement in hypertrophic cardiomyopathy. Ten-year follow-up in 185 patients. *Circulation* 1989;80:157-64.
86. Kuhn H, Gietzen FH, Schafers M et al. Changes in the left ventricular outflow tract after transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH) for hypertrophic obstructive cardiomyopathy as assessed by transoesophageal echocardiography and by measuring myocardial glucose utilization and perfusion. *Eur Heart J* 1999;20:1808-17.
87. Kuhn H, Gietzen F, Leuner C. "The abrupt no-flow". A no-reflow like phenomenon in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2002; 23:91-3.
88. LakkisNM, Nagueh SF, DunnJK, Killip D, Spencer WH III. Nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. One-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:852-5.
89. Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Ryden L. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. PIC Study Group. Pacing In Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;83:903-7.
90. Maron BJ, Merrill WH, Freier PA, Kent KM, Epstein SE, Morrow AG. Long-term clinical course and symptomatic status of patients after operation for hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 1978;57:1205-13.
91. Maron BJ, Nishimura RA, Danielson GK. Pitfalls in clinical recognition and a novel operative approach for hypertrophic cardiomyopathy with severe outflow obstruction due to anomalous papillary muscle. *Circulation* 1998;98:2505-8.
92. McCully RB, Nishimura RA, Tajik AJ, Schaff HV, Danielson GK. Extent of clinical improvement after surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1996;94: 467-71.
93. McIntosh CL, Maron BJ. Current operative treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1988;78:487-95.
94. Merrill WH, Friesinger GC, Graham TP Jr. et al. Long-lasting improvement after septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1732-5.
95. Mohr R, Schaff HV, Danielson GK, Puga FJ, Pluth JR, Tajik AJ. The outcome of surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Experience over 15 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:666-74.
96. Nagueh SF, Ommen SR, Lakkis NM et al. Comparison of ethanol septal reduction therapy with surgical myectomy for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1701-6.
97. Nishimura RA, Hayes DL, Ilstrup DM, Holmes OR Jr., Tajik AJ. Effect of dual-chamber pacing on systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Acute Doppler echocardiographic and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:421-30.
98. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:435-41.
99. Ommen SR, Nishimura RA, Squires RW, Schaff HV, Danielson GK, Tajik AJ. Comparison of dual-chamber pacing versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A comparison of objective hemodynamic and exercise end points. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:191-6.
100. Posma JL, Blanksma PK, Van Der Wall EE, Vaalburg W, Crijns HJ, Lie KI. Effects of permanent dual chamber pacing on myocardial perfusion in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 1996; 76:358-62.
101. Qin JX, Shiota T, Lever HM et al. Outcome of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after percutaneous transluminal septal myocardial ablation and septal myectomy surgery. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1994-2000.
102. Robbins RC, Stinson EB. Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:586-94.
103. Schulte HD, Borisov K, Gams E, Gramsch-Zabel H, Losse B, Schwartzkopff B. Management of symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy long-term results after surgical therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:213-8.
104. Ten Berg JM, Suttorp MJ, Knaepen PJ, Ernst SM, Vermeulen FE, Jaarsma W. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Initial results and long-term follow-up after Morrow septal myectomy. *Circulation* 1994;90:1781-5.
105. Theodoro DA, Danielson GK, Feldt RH, Anderson BJ. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in pediatric patients. Results of surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1589-97.
106. Yu EH, Omran AS, Wigle ED, Williams WG, Siu SC, Rakowski H. Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Relationship to obstruction and relief with myectomy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2219-25.
107. Gadler F, Linde C, Daubert C et al. Significant improvement of quality of life following atrioventricular synchronous pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Data from 1 year of follow-up. PIC study group. Pacing In Cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999;20:1044-50.
108. Ruzyllo W, Chojnowska L, Demkow M et al. Left ventricular outflow tract gradient decrease with non-surgical myocardial reduction improves exercise capacity in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000;21:770-7.
109. Paz R, Jortner R, Tunick PA et al. The effect of the ingestion of ethanol on obstruction of the left ventricular outflow tract in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1996;335:938-11.
110. Kuhn H, Mercier J, Kohler E, Frenzel H, Hort W, Loogen F. Differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathies. Typical (subaortic) hypertrophic obstructive cardiomyopathy, atypical (mid-ventricular) hypertrophic obstructive cardiomyopathy and hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1983;4(Suppl F:93-104.):93-104.
111. Wigle ED. Cardiomyopathy. The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 1996;76:358-62.
101. Qin JX, Shiota T, Lever HM et al. Outcome of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after percutaneous transluminal septal myocardial ablation and septal myectomy surgery. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1994-2000.
102. Robbins RC, Stinson EB. Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:586-94.
103. Schulte HD, Borisov K, Gams E, Gramsch-Zabel H, Losse B, Schwartzkopff B. Management of symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy long-term results after surgical therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:213-8.

104. Ten Berg JM, Suttrop MJ, Knaepen PJ, Ernst SM, Vermeulen FE, Jaarsma W. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Initial results and long-term follow-up after Morrow septal myectomy. *Circulation* 1994;90:1781-5.
105. Theodoro DA, Danielson GK, Feldt RH, Anderson BJ. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in pediatric patients. Results of surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1589-97.
106. Yu EH, Omran AS, Wigle ED, Williams WG, Siu SC, Rakowski H. Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Relationship to obstruction and relief with myectomy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2219-25.
107. Gadler F, Linde C, Daubert C et al. Significant improvement of quality of life following atrioventricular synchronous pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Data from 1 year of follow-up. PIC study group. Pacing In Cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999;20:1044-50.
108. Ruzyllo W, Chojnowska L, Demkow M et al. Left ventricular outflow tract gradient decrease with non-surgical myocardial reduction improves exercise capacity in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000;21:770-7.
109. Paz R, Jortner R, Tunick PA et al. The effect of the ingestion of ethanol on obstruction of the left ventricular outflow tract in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1996;335:938-11.
110. Kuhn H, Mercier J, Kohler E, Frenzel H, Hort W, Loogen F. Differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathies. Typical (subaortic)hypertrophic obstructive cardiomyopathy, atypical (mid-ventricular) hypertrophic obstructive cardiomyopathy and hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1983;4(Suppl F:93-104.):93-104.
111. Wigle ED. Cardiomyopathy. The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:709-14.
112. Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Morphological determinants of echocardiographic patterns of mitral valve systolic anterior motion in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 87:1570-9.
113. Spirito P, Maron BJ. Patterns of systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy. Assessment by two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1984;54:1039-46.
114. Qin JX, Shiota T, Lever HM et al. Impact of left ventricular outflow tract area on systolic outflow velocity in hypertrophic cardiomyopathy. A real-time three-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:308-14.
115. Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Anomalous insertion of papillary muscle directly into anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy. Significance in producing left ventricular outflow obstruction. *Circulation* 1991;84:1188-97.
116. Maron BJ, Harding AM, Spirito P, Roberts WC, Waller BF. Systolic anterior motion of the posterior mitral leaflet. A previously unrecognized cause of dynamic subaortic obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1983;68:282-93.
117. Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, Pearle G. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1344-54.
118. Cape EG, Simons D, Jimoh A, Weyman AE, Yoganathan AP, Levine RA. Chordal geometry determines the shape and extent of systolic anterior mitral motion. In vitro studies. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1438-48.
119. Shah PM, Taylor RD, Wong M. Abnormal mitral valve coaptation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Proposed role in systolic anterior motion of mitral valve. *Am J Cardiol* 1981;48:258-62.
120. Maron BJ, Spirito P, Green KJ, Wesley YE, Bonow RO, Arce J. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:733-12.
121. Wilson WS, Criley JM, Ross RS. Dynamics of left ventricular emptying in hypertrophic subaortic stenosis. A cineangiographic and hemodynamic study. *Am Heart J* 1967;73:4-16.
122. Sherrid MV, Chu CK, Delia E, Mogtader A, Dwyer EM Jr. An echocardiographic study of the fluid mechanics of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:816-25.
123. Grigg LE, Wigle ED, Williams WG, Daniel LB, Rakowski H. Transesophageal Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Clarification of pathophysiology and importance in intraoperative decision making. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:42-52.
124. Petrone RK, Klues HG, Panza JA, Peterson EE, Maron BJ. Coexistence of mitral valve prolapse in a consecutive group of 528 patients with hypertrophic cardiomyopathy assessed with echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:55-61.
125. Criley JM. Unobstructed thinking (and terminology) is called for in the understanding and management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:741-3.
126. Murgo JP, Alter BR, Dorethy JF, Altobelli SA, McGranahan GM Jr. Dynamics of left ventricular ejection in obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1980;66:1369-82.
127. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:295-303.
128. Kofflard MJ, Ten Cate FJ, van der Lee C, van Domburg RT. Hypertrophic cardiomyopathy in a large community-based population. Clinical outcome and identification of risk factors for sudden cardiac death and clinical deterioration. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:987-93.
129. Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2156-64.
130. Pellikka PA, Oh JK, Bailey KR, Nichols BA, Monahan KH, Tajik AJ. Dynamic intraventricular obstruction during dobutamine stress echocardiography. A new observation. *Circulation* 1992;86:1429-32.
131. Okeie K, Shimizu M, Yoshio H et al. Left ventricular systolic dysfunction during exercise and dobutamine stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:856-63.
132. Anan R, Greve G, Thierfelder L et al. Prognostic implications of novel beta cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1994; 93:280-5.
133. Coviello DA, Maron BJ, Spirito P et al. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by mutation of a "hot spot" in the alpha-tropomyosin gene. *J Am Coll Cardiol* 1997;29: 635-40.
134. Blair E, Redwood C, Ashrafian H et al. Mutations in the gamma(2) subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet* 2001;10:1215-20.
135. Erdmann J, Raible J, Maki-Abadi J et al. Spectrum of clinical phenotypes and gene variants in cardiac myosin-binding protein C mutation carriers with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:322-30.
136. Gruver EJ, Fatkin D, Dodds GA et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation caused by Arg663His beta-cardiacmyosin heavy chain mutation. *Am J Cardiol* 1999;83: 13H-8H.
137. Kimura A, Harada H, Park JE et al. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1997;16:379-82.
138. Marian AJ, Roberts R. Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92:1336-47.
139. Niimura H, Patton KK, McKenna WJ et al. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation* 2002;105:446-51.
140. Osterop AP, Kofflard MJ, Sandkuijl LA et al. AT1 receptor A/C1166 polymorphism contributes to cardiac hypertrophy in subjects with hypertrophic cardiomyopathy. *Hypertension* 1998;32:825-30.
141. Lechin M, Quinones MA, Omran A et al. Angiotensin-I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92: 1808-12. myopathy. *Heart* 2001;86:709-14.
112. Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Morphological determinants of echocardiographic patterns of mitral valve systolic anterior motion in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993;87:1570-9.
113. Spirito P, Maron BJ. Patterns of systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy. Assessment by two dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1984;54:1039-46.
114. Qin JX, Shiota T, Lever HM et al. Impact of left ventricular outflow tract area on systolic outflow velocity in hypertrophic cardiomyopathy. A real-time three-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:308-14.
115. Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Anomalous insertion of papillary muscle directly into anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy. Significance in producing left ventricular outflow obstruction. *Circulation* 1991;84:1188-97.
116. Maron BJ, Harding AM, Spirito P, Roberts WC, Waller BF. Systolic

- anterior motion of the posterior mitral leaflet. A previously unrecognized cause of dynamic subaortic obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1983;68:282-93.
117. Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, Pearle G. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1344-54.
 118. Cape EG, Simons D, Jimoh A, Weyman AE, Yoganathan AP, Levine RA. Chordal geometry determines the shape and extent of systolic anterior mitral motion. In vitro studies. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1438-48.
 119. Shah PM, Taylor RD, Wong M. Abnormal mitral valve coaptation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Proposed role in systolic anterior motion of mitral valve. *Am J Cardiol* 1981;48:258-62.
 120. Maron BJ, Spirito P, Green KJ, Wesley YE, Bonow RO, Arce J. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:733-12.
 121. Wilson WS, Criley JM, Ross RS. Dynamics of left ventricular emptying in hypertrophic subaortic stenosis. A cineangiographic and hemodynamic study. *Am Heart J* 1967;73:4-16.
 122. Sherrid MV, Chu CK, Delia E, Mogtader A, Dwyer EM Jr. An echocardiographic study of the fluid mechanics of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:816-25.
 123. Grigg LE, Wigle ED, Williams WG, Daniel LB, Rakowski H. Transesophageal Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Clarification of pathophysiology and importance in intraoperative decision making. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:42-52.
 124. Petrone RK, Klues HG, Panza JA, Peterson EE, Maron BJ. Coexistence of mitral valve prolapse in a consecutive group of 528 patients with hypertrophic cardiomyopathy assessed with echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:55-61.
 125. Criley JM. Unobstructed thinking (and terminology) is called for in the understanding and management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:741-3.
 126. Murgo JP, Alter BR, Dorethy JF, Altobelli SA, McGranahan GM Jr. Dynamics of left ventricular ejection in obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1980;66:1369-82.
 127. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:295-303.
 128. Kofflard MJ, Ten Cate FJ, van der Lee C, van Domburg RT. Hypertrophic cardiomyopathy in a large community-based population. Clinical outcome and identification of risk factors for sudden cardiac death and clinical deterioration. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:987-93.
 129. Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2156-64.
 130. Pellikka PA, Oh JK, Bailey KR, Nichols BA, Monahan KH, Tajik AJ. Dynamic intraventricular obstruction during dobutamine stress echocardiography. A new observation. *Circulation* 1992;86:1429-32.
 131. Okeie K, Shimizu M, Yoshio H et al. Left ventricular systolic dysfunction during exercise and dobutamine stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:856-63.
 132. Anan R, Greve G, Thierfelder L et al. Prognostic implications of novel beta cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1994;93:280-5.
 133. Coviello DA, Maron BJ, Spirito P et al. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by mutation of a "hot spot" in the alpha-tropomyosin gene. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:635-40.
 134. Blair E, Redwood C, Ashrafian H et al. Mutations in the gamma(2) subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet* 2001;10:1215-20.
 135. Erdmann J, Raible J, Maki-Abadi J et al. Spectrum of clinical phenotypes and gene variants in cardiac myosin-binding protein C mutation carriers with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:322-30.
 136. Gruver EJ, Fatkin D, Dodds GA et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation caused by Arg663His beta-cardiac myosin heavy chain mutation. *Am J Cardiol* 1999;83:13H-8H.
 137. Kimura A, Harada H, Park JE et al. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1997;16:379-82.
 138. Marian AJ, Roberts R. Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92:1336-47.
 139. Niimura H, Patton KK, McKenna WJ et al. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation* 2002;105:446-51.
 140. Osterop AP, Kofflard MJ, Sandkuijl LA et al. AT1 receptor A/C1166 polymorphism contributes to cardiac hypertrophy in subjects with hypertrophic cardiomyopathy. *Hypertension* 1998;32:825-30.
 141. Lechin M, Quinones MA, Omran A et al. Angiotensin-I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92:1808-12.
 142. Arad M, Benson DW, Perez-Atayde AR et al. Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2002;109:357-62.
 143. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105:1407-11.
 144. Beer G, Reinecke P, Gabbert HE, Hort W, Kuhn H. Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). *Z Kardiol* 2002;91:992-1002.
 145. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Jost CA, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction. A step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:666-71.
 146. Charron P, Dubourg O, Desnos M et al. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population. *Circulation* 1997;96:214-9.
 147. Charron P, Dubourg O, Desnos M et al. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in genotyped children. *Eur Heart J* 1998;19:1377-82.
 148. Panza JA, Maron BJ. Relation of electrocardiographic abnormalities to evolving left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy during childhood. *Am J Cardiol* 1989;63:1258-65.
 149. Ho CY, Sweitzer NK, McDonough B et al. Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105:2997.
 150. Hagege AA, Dubourg O, Desnos M et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy. Cardiac ultrasonic abnormalities in genetically affected subjects without echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 1998;19:490-9.
 151. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D et al. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 2001;104:128-30.
 152. Maron BJ, Spirito P, Wesley Y, Arce J. Development and progression of left ventricular hypertrophy in children with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1986;315:610-4.
 153. Spirito P, Maron BJ. Absence of progression of left ventricular hypertrophy in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:1013-7.
 154. Fox PR, Liu SK, Maron BJ. Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy. An animal model of human disease. *Circulation* 1995;92:2645-51.
 155. Geisterfer-Lowrance AA, Christe M, Conner DA et al. A mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Science* 1996;272:731-4.
 156. Lim DS, Lutucuta S, Bachireddy P et al. Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:789-91.
 157. Marian AJ, Wu Y, Lim DS et al. A transgenic rabbit model for human hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1999;104:1683-92.
 158. Semsarian C, Ahmad I, Giewat M et al. The L-type calcium channel inhibitor diltiazem prevents cardiomyopathy in a mouse model. *J Clin Invest* 2002;109:1013-20.
 159. Takagi E, Yamakado T, Nakano T. Prognosis of completely asymptomatic adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:206-11.
 160. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;60:123-9.
 161. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy.

- pathy. A longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1279-85.
162. Spirito P, Lakatos E, Maron BJ. Degree of left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy and chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1992;69:1217-22.
 163. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2517-24.
 164. Spirito P, Chiarella F, Carratino L, Berisso MZ, Bellotti P, Vecchio C. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population. *N Engl J Med* 1989;320:749-55.
 165. McKenna WJ, Deanfield J, Faruqui A, England D, Oakley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. Role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981;47:532-8.
 166. Krikler DM, Davies MJ, Rowland E, Goodwin JF, Evans RC, Shaw DB. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Associated accessory atrioventricular pathways. *Br Heart J* 1980;43:245-51.
 167. Lewis JF, Maron BJ. Elderly patients with hypertrophic cardiomyopathy. A subset with distinctive left ventricular morphology and progressive clinical course late in life. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:36-45.
 168. Sherrid MV, Pearle G, Gunsburg DZ. Mechanism of benefit of negative inotropes in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97:41-7.
 169. Cohen LS, Braunwald E. Amelioration of angina pectoris in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis with beta-adrenergic blockade. *Circulation* 1967;35:847-51.
 170. Kaltenbach M, Hopf R, Kober G, Bussmann WD, Keller M, Petersen Y. Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with verapamil. *Br Heart J* 1979;42:35-42.
 171. Matsubara H, Nakatani S, Nagata S et al. Salutary effect of disopyramide on left ventricular diastolic function in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:768-75.
 172. Ostman-Smith I, Wettrell G, Riesenfeld T. A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy. Improved survival following high-dose beta-adrenoceptor antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1813-22.
 173. Pollick C. Muscular subaortic stenosis. Hemodynamic and clinical improvement after disopyramide. *N Engl J Med* 1982;307:997-9.
 174. Pollick C, Kimball B, Henderson M, Wigle ED. Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic assessment after intravenous administration. *Am J Cardiol* 1988;62:1248-51.
 175. Rosing DR, Kent KM, Maron BJ, Epstein SE. Verapamil therapy. A new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. ii. effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation* 1979;60:1208-13.
 176. Rosing DR, Condit JR, Maron BJ et al. Verapamil therapy. A new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy: iii. effects of long-term administration. *Am J Cardiol* 1981;48:545-53.
 177. Sherrid M, Delia E, Dwyer E. Oral disopyramide therapy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988;62:1085-8.
 178. Spicer RL, Rocchini AP, Crowley DC, Rosenthal A. Chronic verapamil therapy in pediatric and young adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984;53:1614-9.
 179. Gilligan DM, Chan WL, Joshi J et al. A double-blind, placebo-controlled crossover trial of nadolol and verapamil in mild and moderately symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1672-9.
 180. Frenneaux MP, Porter A, Caforio AL, Odawara H, Counihan PJ, McKenna WJ. Determinants of exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1521-6.
 181. Bonow RO, Frederick TM, Bacharach SL et al. Atrial systole and left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy. Effect of verapamil. *Am J Cardiol* 1983;51:1386-91.
 182. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, Maron BJ, Bacharach SL, Green MV. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Short- and long-term effects. *Circulation* 1985;72:853-64.
 183. Briguori C, Betocchi S, Romano M et al. Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy depends on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 1999;84:309-15.
 184. Lele SS, Thomson HL, Seo H, Belenkie I, McKenna WJ, Frenneaux MP. Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. Role of stroke volume limitation, heart rate, and diastolic filling characteristics. *Circulation* 1995;92:2886-94.
 185. Lewis JF, Spirito P, Pelliccia A, Maron BJ. Usefulness of Doppler echocardiographic assessment of diastolic filling in distinguishing "athlete's heart" from hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1992;68:296-300.
 186. Betocchi S, Hess OM, Losi MA, Nonogi H, Krayenbuehl HP. Regional left ventricular mechanics in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993;88:2206-14.
 187. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Severe functional limitation in patients with hypertrophic cardiomyopathy and only mild localized left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:537-44.
 188. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and diastolic filling abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:808-13.
 189. Sharma S, Elliott P, Whyte G et al. Utility of cardiopulmonary exercise in the assessment of clinical determinants of functional capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;86:162-8.
 190. Cannon RO III, Schenke WH, Maron BJ et al. Differences in coronary flow and myocardial metabolism at rest and during pacing between patients with obstructive and patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:53-62.
 191. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003. In Press.
 192. Grover-McKay M, Schwaiger M, Krivokapich J, Perloff JK, Phelps ME, Schelbert HR. Regional myocardial blood flow and metabolism at rest in mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:317-24.
 193. Krams R, Kofflard MJ, Duncker DJ et al. Decreased coronary flow reserve in hypertrophic cardiomyopathy is related to remodeling of the coronary microcirculation. *Circulation* 1998;97:230-3.
 194. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant atherosclerosis of the extramural coronary arteries. *Am J Cardiol* 1979;43:1086-102.
 195. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:545-57.
 196. Nienaber CA, Gambhir SS, Mody FV et al. Regional myocardial blood flow and glucose utilization in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993;87:1580-90.
 197. O'Gara PT, Bonow RO, Maron BJ et al. Myocardial perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Assessment with thallium-201 emission computed tomography. *Circulation* 1987;76:1214-23.
 198. Takata J, Counihan PJ, Gane JN et al. Regional thallium-201 wash-out and myocardial hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy and its relation to exertional chest pain. *Am J Cardiol* 1993;72:211-7.
 199. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu DJ, Hamashima Y, Kawai C. Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1986;55:575-81.
 200. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T et al. Quantitative analysis of narrowings of intramyocardial small arteries in normal hearts, hypertensive hearts, and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1987;75:1130-9.
 201. Schwartzkopff B, Mundhenke M, Strauer BE. Alterations of the architecture of subendocardial arterioles in patients with hypertrophic cardiomyopathy and impaired coronary vasodilator reserve. A possible cause for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1089-96.
 202. Ommen SR, Thomson HL, Nishimura RA, Tajik AJ, Schaff HV, Danielson GK. Clinical predictors and consequences of atrial fibrillation after surgical myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;89:242-4.
 203. Basso C, Thiene G, Corrado D, Buja G, Melacini P, Nava A. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young. Pathologic evidence of myocardial ischemia. *Hum Pathol* 2000;31:988-98.
 204. Cannon RO III, McIntosh CL, Schenke WH, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Effect of surgical reduction of left ventricular outflow obstruction on hemodynamics, coronary flow, and myocardial metabolism in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989;79:766-75.
 205. Gistri R, Cecchi F, Choudhury L et al. Effect of verapamil on absolute myocardial blood flow in hypertrophic cardiomyopathy. *Am*

- J Cardiol* 1994;74:363-8.
206. Udelson JE, Bonow RO, O'Gara PT et al. Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 79:1052-60.
 207. Shirani J, Maron BJ, Cannon RO III, Shahin S, Roberts WC. Clinicopathologic features of hypertrophic cardiomyopathy managed by cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1993;72:434-40.
 208. Maron BJ, Shen W-K, Link MS et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342:365-73.
 209. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, Poloniecki J, Rowland E, McKenna WJ. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1596-601.
 210. Spirito P, Rapezzi C, Bellone P et al. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy. Prevalence, incidence, and indications for antibiotic prophylaxis. *Circulation* 1999;99:2132-7.
 211. Roberts WC, Kishel JC, McIntosh CL, Cannon RO III, Maron BJ. Severe mitral or aortic valve regurgitation, or both, requiring valve replacement for infective endocarditis complicating hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:365-71.
 212. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997;96:358-66.
 213. Autore C, Conte MR, Piccinino M et al. Risk associated with pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1864-9.
 214. Agnew TM, Barratt-Boyes BG, Brandt PW, Roche AH, Lowe JB, O'Brien KP. Surgical resection in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis with a combined approach through aorta and left ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;74:307-16.
 215. Spirito P, Maron BJ, Rosing DR. Morphologic determinants of hemodynamic state after ventricular septal myotomy-myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. M mode and two-dimensional echocardiographic assessment. *Circulation* 1984;70:984-95.
 216. McIntosh CL, Greenberg GJ, Maron BJ, Leon MB, Cannon RO III, Clark RE. Clinical and hemodynamic results after mitral valve replacement in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 1989; 47:236-46.
 217. Cooley DA, Wukasch DC, Leachman RD. Mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Results in 27 patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1976;17:380-7.
 218. Maron BJ, McIntosh CL, Klues HG, Cannon RO III, Roberts WC. Morphologic basis for obstruction to right ventricular outflow in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993;71: 1089-94.
 219. Marwick TH, Stewart WJ, Lever HM et al. Benefits of intraoperative echocardiography in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1066-72.
 220. Redwood DR, Goldstein RE, Hirshfeld J et al. Exercise performance after septal myotomy and myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1979;44:215-20.
 221. Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS et al. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 1976;53:273-9.
 222. Rishi F, Hulse JE, Auld DO et al. Effects of dual-chamber pacing for pediatric patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:734-40.
 223. Betocchi S, Losi MA, Piscione F et al. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy on left ventricular outflow tract obstruction and on diastolic function. *Am J Cardiol* 1996;77: 498-502.
 224. Cannon RO III, Tripodi D, Dilsizian V, Panza JA, Fananapazir L. Results of permanent dual-chamber pacing in symptomatic non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;73:571-6.
 225. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. Summary article: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (acc/aha/naspe committee to update the 1998 pacemaker guidelines). *Circulation* 2002;106: 2145-61.
 226. Kuhn H, Gietzen FH, Leuner C et al. Transcoronary ablation of septal hypertrophy (TASH). A new treatment option for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Z Kardiol* 2000;89(Suppl 4): IV41-54.
 227. Kuhn H, Gietzen F, Leuner C, Gerenkamp T. Induction of subaortic septal ischaemia to reduce obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Studies to develop a new catheter-based concept of treatment. *Eur Heart J* 1997;18:846-51.
 228. Maron BJ. Role of alcohol septal ablation in treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2000;355:425-6.
 229. Mazur W, Nagueh SF, Lakkis NM et al. Regression of left ventricular hypertrophy after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103: 1492-6.
 230. Nagueh SF, Lakkis NM, He ZX et al. Role of myocardial contrast echocardiography during nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:225-9.
 231. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ et al. Changes in left ventricular filling and left atrial function six months after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1123-8.
 232. Firoozi S, Elliott PM, Sharma S et al. Septal myotomy-myectomy and transcoronary septal alcohol ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A comparison of clinical, hemodynamic and exercise outcomes. *Eur Heart J* 2002;20:1617-24.
 233. Boekstegers P, Steinbigler P, Molnar A et al. Pressure-guided nonsurgical myocardial reduction induced by small septal infarctions in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:846-53.
 234. Gietzen FH, Leuner CJ, Obergassel L, Strunk-Muller C, Kuhn H. Role of transcoronary ablation of septal hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy, NYHA functional class III or IV and outflow obstruction only under provokable conditions. *Circulation* 2002;106:454-9.
 235. Luria D, Klutstein MW, Rosenmann D, Shaheen J, Sergey S, Tzivoni D. Prevalence and significance of left ventricular outflow gradient during dobutamine echocardiography. *Eur Heart J* 1999;20:386-92.
 236. Varnava AM, Elliott PM, Mahon N, Davies MJ, McKenna WJ. Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;88:275-9.
 237. Silka MJ, Kron J, Dunnigan A, Dick M. Sudden cardiac death and the use of implantable cardioverter-defibrillators in pediatric patients. The Pediatric Electrophysiology Society. *Circulation* 1993; 87:800-7.
 238. Yetman AT, McCrindle BW, MacDonald C, Freedom RM, Gow R. Myocardial bridging in children with hypertrophic cardiomyopathy: a risk factor for sudden death. *N Engl J Med* 1998;339:1201-9.
 239. Cecchi F, Maron BJ, Epstein SE. Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1283-8.
 240. Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy. A prospective study. *Am J Cardiol* 1981 ;48:252-7.
 241. Maron BJ, Isner JM, McKenna WJ. 26th Bethesda conference. Recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. task force 3: hypertrophic cardiomyopathy, myocarditis and other myopericardial diseases and mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:880-5.
 242. McKenna WJ, England D, Doi YL, Deanfield JE, Oakley C, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. I. Influence on prognosis. *Br Heart J* 1981;46:168-72.
 243. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM, Goodwin JF. Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985;53:412-6.
 244. Stafford WJ, Trohman RG, Bilsker M, Zaman L, Castellanos A, Myerburg RJ. Cardiac arrest in an adolescent with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;7: 701-4.
 245. Varnava AM, Elliott PM, Baboonian C, Davison F, Davies MJ, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. Histopathological features of sudden death in cardiac troponin t disease. *Circulation* 2001;104:1380-4.
 246. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;326:1108-14.
 247. Watkins H. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:422-1.
 248. Moolman JC, Corfield VA, Posen B et al. Sudden death due to

- troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:549-55.
249. Cecchi F, Olivotto I, Monteregegi A, Santoro G, Dolara A, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany. Clinical course and out-come in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1529-36.
 250. Adabag AS, Casey SA, Maron BJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Patterns and prognostic significance of tachyarrhythmias on ambulatory holter ecg. *Circulation* 2002; 106:11710.
 251. Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE, Fananapazir L. Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:796-804.
 252. Olivotto I, Maron BJ, Monteregegi A, Mazzuoli F, Dolara A, Cecchi F. Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2044-51.
 253. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP, McKenna WJ. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:2987-91.
 254. Boriani G, Rapezzi C, Biffi M, Branzi A, Spirito P. Atrial fibrillation precipitating sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 954.
 255. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374-450.
 256. Monserrat L, Elliott PM, Sharma S, Virdee M, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-Sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: a marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003. In Press.
 257. Cecchi F, Olivotto I, Monteregegi A, Squillatini G, Dolara A, Maron BJ. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy. Assessment in an unselected non-referral based patient population. *Heart* 1998;79:331-6.
 258. Spirito P, Rapezzi C, Autore C et al. Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *Circulation* 1994;90:2743-7.
 259. Ciampi Q, Betocchi S, Lombardi R et al. Hemodynamic determinants of exercise-induced abnormal blood pressure response in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:278-84.
 260. Maron BJ, Piccininno M, Casey SA, Bernabo P, Spirito P. Relation of extreme left ventricular hypertrophy to age in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91:626-8.
 261. Mogensen J, Kubo T, Duque M et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *J Clin Invest* 2003; 111:209-16.
 262. Shirani J, Pick R, Roberts WC, Maron BJ. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:36-44.
 263. Maron MS, Gohman TE, Casey SA, Maron BJ. Significance and Relationship Between Magnitude of Left Ventricular Hypertrophy and Congestive Heart Failure Symptoms in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(Suppl A):173A (abstr).
 264. Kuck KH, Kunze KP, Schluter M, Nienaber CA, Costard A. Programmed electrical stimulation in hypertrophic cardiomyopathy. Results in patients with and without cardiac arrest or syncope. *Eur Heart J* 1988;9:177-85.
 265. Ackerman MJ, VanDriest SL, Ommen SR et al. Prevalence and age-dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy. A comprehensive outpatient perspective. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2042-8.
 266. Van Driest SL, Ackerman MJ, Ommen SR et al. Prevalence and severity of "benign" mutations in the beta-myosin heavy chain, cardiac troponin T, and alpha-tropomyosin genes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;106:3085-90.
 267. Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE, McAreavey D. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy. Prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Hemodynamic, and electrophysiological findings. *Circulation* 1992;86:730-10.
 268. Maron BJ, Estes NAM, III, Maron MS, Almquist AK, Link MS, Udelson JE. Primary prevention of sudden death as a novel treatment strategy in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003;107:2872-5.
 269. Camm AJ, Nisam S. The utilization of the implantable defibrillator—a European enigma. *Eur Heart J* 2000; 21:1998-2004.
 270. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003. In Press.
 271. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998;33:364-9.
 272. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001;22:1852-923.
 273. McKenna WJ, Harris L, Rowland E et al. Amiodarone for long-term management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984;54:802-10.

Българска
КАРДИОЛОГИЯ 1/2005

Българска
КАРДИОЛОГИЯ 1/2005

Българска
КАРДИОЛОГИЯ 1/2005

Българска
КАРДИОЛОГИЯ 1/2005

Българска
КАРДИОЛОГИЯ 1/2005

Българска
КАРДИОЛОГИЯ 1/2005

Българска
КАРДИОЛОГИЯ 1/2005

Българска
КАРДИОЛОГИЯ 1/2005

Българска
КАРДИОЛОГИЯ 1/2005

Българска
КАРДИОЛОГИЯ 1/2005

Българска
КАРДИОЛОГИЯ 1/2005

Българска
КАРДИОЛОГИЯ 1/2005

Българска
КАРДИОЛОГИЯ 1/2005

Българска
КАРДИОЛОГИЯ 1/2005

Българска
КАРДИОЛОГИЯ 1/2005

Българска
КАРДИОЛОГИЯ 1/2005

Българска
КАРДИОЛОГИЯ 1/2005

Българска
КАРДИОЛОГИЯ 1/2005

Българска
КАРДИОЛОГИЯ 1/2005

ACC/ESC CONSENSUS DOCUMENT ON HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

ACC/ESC CONSENSUS DOCUMENT ON HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

ACC/ESC CONSENSUS DOCUMENT ON HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

ACC/ESC CONSENSUS DOCUMENT ON HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

ACC/ESC CONSENSUS DOCUMENT ON HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

ACC/ESC CONSENSUS DOCUMENT ON HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

ACC/ESC CONSENSUS DOCUMENT ON HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

ACC/ESC CONSENSUS DOCUMENT ON HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

ACC/ESC CONSENSUS DOCUMENT ON HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

ACC/ESC CONSENSUS DOCUMENT ON HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

ACC/ESC CONSENSUS DOCUMENT ON HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

ACC/ESC CONSENSUS DOCUMENT ON HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

ACC/ESC CONSENSUS DOCUMENT ON HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

ACC/ESC CONSENSUS DOCUMENT ON HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

ACC/ESC CONSENSUS DOCUMENT ON HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

ACC/ESC CONSENSUS DOCUMENT ON HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

ACC/ESC CONSENSUS DOCUMENT ON HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

ACC/ESC CONSENSUS DOCUMENT ON HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

ACC/ESC CONSENSUS DOCUMENT ON HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

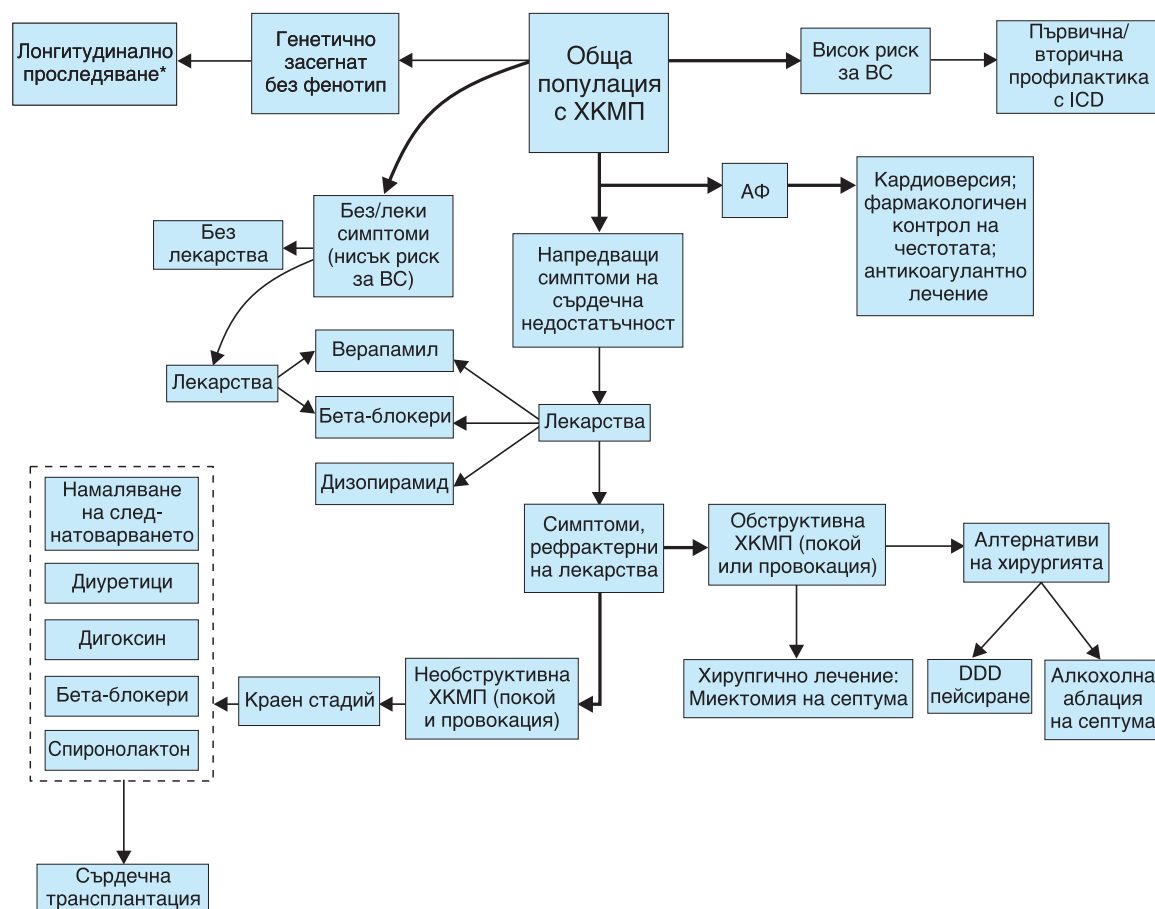
за 17 стр.

Таблица 1 Сравняване на септалната миектомия с перкутанната алкохолна аблация на септума*

Показател	Миектомия	Аблация
Оперативна смъртност	1 до 2%	1 до 2%
Намаляване на градиента (при покой)	с по-малко от 10 mm Hg	с по-малко от 25 mm Hg
Симптоми (субективни)	намалени	намалени
Симптоми (обективни)	намалени	намалени
Ефективност при анатомични варианти в септума	обикновено	не е сигурно
Пейсмейкър (високостепенен AV-блок)	1 до 2%	5 до 10%
Очакван контингент от болни	x	15 до 20x
Риск от внезапна смърт (късна)	много нисък	несигурен
Съществуващо проследяване	повече от 40 години	около 6 години
Миокарден cicatricis	липсва	има

*Данните отразяват най-добрите оценки въз основа на обобщение на публикуваните данни с поставяне на ударението върху най-съвременния клиничен опит.

за 7 стр.



Фиг. 1 Клинично представяне и стратегии за лечението за подгрупите пациенти от широкия клиничен спектър на хипертрофичната кардиомиопатия (ХКМП). Вж. текста за подробностите. ПМ = предсърдно мъждене; DDD = двукамерно; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; ВС = внезапна смърт и Rx = лечение. Адаптирана с разрешение.¹¹ *Не е посочено специфично лечение или намеса освен при изключителни обстоятелства.

за 20 стр.

Таблица 2 Рискови фактори за внезапна смърт при ХКМП*

Основни

Cardiac arrest (камерно мъждене)
 Спонтанна продължителна камерна тахикардия
 Семейна анамнеза за преждевременна внезапна смърт
 Необясним синкоп
 Дебелина на ЛК-стена ≥ 30 mm
 Патологично покачване на АН
 при натоварване
 Краткотрайна камерна тахикардия (Холтер)

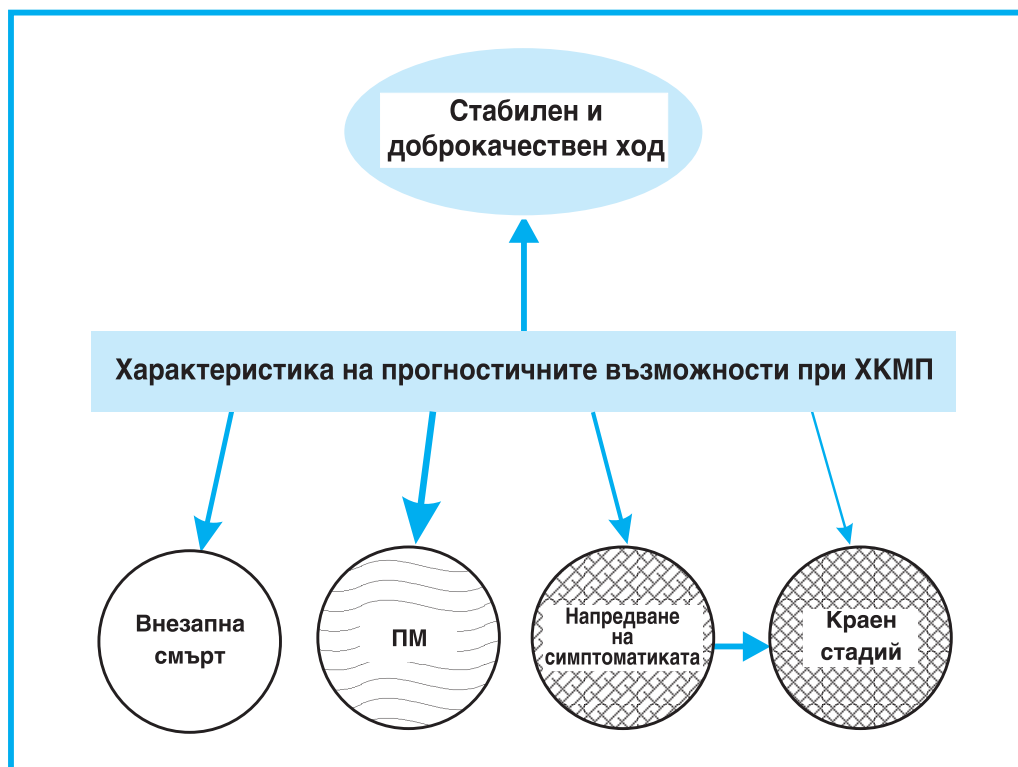
Възможни при отделни болни

Предсърдно мъждене
 Ишемия на миокарда
 Обструкция в изходния тракт на ЛК
 Високорискова мутация
 Интензивно (състезателно) физическо усилие

Съкращения: ЛК = лява камера; АН = артериално налягане

*Вж. текста за подробностите.

за 9 стр.



Фиг. 2 Основни посоки на напредване на болестта при хипертрофичната кардиомиопатия (ХКМП). Дебелината на съответните стрелки отговаря приблизително на честотата, с която посоката се среща сред популацията с ХКМП. ПМ = предсърдно мъждене.