



European Heart Journal Unapredjene preporuke publikovane 29 avgusta, 2014

2014 ESC Preporuke za dijagnozu i lečenje hipertrofične kardiomiopatije

Radna grupa za dijagnozu i lečenje hipertrofične kardiomiopatije Evropskog udruženja kardiologa (ESC)
Autori/članovi radne grupe: Perry M. Elliott* (Chairperson) (UK) Aris Anastasakis (Greece), Michael A. Borger (Germany), Martin Borggrefe (Germany), Franco Cecchi (Italy), Philippe Charron (France), Albert Alain Hagege (France), Antoine Lafont (France), Giuseppe Limongelli (Italy), Heiko Mahrholdt (Germany), William J. McKenna (UK), Jens Mogensen (Denmark), Petros Nihoyannopoulos (UK), Stefano Nistri (Italy), Petronella G. Pieper (Netherlands), Burkert Pieske (Austria), Claudio Rapezzi (Italy), Frans H. Rutten (Netherlands), Christoph Tillmanns (Germany), Hugh Watkins (UK). *Naknadni saradnik:* Constantinos O'Mahony (UK).

ESC komitet za praktične smernice (CPG): Jose Luis Zamorano (Chairperson) (Spain), Stephan Achenbach (Germany), Helmut Baumgartner (Germany), Jeroen J. Bax (Netherlands), Hector Bueno (Spain), Veronica Dean (France), Christi Deaton (UK), Çetin Erol (Turkey), Robert Fagard (Belgium), Roberto Ferrari (Italy), David Hasdai (Israel), Arno W. Hoes (Netherlands), Paulus Kirchhof (Germany/UK), Juhani Knuuti (Finland), Philippe Kolh (Belgium), Patrizio Lancellotti (Belgium), Ales Linhart (Czech Republic), Petros Nihoyannopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Per Anton Sirnes (Norway), Juan Luis Tamargo (Spain), Michal Tendera (Poland), Adam Torbicki (Poland), William Wijns (Belgium), Stephan Windecker (Switzerland). *Recenzenti dokumenta:* David Hasdai (Israel) (CPG Review Coordinator), Piotr Ponikowski (Poland) (CPG Review Coordinator), Stephan Achenbach (Germany), Fernando Alfonso (Spain), Cristina Basso (Italy), Nuno Miguel Cardim (Portugal), Juan Ramon Gimeno (Spain), Stephane Heymans (Netherlands), Per Johan Holm (Sweden), Andre Keren (Israel), Paulus Kirchhof (Germany/UK), Philippe Kolh (Belgium), Christos Lionis (Greece), Claudio Muneretto (Italy), Silvia Priori (Italy), Maria Jesus Salvador (Spain), Christian Wolpert (Germany), Jose Luis Zamorano (Spain).

*Autor za korespondenciju: Perry M. Elliott, Cardiology Department, The Heart Hospital, 16-18 Westmoreland Street, London W1G 8PH, United Kingdom, Tel: +44 203 456 7898, Email: perry.elliott@ucl.ac.uk

† Ostali ESC entiteti koji su učestvovali u izradi ovog dokumenta:

Asocijacije: Evropska asocijacija za kardiovaskularni imidžing (EACVI), Evropska asocijacija za perkutane kardiovaskularne intervencije (EAPCI), Evropska asocijacija za srčani ritam (EHRA), Asocijacija za srčanu insuficijenciju (HFA).

Radne grupe: Kardiovaskularna farmakologija i lečenje medikamentima, Radna grupa za kardiovaskularnu hiruriju, Radna grupa za razvojnu anatomiju i patologiju, Radna grupa za kongenitalne mane odraslih, Radna grupa za bolesti miokarda i perikarda.

Odbori: Kardiološka praksa, kardiološka primarna zaštita.

Sadržaj ovih Smernica Evropskog udruženja za kardiologiju (ESC) objavljen je samo za ličnu i edukativnu upotrebu. Nije dozvoljena komercijalna upotreba. Nijedan deo smernica ESC-a ne sme se prevoditi ili reprodukovati u bilo kojem obliku bez pismenog odobrenja ESC-a. Dopuštenje se može dobiti nakon podnošenja pisanog zahteva Oxford University Press-u, izdavaču Evropskog časopisa Heart koji je ovlašćen za obradu takvih dozvola u ime ESC-a. **Odricanje od odgovornosti:** Smernice ESC predstavljaju stavove ESC i proizvedene su nakon pažljivog razmatranja naučnog i medicinskog znanja i dostupnih dokaza u vreme njihovog datiranja. ESC nije odgovoran u slučaju bilo kakve protivrečnosti, neusklađenosti i / ili nejasnoće između smernica ESC-a i bilo koje druge službene preporuke ili smernice koje izdaju merodavni organi javne zdravstvene zaštite, naročito u odnosu na dobro korišćenje zdravstvenih ili terapijskih strategija. Zdravstveni radnici se podstiču da u potpunosti uzmu u obzir Smernice ESC-a prilikom njihove kliničke procene, kao i kod određivanja i sprovođenja preventivnih, dijagnostičkih ili terapijskih medicinskih strategija. Međutim, smjernice ESC-a odbacuju, na bilo koji način, individualnu odgovornost zdravstvenih radnika da donesu odgovarajuće i tačne odluke u pogledu zdravstvenog stanja svakog pacijenta i u dogovoru sa tim pacijentom i gdje je to svishodno i / ili potrebno sa pacijentovim negovateljem. Smernica ESC-a ne oslobađaju zdravstvene radnike od preuzimanja pažljivog i potpunog razmatranja relevantnih službeno ažuriranih preporuka ili smernica izdatih od strane nadležnih tela javne zdravstvene vlasti u svrhu rešavanja slučaja svakog pacijenta u svetlu naučno prihvatljivih podataka u skladu s njihovim etičkim i profesionalnim obavezama. Takođe je odgovornost zdravstvenog radnika da proveri primenjiva pravila i propise koji se odnose na lekove i medicinske proizvode u trenutku propisivanja. Recenzenti nacionalnih udruženja kardiologa: popisani su u Dodatku 1 Evropskog udruženja kardiologa 2014. Sva prava su zadržana. Za odobrenje molimo pošaljite email na: journals.permissions@oup.com.

Potvrda o konfliktu interesa autora i rivjuea je dostupna na ESC website www.escardio.org/guidelines

Prevod Preporuka: Milorad Tešić, Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije. **Supervizija:** Branko Beleslin, Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Ključne reči: Smernice; Dijagnoza; Srčani imidžing; Genetika; Simptomi; Srčana insuficijencija; Aritmija; Opstrukcija izlaznog trakta leve komore; Iznenadna srčana smrt; Implantabilni kardioverter defibrilator; Trudnoća; Sportisti; Hipertenzija; Valvularna bolest srca

SADRŽAJ

Skraćenice i akronimi

1. Predgovor

2. Uvod

2.1 Definicija

2.2 Područje smernica

3. Epidemiologija

4. Etiologija

4.1 Mutacije gena proteina sarkomera

4.2 Metabolički poremećaji

4.3 Mitohondrijalne kardiomiopatije

4.4 Neuromišićno oboljenje

4.5 Sindromi malformacije

4.6 Infiltrativna bolest/zapaljenje

4.7 Endokrini poremećaji

4.8 Lekovi

5. Dijagnoza

5.1 Dijagnostički kriterijumi

5.1.1 Odrasli

5.1.2 Deca

5.1.3 Rodbina/Porodica

5.2 Anamneza i fizički pregled

5.3 Elektrokardiografija u miru i holter EKG monitoring

5.4. Ehokardiografija

5.4.1 Procena debljine zida leve komore

5.4.2 Udružene anomalije mitralne valvule i izlaznog trakta leve komore

5.4.3 Procena latentne opstrukcije

5.4.4 Uvećanje leve pretkomore

5.4.5 Procena dijastolne funkcije

5.4.6 Sistolna funkcija

5.4.7 Značaj ehokardiografije u diferencijalnoj dijagnozi

5.4.8 Kontrastna ehokardiografija

5.4.9 Transezofagusna ehokardiografija

5.5 Kardiovaskularni prikaz magnetnom rezonancom

5.5.1 Procena morfologije i funkcije komore

5.5.2 Fibroza miokarda

5.5.3 Kasno gadolinijumsko pojačanje i Prognoza

5.5.4 Diferencijalna dijagnoza

5.6 Nuklearni imidžing i kompjuterizovana tomografija

5.7 Endomiokardna biopsija

5.8 Laboratorijski testovi

6. Genetsko testiranje i skrining familije

6.1 Genetsko savetovalište

6.2 Metode za molekularni genetski skrining kod osobe od koje počinje ispitivanje (proband)

6.3 Indikacije za genetsko testiranje probanda

6.4 Genetski i klinički skrining rodjaka

6.4.1 Porodice sa odredjenom bolesti koja je uzrokovana genetskim mutacijama

6.4.2 Porodice bez jasne bolesti koju uzrokuju genetske mutacije

6.5 Klinički i genetski skrining kod dece

6.6 Praćenje prenosioca mutacije bez fenotipa

6.7 Pre-implantaciono i pre-natalno genetsko testiranje

7. Pružanje zdravstvene zaštite

7.1 Edukacija i obuka

8. Procena simptoma

8.1 Bol u grudima

8.2 Srčana insuficijencija

8.2.1 Invazivna hemodinamska obrada

8.2.2 Kardiopulmonalni test opterećenjem

8.3 Sinkopa

8.5 Uloga elektrofiziološkog testiranja

9. Rukovođenje simptomima i komplikacijama

9.1 Opstrukcija izlaznog trakta leve komore

9.1.1 Generalne mere

9.1.2 Terapija lekovima

9.1.3 Invasivno lečenje opstrukcije izlaznog trakta leve komore

9.2 Obstrukcija tela leve komore i apikalne aneurizme

9.3 Upravljanje simptomima kod pacijenata bez obstrukcije izlaznog trakta leve komore

9.3.1 Srčana insuficijencija

9.3.2 Angina

9.4 Pretkomorska tahiaritmija

9.4.1 Akutno lečenje

9.4.2 Profilaksa tromboembolije

9.4.3 Kontrola frekvence komora

9.4.4 Kontrola ritma

9.5 Iznenađna srčana smrt

9.5.1 Klinička procena rizika

9.5.2 Modeli za procenu rizika od iznenadne srčane smrti

9.5.3 Prevencija iznenadne srčane smrti

9.5.4. Rizik od iznenadne smrti kod dece

9.6 Simptomatska bradikardija i atrioventrikularni blok

9.7 Ventrikularna tahikardija

10. Preporuke za rutinsko praćenje

11. Reprodukcijska i kontracepcija

11.1 Uvod

11.2 Kontracepcija i završetak trudnoće

11.3 Lečenje steriliteta

11.4 Savetovanje pre začeća

11.5 Upravljanje trudnoćom i porođajem

12. Posebna pitanja

12.1 Dijagnoza hipertrofične kardiomiopatije kod sportista

12.2 Hipertenzija

12.2.1 Imidžing

12.2.2 Elektrokardiogram

12.3 Izolova hipertrofija bazalnog septuma (sigmoidni septum) kod starijih osoba

12.4 Dijagnoza i lečenje valvularne bolesti kod pacijenata sa hipertrofičnom kardiomiopatijom

12.4.1 Bolest aortnog zalistka

12.4.2 Bolest mitralnog zalistka

12.4.3 Profilaksa endokarditisa

13. Živeti sa kardiomiopatijom: savet pacijentima

14. Dodatak

Reference

SKRAĆENICE I AKRONIMI

2D	dvodimenzijalna	LBBB	blok leve grane
99mTc-DPD	99mTehnećijum-3,3-difosfono-1,2-propanodi-karboksilna kiselina	LEOPARD	Pege, ECG abnormalnosti, Okularni hipertelorizam, Pulmonalna stenoza, Abnormalne genitalije, Retardacija rasta i senzorno-neuralna gluvoća
ACE	angiotensin-konvertirajući enzim	LGE	kasno gadolinijumsko pojačanje
AF	atrijalna fibrilacija	LV	leva komora
AL	amiloid laki lanci	LVAD	pomoćni uređaji za levu komoru
AR	aortna regurgitacija	LVH	hipertrofija leve komore
ARB	blokatori angiotenzin receptora	LVOTO	opstrukcija izlaznog trakta leve komore
ATTR	amiloidoza-transtiretin tip	MADIT-RIT	Multicentrični Automatski Defibrilator
AV	atrioventrikularni		Studijsko Istraživanje implantacije -Smanjivanje Neodgovarajuće terapije
BiVAD	biventrikularni asistiraajući aparati	MAPK	mitogenom aktivirana protein kinaza
BNP	moždani natriuretski peptid	MELAS	mitohondrijalna encefalomiopatija, laktična acidoza i epizode poput šloga
BPM	srčana frekvencija u minuti	MERFF	mioklonična epilepsija sa čupavim crvenim vlaknima
CCS	Kanadsko Kardiovaskularno društvo CFC kardio-facijalno kožni sindrom	MRA	antagonisti mineralokortikoida
CHA2DS2-VASc	Kongestivna srčana insuficijencija, hipertenzija, Starost ≥ 75 (udvostručeno), Diabetes, Moždani udar (udvostručeno), Vaskularna bolest, Godine 65–74 i Pol (ženski)	MYBPC3	miozin-vezan protein C, srčani-tip
CMR	srčana magnetna rezonanca	MYH7	miozin-7 (β -miosin teški lanac)
CRT	srčana resinhronizaciona terapija	MYL3	miozin laki lanac 3
CRT-D	srčana resinhronizaciona terapija – defibrilator	NOAC	novi oralni antikoagulanti
CRT-P	srčana resinhronizaciona terapija sa pejsmejerom	NSVT	paroksizmalna ventrikularna tahikardija
CT	kompjuterska tomografija	NT-proBNP	N-terminalni pro-hormon moždanog natriuretskog peptida
DC	jednosmerna struja	NYHA	New York Srčana Asocijacija
DNA	dezoksiribonukleidna kiselina	OAC	oralni antikoagulansi
E/A	odnos maksimalne mitralne brzine ranog punjenja (E) i mitralne maksimalne brzine kasnog punjenja (A)	o.d.	svakog dana
E/e'	odnos rane transmitralne brzine protoka (E) i rane brzine mitralnog anulusa	PC-CMR	fazna kontrastna srčana magnetna rezonanca
EACTS	Evropska Asocijacija Kardio -Torakalnih Hirurga	PDE5	fosfodiesteraza tip 5
ECG	elektrokardiogram	PET	pozitron emisiona tomografija
EF	ejekciona frakcija	PRKAG2	gamma-2 sub-subjedinica adenozin monofosfat-aktivirana protein kinaza
EPS	elektrofiziološka studija	RAAS	renin angiotenzin aldosteron sistem
ESC	Evropsko Udruženje Kardiologa	RV	desna komora
FDA	(US) Američka agencija za hranu i lekove	SAM	sistolni pokret unapred
FHL1	četiri i po LIM područja 1	SCD	iznenadna srčana smrt
HAS-BLED	hipertenzija, patološka bubrežna/jetrena funkcija, moždani udar, anamneza o krvarenju ili predispoziciji, labilan INR, stariji (>65 godina), lekovi/alkohol istovremeno	SAA	alkoholna ablacija septuma
HCM	hipertrofična kardiomiopatija	S-ICD™	subkutani implantabilni kardioverter defibrilator
hs-cTnT	visoko senzitivni srčani Troponin	SPECT	pojedinačna foton emisiona kompjuterizovana tomografija
HTS	Sekvencioniranje velike propusnosti	SSFP	mirno - stanje
ICD	implantabilni kardioverter defibrilator	SVT	supraventrikularna tahikardija
ILR	implantabilni loop recorder	TOE	transezofagusna ehokardiografija
INR	internacionalni normalizovani odnos	TNNI3	troponin I srčanog mišića
IUD	intrauterini aparati	TNNT2	troponin T srčanog mišića
LA	leva pretkomora	TPM1	tropomiozin alpha-1 lanac
LAMP-2	lisosom-pridružen protein membrane 2	TTE	transtoraksna ehokardiografija
		TTR	transtiretin
		VF	ventrikularna fibrilacija
		VKA	vitamin K antagonist
		VT	ventrikularna tahikardija
		WHO	Svetska zdravstvena organizacija

1. Predgovor

Smernice rezimiraju i procenjuju sve raspoložive dokaze u vreme procesa pisanja, o određenom pitanju sa ciljem pomoći zdravstvenim radnicima u odabiru najboljih strategija upravljanja za svakog pojedinačnog pacijenta, u datim uslovima, uzimajući u obzir uticaj na ishod, kao i odnos rizik-korist pojedinih dijagnostičkih ili terapijskih pristupa. Smernice i preporuke bi trebalo da pomognu zdravstvenim radnicima u donošenju odluka u njihovoj svakodnevnoj praksi. Međutim, konačna odluka koja se tiče pojedinačnog pacijenta mora se doneti od strane odgovornog zdravstvenog radnika prema potrebi u konsultaciji sa pacijentom i negovateljem. Veliki broj smernica je izdato u poslednjih nekoliko godina od strane Evropskog udruženja kardiologa (ESC), kao i od strane drugih društava i organizacija. Zbog uticaja na kliničku praksu, utvrđen je kriterijum kvaliteta za razvoj smernica kako bi sve odluke bile transparentne za korisnika. Preporuke za formulisanje i izdavanje ESC smernica se mogu naći na sajtu ESC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). ESC Smernice predstavljaju zvaničan stav ESC na zadatu temu i redovno se ažuriraju.

Članovi ove radne grupe su izabrani od strane ESC da predstavljaju profesionalce uključene u medicinsku zaštitu pacijenata sa ovom patologijom. Odabrani stručnjaci iz oblasti preduzeli su sveobuhvatan pregled objavljenih dokaza za upravljanje (uključujući dijagnostiku, lečenje, prevenciju i rehabilitaciju), datim stanjem prema polisi ESC Odbora za praktične Smernice (CPG). Kritičko vrednovanje dijagnostičkih i terapijskih procedura je sprovedeno, uključujući procenu odnosa rizik-korist. Uključene su procene očekivanih zdravstvenih ishoda za veće populacije, gde postoje podaci. Nivo dokaza i značaj preporuka pojedinih opcija upravljanja su izmereni i ocenjeni u skladu sa prethodno definisanim nivoima, kao što je navedeno u Tabelama 1 i 2. Stručnjaci za pisanje i prikaz tabela ispunjenih u deklaracijama interesnih formi koja mogu da bude shvaćene kao stvarni ili potencijalni izvori sukoba interesa. Ove forme su skupljene u jednu datoteku i mogu se naći na sajtu ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Bilo koje izmene u izjavama o sukobu interesa koji se pojavljuju tokom perioda pisanja moraju se prijaviti ESC-u i ažurirati. Radna grupa je dobila celokupnu finansijsku podršku od ESC-a bez angažovanja zdravstvene industrije. ESC CPG nadgleda i koordinira pripremu novih Smernica urađenih od strane Radnih grupa, ekspertskih grupa ili dogovorom učesnika. Komitet je takođe odgovoran za proces odobrenja ovih Smernica. ESC Smernice su podvrgnute opsežnoj recenziji od strane CPG i spoljnih stručnjaka. Nakon odgovarajućih revizija odobrena je od strane svih eksperata koji učestvuju u Radnoj grupi. Završni dokument je odobren od strane CPG za objavljivanje u *European Heart Journal*-u. Razvijena je nakon pažljivog razmatranja naučnog i medicinskog znanja i raspoloživih dokaza u vreme njihovih sastanaka. Zadatak izrade ESC Smernica obuhvata ne samo integraciju najnovijeg istraživanja, nego i stvaranje nastavnih sredstava i implementaciju programa za pre-

poruke. U cilju primene Smernica pripremljene su kondenzovane džepne verzije, sažeti grafički vodiči, brošure sa osnovnim porukama, sažeti kartoni za nespecijaliste, elektronsku verziju za digitalne aplikacije (pametni telefoni, itd). Ove verzije su skraćene i samim tim, ako je potrebno, treba uvek da se pogleda kompletna verzija teksta koja je uvek dostupna na sajtu ESC-a. Nacionalna društva u okviru ESC se podstiču da odobre, prevedu i implementiraju Smernice ESC-a. Programi implementacije su potrebni jer se pokazalo da se na ishod bolesti može povoljno uticati temeljnom primenom kliničkih preporuka.

Ankete i zapisnici su potrebni da potvrde da je svakodnevna praksa u realnom životu u skladu sa onim što se preporučuje u Smernicama, čime se upotpunjuje povezanost između kliničkih istraživanja, pisanja smernica, njihovog širenja i sprovođenja u kliničku praksu. Zdravstveni stručnjaci se podstiču da Smernice ESC uzmu u obzir u potpunosti prilikom kliničke procene kao i utvrđivanja i sprovođenja preventivnih, dijagnostičkih ili terapijskih medicinskih pristupa. Međutim, Smernice ESC ne zamenjuju na bilo koji način individualnu odgovornost zdravstvenih profesionalaca da pravi odgovarajuće i tačne odluke uzimajući u obzir zdravstveno stanje svakog pacijenta i u konsultaciji sa tim pacijentom i negovateljem pacijenta gde je to moguće i / ili neophodno. Takođe je odgovornost zdravstvenog radnika da verifikuje pravila i propise u trenutku prepisivanja lekova i uređaja.

Tabela 1. Klase preporuka

Klasa preporuka	Definicija	Predlog korišćenja
Klasa I	Dokaz i/ili opšta saglasnost da je odobreno lečenje ili postupak blagotvorno, korisno, efikasno.	Predložen/Indikovano
Klasa II	Protivrečan dokaz i/ili različito mišljenje o korisnosti/efikasnosti datog lečenja ili postupka.	
Klasa IIa	Težina dokaza/mišljenja daje prednost korisnosti/efikasnosti.	Treba razmotriti
Klasa IIb	Korisnost/efikasnost je manje utemeljena dokazom/mišljenjem.	Može se razmotriti
Klasa III	Dokaz ili opšta saglasnost da dato lečenje ili procedura nije korisna/efikasna, a u nekim slučajevima može biti štetna.	Ne preporučuje se

Tabela 2. Nivoi dokaza

Nivo dokaza A	Podaci dobijeni iz više randomizovanih kliničkih ispitivanja ili meta-analiza.
Nivo dokaza B	Podaci izvedeni iz jednog randomizovanog kliničkog ispitivanja ili velikih nerandomizovanih studija.
Nivo dokaza C	Konsenzus o mišljenju stručnjaka i/ili male studije, retrospektivne studije, registri.

2. Uvod

2.1 Definicija

Kardiomiopatije su definisane kao strukturne i funkcionalne abnormalnosti miokarda komora koji se ne mogu objasniti oboljenjem zbog ograničenog protoka u koronarnim arterijama ili patološkim uslovima opterećenja.¹ Istorijski gledano, ova grupa poremećaja je podeljena na primarne bolesti, u kojima je srce jedini uključeni organ, i sekundarne oblike gde je kardiomiopatija manifestacija jednog sistemskog poremećaja. Ove smernice usvajaju sistem klasifikacije predložen u nedavnom izveštaju ESC, u kojoj su kardiomiopatije definisane posebnim morfološkim i funkcionalnim kriterijumima, a zatim su grupisane u porodične/genetske i ne-porodične/ne-genetske podvrste, bez obzira na prisustvo još nekih srčanih oboljenja.¹

Hipertrofična kardiomiopatija (HCM) je definisana prisustvom povećane debljine zida leve komore (LV) koja se ne može objasniti samo nenormalnim uslovima opterećenja. Ova definicija važi za decu i odrasle i ne daje nikakve "a priori" pretpostavke o etiologiji ili miokardnoj patologiji. Ovim pristupom proširuje se obim smernica i čini neke preporuke složenijim, ali je u skladu je sa svakodnevnom kliničkom praksom i vrlo verovatno će poboljšati dijagnostičku tačnost i lečenje.

2.2 Područje smernica

Nedvosmisleno za čestu kardiovaskularnu bolest, postoji veoma mali broj randomizovanih, kontrolisanih, kliničkih studija kod pacijenata sa HCM.² Stoga, većina preporuka u ovom dokumentu su zasnovana na opservacionim kohortnim studijama i konsenzusom stručnih mišljenja. Cilj je da se zdravstvenim radnicima obezbedi praktičan dijagnostički i terapijski okvir za pacijente svih uzrasta. Pošto većina pacijenata ima genetski uzrok bolesti, smernice takođe razmatraju posledice dijagnoze na porodicu i pružaju konkretne savete o reprodukciji i kontracepciji. Usvajanje čisto morfološke definicije bolesti znači da je broj mogućih uzroka bolesti veliki, posebno kod male dece. Pošto je nepraktično da pruži detaljan sažetak svih mogućih uzroka HCM, smernice se fokusiraju na najčešće genetske i ne-genetske podvrste, ali su dodatno obezbeđene preporuke za manje uobičajene poremećaje. Slično, preporuke za lečenje uglavnom se fokusiraju na opšta pitanja rukovođenja, ali se pozivaju na retke bolesti ukoliko se to smatra opravdanim.

3. Epidemiologija

Nekoliko metodološki različitih studija u Severnoj Americi, Evropi, Aziji i Africi su prikazale da je prevalencija neobjašnjivog povećanja debljine zida LV u rasponu od 0.02-0.23% kod odraslih (Web Tab. 1).³⁻¹² Mnogi pokazuju zavisnost prevalencije i uzrasta, sa mnogo nižim stopama kod bolesnika mlađih od 25 god.⁹ Iz pedijatrijskih evidencija, učestalost HCM kod dece je nepoznata, ali istraživanja zasnovana na populacionim studijama su pokazala godišnju incidencu od 0,3 do 0,5 na 100.000^{13,14} (Web Tab. 1). Dok se HCM najčešće prenosi kao autozo-

mno dominantna genetska karakteristika (vidi odeljak 6: Genetsko testiranje i porodični skrining) većina studija ukazuje na malu mušku prevagu (Veb Tabela 1). Ovaj nalaz ostaje neobjašnjen, ali možda odražava pristrasnost u skrining strategijama kao i genetskim i hormonskim modifikatorima. Učestalost HCM kod različitih rasnih grupa je slična.³⁻¹²

4. Etiologija

U do 60 % adolescenata i odraslih sa HCM, bolest je autozomno dominantna genetska karakteristika izazvana mutacijama gena proteina srčanih sarkomera.¹⁵⁻¹⁹ Pet do deset odsto odraslih slučajeva su uzrokovani drugim genetskim poremećajima uključujući nasledne metaboličke i neuromišićne bolesti, abnormalnosti hromozoma i genetske sindrome (slika 1; Veb Tabele 2 i 3).^{20,21} Neki pacijenti imaju ne-genetske poremećaje koji oponašaju genetske oblike bolesti, na primer, senilna (TTR) i (AL) amiloidoza.^{22,23}

4.1 Mutacije gena proteina sarkomera

Mutacije u genima koji kodiraju teški lanac beta-miozina (MIH7) i miozin-vezujući protein C (MIBPC3) objašnjavaju većinu slučajeva; geni pod manjim uticajem uključuju srčani troponin I i T (TNNT3, TNNT2), tropomiozin alfa-1 lanac (TPM1) i miozin laki lanac 3 (MIL3). Generalno, pacijenti sa mutacijom proteina sarkomera ranije se prezentuju i pokazuju veću učestalost porodične istorije HCM i iznenadne srčane smrti (SCD) u odnosu na one bez mutacije.^{19,24} Oni takođe imaju tendenciju postojanja mnogo teže hipertrofije, mikrovaskularne disfunkcije i fibroze miokarda.²⁵ Nekoliko studija je pokazalo da su neke mutacije proteina sarkomera u vezi sa lošijom prognozom od drugih, ali se ova zapažanja zasnivaju na malom broju obolelih osoba, studije su međusobno protivrečne i ograničene retkošću pojedinih mutacija.²⁶⁻³² Situacija bi trebalo da bude pobošljana boljim prikupljanjem podataka na individualnim mutacijama u međunarodnim bazama podataka kao što su ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>). Višestruke mutacije proteina sarkomera su prisutne u do 5% pojedinaca i imaju tendenciju da se pojave ranije sa težim fenotipom.³³⁻³⁵

4.2 Metabolički poremećaji

Mnoge nasledne bolesti metabolizma su povezane sa hipertrofijom leve komore. Većina su nasledene kao autozomno recesivne osobine, ali malo njih su X-vezane (slika 1; veb Tabela 3).²¹ Najčešći metabolički poremećaji kod odraslih sa HCM su Anderson-Fabrijeva bolest, sa učestalošću od oko 0.5-1% kod bolesnika starijih od 35-40 godina,³⁶ i bolest koju izaziva mutacija u genu koji kodira Y2 podjedinicu adenozin monofosfat-aktivirane protein kinaze (PRKAG2), sa učestanošću od oko 1%.³⁷ Predstavljena učestanost mutacija lizozom-povezanog membranskog proteina 2 (LAMP-2) koja izaziva Danonovu bolest kreće se od 0.7-2.7%.³⁸ Iako su i dalje retki, metabolički poremećaji objašnjavaju veći procenat HCM kod dece i adolescenata.

4.3 Mitohondrijalne kardiomiopatije

Primarni mitohondrijalni poremećaji su uzrokovani mutacijama u nuklearnom ili mitohondrijskom DNA koji se prenose kao autozomno dominantni, autozomno recesivni, X-povezani i materinskim nasleđenim osobinama.³⁹ Najčešće su one izazvane mutacijama u genima koji kodiraju respiratorni lanac proteinskih kompleksa. (Web Tabela 3).²¹ Klinička prezentacija mitohondrijalne bolesti obično varira sa godinama života i težinom zahvatanja organa.

4.4 Neuromišićno oboljenje

Sa izuzetkom Friedrihove ataksije,^{40,41} HCM je retka manifestacija neuromuskularne bolesti (Slika 1; Web Tabela 3).²¹ Prikazana je u nekim mišićnim distrofijama i urođenim skeletnim miopatijama (npr. nemaline miopatija)⁴² (Web Tabela 3)²¹ i u vezi sa mišićnom slabošću i kontrakturama uzrokovanim mutacijama u četiri i po LIM područja-1 (FHL-1) gena.⁴³ Mutacije "Desmin" gena obično izazivaju dilatativne i restriktivne kardiomiopatije, ali se mogu prezentovati sa HCM i atrioventrikularnim (AV) blokom.⁴⁴

4.5 Sindromi malformacije

Nekoliko malformacionih sindroma je povezano sa HCM (Web tabele 3). Najčešći su oni uzrokovani mutacijama gena koji kodiraju proteine Ras/mitogen aktivirane protein kinaze (MAPK), uključujući Noonan,⁴⁵ LEOPARD (braon kožne promene, EKG abnormalnosti, okularni hipertelorizam, plućna stenoza, patološke genitala-

rije, retardacija rasta, i senzoneuralna gluvoća)^{46,47} i Costello sindrom.⁴⁸ Većina se dijagnostikuje u detinjstvu, ali neke blaže forme (posebno Nunanov sindrom) izbegnu rano otkrivanje i identifikuju se kasnije u životu.

4.6 Infiltrativna bolest/zapaljenje

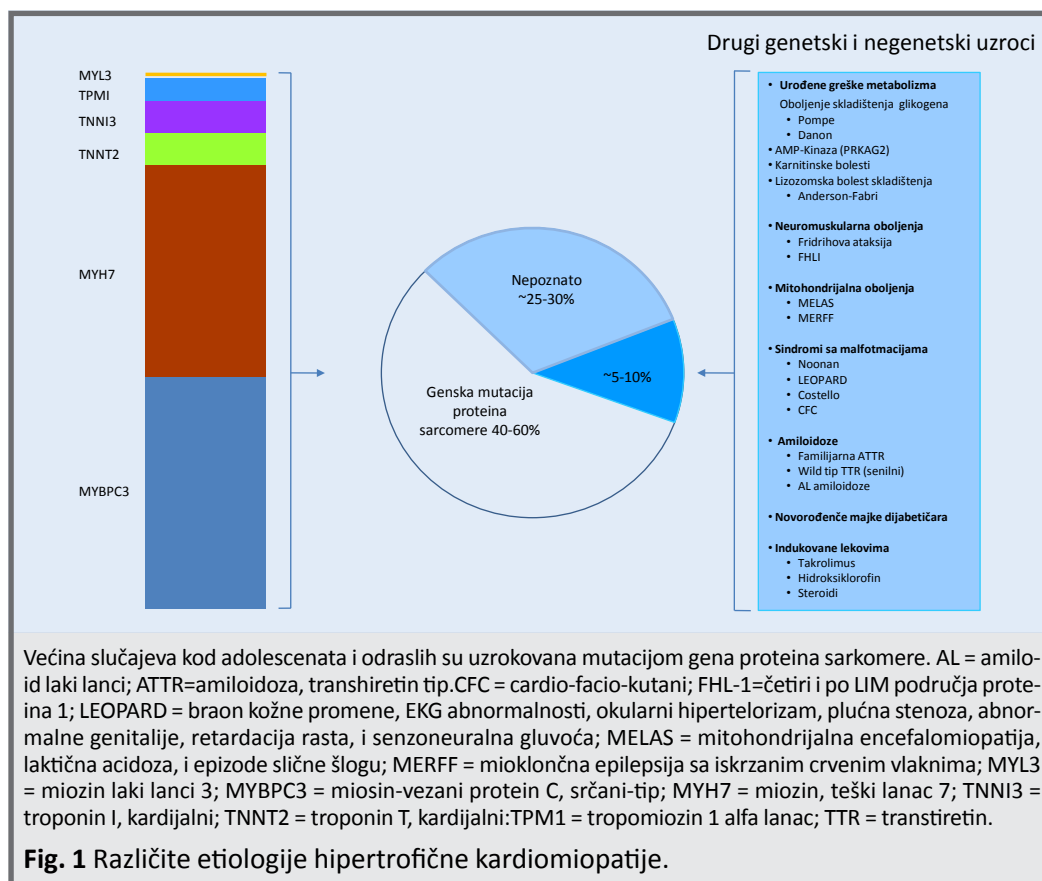
Srčana amiloidoza dovodi do progresivnog povećanja debljine miokarda leve i desne komore, međupretkornskog septuma i AV valvula.⁴⁹ Laki lanac (AL) i nasledne transtiretin (TTR)-pripadajuće amiloidoze mogu zahvatiti samo srce ili može biti uključeno više organa, dok "wild" oblik (senilna) TTR amiloidoza pretežno utiče na srce i ligament karpalnog tunela. Edem miokarda i ćelijska infiltracija kod akutnog miokarditisa može da imitira HCM, ali ovo je obično prolazna pojava, praćena drugim kliničkim i laboratorijskim nalazima koji ukazuju na dijagnozu.^{50,51}

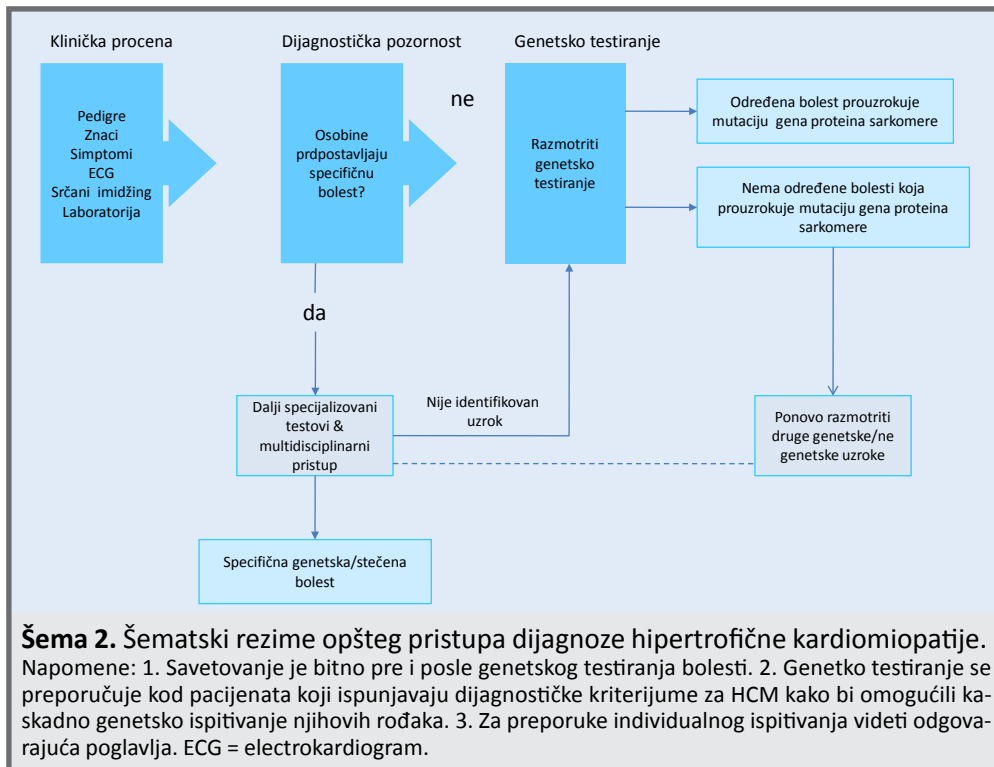
4.7 Endokrini poremećaji

Prolazna hipertrofija komore se viđa kod dece majki sa dijabetesom, čak i posle dobre kontrole dijabetesa tokom trudnoće.⁵² Kod odraslih, hipertrofija leve komore (LVH) se javlja u vezi sa feohromocitomom⁵³ i akromegalijom,⁵⁴ ali lečenje osnovnog endokrinog poremećaja najčešće uslovljava rezoluciju hipertrofije.

4.8 Lekovi

Hronična upotreba nekih lekova, uključujući steroide, takrolimus i hidroklorohin, može izazvati LVH i ako retko dovode do debljine zida leve komore ≥ 1.5 cm.^{55,51}





5. Dijagnoza

Dijagnoza HCM se zasniva na otkrivanju povećane debljine zida leve komore, bilo kojom imidžing metodom, ali fenotip bolesti takođe uključuje fibrozu miokarda, morfološke abnormalnosti mitralnog aparata, nenormalnu koronarnu mikrocirkulatornu funkciju i elektrokardiografske promene. Zbog različite etiologije bolesti, detekcija povećane debljine zida LV, koja se ne opisuje posledicom opterećenja, trebalo bi da navede na sistematsko istraživanje osnovnog uzroka. Kod mnogih pacijenata ova obrada treba da obuhvati specijalizovano laboratorijsko ispitivanje, a u nekim slučajevima genetske analize (Slika 2).

5.1 Dijagnostički kriterijumi

5.1.1 Odrasli

U odraslih, HCM se definiše debljinom zida ≥ 15 mm u jednom ili više segmenata miokarda LV - mereno bilo kojom tehnikom snimanja (ehokardiografija, srčana magnetna rezonanca (CMR) ili kompjuterizovana tomografija (CT)) - koja se ne može objasniti isključivo uslovima opterećenja. Genetski i negenetski poremećaji se mogu prezentovati manjim stepenom zadebljanja zida (13-14 mm); u ovim slučajevima, dijagnoza HCM zahteva procenu drugih elemenata, uključujući porodičnu istoriju, nesrčane simptome i znake, patološki elektrokardiogram (EKG), laboratorijske testove i primenu više modaliteta srčanog imidžinga. Česti dijagnostički izazovi uključuju sledeće: Prezentacija u kasnoj fazi bolesti sa dilatiranom i/ili hipokontraktilnom levom komorom i LV istanjenim zidom (vidi odeljak 8.2). Fiziološka hipertrofija izazvana intenzivnim sportskim treningom (vidi odeljak 12.1). Pacijenti sa istovremenim drugim patologijama (vidi odeljak 12.2 o hipertenziji i odeljak 12.4 o dijagnozi i upravljanju bolestima valvula) Izolovana hiper-

trofija bazalnog septuma kod starijih ljudi (vidi odeljak 12.3).

5.1.2 Deca

Kao i kod odraslih, dijagnoza HCM zahteva debljinu zida LV više od dve standardne devijacije veću od predviđene prosečne (z - skor >2 , gde je z -skor definisan kao broj standardnih odstupanja od prosečne stanovništva).⁵⁸

5.1.3 Rodbina/Porodica

Klinička dijagnoza HCM-a u prvom stepenu srodstva pacijenata sa jasnim oboljenjem ($LVH \geq 15$ mm) zasniva se na prisustvu neobjašnjivog povećanja LV debljine zida ≥ 13 mm u jednom ili više segmenata miokarda LV, mereno bilo kakvom tehnikom snimanja srca [ehokardiografija, magnetna rezonanca srca (CMR) ili CT]. U porodicama sa genetskim oblicima HCM-a, nosioci mutacije mogu imati nedijagnostičke morfološke abnormalnosti koje su ponekad povezane sa patološkim EKG nalazima. Dok je specifičnost ovakvih anomalija mala, u kontekstu porodične bolesti mogu predstavljati ranu ili blagu ekspresiju bolesti, a prisustvo više elemenata povećava preciznost za predviđanje bolest kod genotipske populacije.⁵⁹⁻⁶¹ Generalno, prisustvo bilo koje abnormalnosti [npr., patološki Doppler prikaz miokarda i strain-a,⁶²⁻⁶⁴ nepotpuno sistolno kretanje unapred (SAM) ili elongacija listića mitralne valvule i patološki papilarni mišić], posebno u prisustvu patološkog EKG-a, povećava verovatnoću bolesti kod rodbine.^{59,65,66}

5.2 Anamneza i fizički pregled

Godine života su jedan od najvažnijih faktora koje treba uzeti u obzir prilikom razmatranja mogućeg uzroka za HCM. Na primer, nasledne metaboličke poremećaje i urođeni dismorfni sindromi su mnogo češći kod novo-

rođenčadi i odojčadi nego kod starije dece ili odraslih, dok je slobodni tip TTR-povezane amiloidoze uglavnom bolest muškaraca starijih od 65 godina. Stvaranje tri do četiri generacije porodične istorije pomaže da se potvrdi genetsko poreklo bolesti i identifikuju ostali članovi porodice koji su u riziku od razvoja bolesti. Specifičnosti koje treba napomenuti u porodičnoj istoriji uključuju iznenadnu srčanu smrt, neobjašnjiv zastoj srca, srčanu transplantaciju, implantiran pejsmejker i defibrilator i dokaze za sistemsko oboljenje (šlog u mladim godinama, skeletnu slabost mišića, disfunkciju bubrega, dijabetes, gluvoću, itd). Analiza istorije bolesti takođe može odrediti najverovatniju vrstu nasleđivanja. Većina genetskih oblika HCM je autozomno dominantna (Web Tabela 2) zbog čega je karakteristično prisustvo obolelih osoba u svakoj generaciji, uz prenos od roditelja oba pola (uključujući muški na muški) i rizik 50% za potomstvo. Na nasleđe vezano za X hromozom treba posumnjati ukoliko su muškarci jedini ili najteže obolele osobe i nema prenosa sa muškaraca na muškaraca. Najmanji čest nalaz, autozomno recesivno nasleđe, je verovatno kada su oba roditelja prvoobolelog bez promena i krvni srodnici. Kada žene ali ne i muškarci prenose bolest deci oba pola, trebalo bi razmotriti mitohondrijalne mutacije DNK. Veliki broj osoba sa HCM ili uopšte nemaju simptome, ili su slabo izraženi. U takvim slučajevima dijagnoza može biti slučajna ili rezultat skrininga. Neki pacijenti imaju anginu, otežano disanje, palpitacije i sinkopu (vidi odeljak 8: Procena simptoma). Jedan broj nekardijalnih simptoma ukazuju na specifične dijagnoze (Tabela 3).⁶⁷ Slično, rutinski fizikalni pregled može da obezbedi dijagnostičke indicije kod pacijenata sa sindromskim ili metaboličkim uzrocima HCM. Paradoksalno, kardiovaskularni pregled je često normalan, ali, kod pacijenata sa opstrukcijom izlaznog trakta leve komore (LVOTO) izvestan broj tipičnih karakteristika može da se identifikuje, uključujući naglo podizanje i spuštanje arterijskog pulsa, kao i nalaz ejakcionog sistolnog šuma uz levu ivicu sternuma koji se

popagira ka desnoj ivici sternuma i vrhu srca. Intenzitet šuma se povećava manevrima koje smanjuju predopterećenje (preload) ili postopterećenje (afterload) komore, kao što su ustajanje iz pozicije čučnja i snažan pokušaj ekspirijuma pri zatvorenom disajnom putu (Valsalva manevar). Većina pacijenata sa LVOTO takođe imaju znake mitralne regurgitacije.

5.3 Elektrokardiografija u miru i holter EKG monitoring

Standardni 12-kanalni EKG može biti normalan (6% pacijenata u preporučenim kohortnim studijama) ali najčešće pokazuje promenljivu kombinaciju LVH, anomalije ST i T talasa, i patološke Q-talase.⁶⁸ Kada se tumače u skladu sa ehokardiografskim nalazima i CMR snimcima, osobine koje bi inače ukazivale na druga stanja, kao što su ishemijska miokarda ili infarkt, može se ukoliko postoje godine strosti, nasledni uzrok i prateće kliničke karakteristike - sugerirati jedna osnovna dijagnoza ili pružiti indicije razvoja hipertrofije i ožiljka miokarda (Tabela 4). Iz tog razloga, EKG se preporučuje u prvoj poseti klinici svim pojedincima sa poznatom ili sumnjom na HCM i treba da se ponovi kad god postoji promena u simptomima kod pacijenata sa utvrđenom dijagnozom. EKG je takođe osetljiv, mada ne specifičan, rani marker bolesti kod rođaka.⁶¹ Učestalost aritmija otkrivenih tokom holter elektrokardiografskog praćenja je povezana sa starošću. Asimptomatska paroksizmalna ventrikularna tahikardija (NSVT), brzine između 120 i 200 otkucaja u minuti (BPM), javlja se u 25% odraslih sa HCM.^{69,70} Paroksizmalne supraventrikularne aritmije javljaju se tokom ambulantnog elektrokardiografskog praćenja u do 38% pacijenata.⁷⁰ Ambulantno EKG merenje se preporučuje u početnoj kliničkoj proceni u cilju procene rizika od iznenadne srčane smrti (poglavlje 9.5: Iznenadna srčana smrt) i moždanog udara (poglavlje 9.4: Atrijalna tahiaritmija).

Tabela 3. Primeri znakova i simptoma koji ukazuju na specifične dijagnoze (modifikovano od Rapezzi et al.⁶⁷)

Simptom/znak	Dijagnoza
Poteškoće u učenju, mentalna retardacija	• Mitohondrijalna bolest • Noonan/LEOPARD/Costello sindrom • Danonova bolest
Neurosenzorna gluvoća	• Mitohondrijalna bolest (naročito sa diabetesom) • Anderson-Fabry bolest • LEOPARD sindrom
Oštećenje vida	• Mitohondrijalna bolest (retinalna bolest, atrofija optičkog nerva) • TTR-povezana amiloidoza (staklaste neprozirnosti poput pamučne vate) • Danon bolest (retinitis pigmentosa) • Anderson-Fabry bolest (katarakta, kornealna opacifikacija)
Poremećaj hoda	• Friedreich-ova ataxia
Parestezije/senzorni poremećaji/neuropatski bol	• Amiloidoza • Anderson-Fabry bolest
Sindrom karpalnog tunela	• TTR-povezana amiloidoza (posebno kada je bilateralna i kod muškaraca)
Mišićna slabost	• Mitohondrijalna bolest • Poremećaji skladišćenja glikogena • FHL1 mutacije • Friedreich's ataxia
Ptoza kapaka	• Mitohondrijalna bolest • Noonan/LEOPARD sindrom • Mišićna distrofija
Lentigo/smeđe mrlje	• LEOPARD/Noonan sindrom
Angiokeratomi, anhidroza	• Anderson-Fabry bolest

FHL1 = četiri i po LIM područja proteina 1; LEOPARD = braon kožne promene, EKG abnormalnosti, okularni hipertelorizam, plućna stenoza, patološke genitalije, retardacija rasta, i senzorneuralna gluvoća; TTR = transtiretin

Tabela 4. Elektrokardiografske promene koje ukazuju na određenu dijagnozu ili morfološke varijante ⁶⁷

Nalaz	Komentar
Kratki PR interval/ Pre-ekscitacija	Pre-ekscitacija je zajednička karakteristika bolesti skladištenja (Pompe, PRKAG2 i Danon) i mitohondrijski poremećaji (MELAS, MERFF). Kratak PR interval bez pre-ekscitacije viđen je kod Anderson-Fabrijeve bolesti.
AV blok	Progresivno atrioventrikularno kašnjenje provodljivosti je često kod mitohondrijskih poremećaja, nekih bolesti skladištenja (uključujući Anderson-Fabrijevu bolest), amiloidoze, desminopatije i kod pacijenata sa PRKAG2 mutacijama.
Ekstremna LVH (Sokolov skor ≥ 50)	Izuzetno velika QRS voltaža je tipična za bolesti skladištenja kao što su Pompe i Danonova bolest, ali može biti uzrokovan i samo preekscitacijom.
Niska QRS voltaža (ili normalni voltaža uprkos povećanoj debljini zida LV)	Niska QRS voltaža u odsustvu perikardnog izliva, gojaznosti i bolesti pluća je retka kod HCM (ograničena na slučajeve krajnje faze razvoja) ali je nađena u do 50% pacijenata sa AL amiloidozom i 20% TTR amiloidozom. Diferencijalna dijagnoza između HCM i srčane amiloidoze je potpomognuta merenjem odnosa QRS voltaže i debljine zidova LV.
Ekstremno superiorna ("Sever Zapad") devijacija QRS osovine	Viđena kod pacijenata sa Noonanovim sindromom koji imaju tešku bazalnu hipertrofiju koja se širi u izlazni trakt desne komore.
Velika negativna inverzija T talasa (>10 mm)	Velika negativna inverzija T talasa u prekordijalnim odvodima i/ ili inferolateralnim odvodima ukazuje na zahvatanje srčanog vrha.
Patološki Q talas trajanja ≥ 40 ms i/ili $\geq 25\%$ of the R talasa u dubini i/ili ≥ 3 mm u dubini najmanje 2 susedna odvoda izuzev aVR	Patološki duboki Q talasi u inferolateralnim odvodima, obično sa pozitivnim T talasima su udruženi sa asimetričnom distribucijom LVH. Q talas patološkog trajanja (≥ 40 ms) je udružen sa poljima tkiva koja su zamenjena fibrozom.
Konkavna ST segment elevacija u lateralnim prekordijalnim odvodima	Neki pacijenti sa apikalnom i distalnom hipertrofijom formiraju malu apikalnu aneurizmu nekada udruženu sa miokardnim ožiljkom. Ovo može biti detektovano jedino na CMR, ventrikulografiji ili ehokardiografiji sa kontrastom, obično je udružena sa ST elevacijom u lateralnim prekordijalnim odvodima.

AV = atrioventrikularni; AL = amiloid laki lanci; CMR = srčana magnetna rezonanca; HCM = hipertrofična kardiomiopatija; LV = leva komora; LVH = hipertrofija leve komore; MELAS = mitohondrijska encefalomiopatija, laktična acidoza i epizode slične moždanom udaru; MERFF = mioklonična epilepsija sa sa čupavim crvenim vlaknima; PRKAG2 = gamma-2 podjedinica adenozin monofosfat-aktivirane protein kinaze; RV = desna komora; TTR = transtiretin.

Preporuke za ehokardiografiju

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Standardna 12-odvodna elektrokardiografija se preporučuje kod pacijenata sa sumnjom na hipertrofičnu kardiomiopatiju da podpomogne dijagnozu i pruži indicije za osnovnu etiologiju.	I	B	61, 67, 68
48-satni ambulantni EKG monitoring se preporučuje kod pacijenata u njihovoj početnoj kliničkoj proceni, da otkrije pretkomorsku i komorsku aritmiju.	I	B	69–73

ECG=elektrokardiogram. ^a Klasa preporuka ^b Nivo dokaza ^c Referenca(e) koja podržava(ju) preporuke

5.4. Ehokardiografija

Ehokardiografija je od ključnog značaja za dijagnozu i praćenje HCM. Kod većine pacijenata, hipertrofija prvenstveno obuhvata interventrikularni septum u bazalnim LV segmentima ali se često širi na lateralni zid, posteriorni septum i vrh LV.⁷⁴ Pošto se povećana debljina zida komore može naći na bilo kom mestu (uključujući i desnu komoru), prisustvo, distribuciju i ozbiljnost hipertrofije treba dokumentovati pomoću standardizovanog protokola za snimanja poprečnog preseka iz nekoliko projekcija. Ispravna orijentacija i nagib snopa duž ortogonalnih ravni su od suštinskog značaja da se izbegnu

prikiveni delovi i precenjivanje debljine zida. Merenja debljine zida LV treba vršiti na kraju dijastole, bolje u prikazima u kratkoj osi. M-mod merenja u parasternalnoj projekciji duge-ose, ako je moguće, treba izbegavati, kako bi se sprečilo precenjivanje debljine septuma nagnutim preseccima. Standardizovani pristup miokardnoj segmentaciji i nomenklaturi treba slediti za sve modalitete snimanja.⁷⁵

5.4.1 Procena debljine zida leve komore

Postoji niz ehokardiografskih semi-kvantitativnih znakova za LVH, ali u dijagnostičke svrhe najvažniji parametar je maksimalno zadebljanje zida LV na bilo kom nivou.

Kod pacijenata sa poznatom ili sumnjivom HCM neophodno je da se ispituju svi segmenti LV od baze do vrha, obezbeđujući da debljina zida bude snimljena na mitralnom, srednjim-LV i apikalnom nivou.

Tačna procena debljine zida LV može biti izazov kada je hipertrofija ograničena na jedan ili dva segmenta, posebno u anterolateralnom zidu ili vrhu LV.^{74,76-80} U takvim slučajevima, potrebna je posebna pažnja tokom snimanja (npr. angulacija sonde kako bi se izbegli problemi vezani za lateralnu rezoluciju i skraćivanje). Slično, potreban je precizan snimak vrha parasternalnim i višestrukim apikalnim pregledima da bi se otkrila apikalna HCM. Ako se segment nije adekvatno prikazao, treba razmotriti LV opacifikaciju koristeći ultrazvučna kontrastna sredstva i/ili CMR.⁸¹

5.4.2 Udružene anomalije mitralne valvule i izlaznog trakta leve komore

Približno jedna trećina pacijenata ima u miru SAM listića mitralne valvule što izaziva opstrukciju izlaznog trakta LV, dok druga trećina ima latentnu opstrukciju samo tokom manevara koji menjaju uslove opterećenja i kontraktilnost LV (vidi 5.4.3: Procena latentne opstrukcije).⁸²⁻⁸⁵ Druge morfološke karakteristike koje doprinose LVOTO uključuju abnormalnosti papilarnih mišića (hipertrofija, anteriorno i unutrašnje premeštanje, direktno pripajanje na prednji mitralni lisić) i abnormalnosti mitralnog zalistka kao što su elongacija ili akcesorno tkivo.^{78,86-90} Iako je dinamična LVOTO uobičajena kod pacijenata sa HCM, takođe se javlja u drugim okolnostima, kao što su kalcifikacije posteriornog mitralnog anulusa, hipertenzija, hipovolemija i hiperkontraktilna stanja.

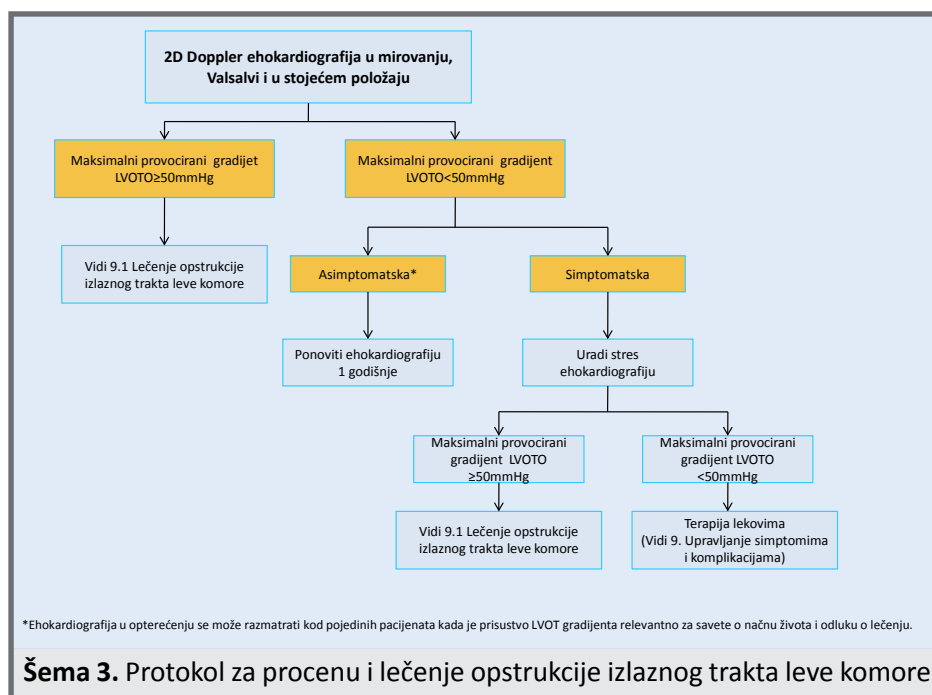
Po konvenciji, LVOTO se definiše kao trenutni maksimalni Doppler gradijent pritiska LV izlaznog trakta ≥ 30 mm Hg u miru ili tokom fiziološke provokacije kao što su Valsalva manevar, stajanje i vežbanje. Gradijent ≥ 50 mm Hg se obično smatra pragom na kome LVOTO postaje hemodinamski značajna. Ovaj koncept dolazi iz studija koje pokazuju progresivni otpor protoka iznad ove vrednosti.⁷⁸ Kada se gradijent otkrije u LV šupljini, važno je da se sistematski isključi opstrukcija koja nije u vezi sa SAM, uključujući sub-aortne membrane, abnormalnosti listića mitralne valvule i opstrukcije tela leve komore, naročito kada se razmatraju intervencije za ublažavanje opstrukcije izlaznog trakta LV.

Sistematska dvodimenzionalna (2D) i Doppler ehokardiografija su obično dovoljne da se utvrdi mehanizam i težina LVOTO ali, kada su neinvazivne slike loše, može se kod odabranim pacijenata razmatrati transezofagusna ehokardiografija (TOE) ili invazivna merenja pritiska kombinovana sa CMR. Sistolno kretanje mitralne valvule unapred skoro uvek uslovljava nepotpuno zatvaranje zalistka i mitralnu regurgitaciju koja je obično mezo i telesistolna i orjentisana inferolateralno; merenje brzine i vremena mitralnog mlaza pomaže da se razlikuje od

turbulencije izlaznog trakta LV. SAM-uslovljena mitralna regurgitacija je dinamične prirode i njena težina se menja u zavisnosti od stepena LVOTO.^{78,91,92} Prisustvo centralno ili anteriorno usmerenog mlaza mitralne regurgitacije povećava sumnju na strukturnu anomaliju mitralne valvule i zahteva ako je potrebno dalju procenu sa TOE.

5.4.3 Procena latentne opstrukcije

Identifikacija LVOTO je važna u upravljanju simptomima i proceni rizika iznenadne srčane smrti (vidi odeljak 9.5: Iznenadna srčana smrt). Kod svih pacijenata se preporučuje 2D i Doppler ehokardiografija tokom Valsalva manevara u sedećem i polu-ležećem položaju, a onda u stojećem ako gradijent nije provociran (slika 3).^{78,93} Upotreba stres ehokardiografije se preporučuje kod simptomatskih pacijenata, ukoliko provocirajući manevari pored kreveta ne indukuju LVOTO ≥ 50 mm Hg. Farmakološka provokacija sa dobutaminom se ne preporučuje, jer nije fiziološka i može se loše podnositi. Slično, nitrati ne reprodukuju indukovane gradijente dobijene vežbama i treba da budu rezervisani za pacijente koji ne mogu da obavljaju fiziološki stresne procedure.⁹⁴ Postoji neki dokazi da su post-prandijalni gradijenti veći od onih izvedenih u stanju gladovanja i prethodna upotreba β -blokatora često smanjuje učestalost i težinu vežbama indukovanih gradijenata izlaznog trakta LV.⁹⁵ Pošto ima relativno malo podataka koji pored stres ehokardiografske protokole,^{93,95-98} laboratorije treba da razvijaju i potvrđuju svoje protokole i osiguraju da je osoblje adekvatno obučeno. Kod *asimptomatskih* pacijenata, manevari provokacija pored kreveta su korisni za procenu rizika (vidi odeljak 9.5: Iznenadna srčana smrt), ali rutinsko izvođenje stres ehokardiografije u ovoj situaciji nije prospektivno ispitivano i treba se razmatrati samo kod odabranih pacijenata kada je prisustvo LVOT gradijenta relevantno za savete o načinu života i odluke o medikamentnom lečenju.



5.4.4 Uvećanje leve pretkomore

Leve pretkomora (LA) je često uvećana, a njena veličina daje važne prognostičke informacije.^{72,73,99} Iako većina objavljenih studija koristiti anteroposteriorni prečnik LA,¹⁰⁰ objavljeni su uporedivi nalazi koristeći LA volumen indeksiran na telesnu površinu.^{101,102} Uzrok proširenja LA je višestruk, ali najčešći mehanizmi su SAM-uzrokovana mitralna regurgitacija i povišeni pritisci punjenja LV.

5.4.5 Procena dijastolne funkcije

Pacijenti sa HCM često imaju dijastolnu disfunkciju i procena pritiska punjenja LV je korisna u vrednovanju simptoma i faze bolesti. Doppler ehokardiografski parametri su osjetljive mere dijastolne funkcije, ali su pod uticajem uslova opterećenja, srčane frekvencije i starosti, a ne postoji nijedan ehokardiografski parametar koji se može koristiti kao dijagnostičko obeležje dijastolne disfunkcije LV.¹⁰³ Prema tome, sveobuhvatna procena dijastolne funkcije, uključujući Doppler imidžing miokarda, brzine protoka plućnih vena, sistolni pritisak plućne arterije i veličinu LA, preporučuje se kao deo rutinske procene HCM.¹⁰³ Pacijenti sa restriktivnim punjenjem LV [odnos mitralne maksimalne brzine ranog punjenja (E) i mitralne maksimalne brzine kasnog punjenja (A) ≥ 2 ; vreme usporenja E-talasa ≤ 150 ms] mogu biti pod većim rizikom za nepovoljan ishod, čak i sa očuvanom ejakcionom frakcijom (EF).^{104,105} Podaci o odnosu između procena pritisaka punjenja LV izvedenih neinvazivnim Doppler prikazom i studija invazivno određenih pritisaka su kontradiktorni,¹⁰⁶ ali neke studije pokazuju povezanost između povećanog odnosa rane transmitralne brzine protoka (E) i rane mitralne brzine pokreta anulusa (e') $> 12-15$ sa povišenim pritiskom leve komore, kapacitetom fizičkog opterećenja i prognozom.^{107,108}

5.4.6 Sistolna funkcija

Radialna kontraktilna funkcija (EF ili frakciono skraćenje) je tipično normalna ili povećana kod pacijenata sa HCM. Međutim, EF je loša mera sistolnih performansi LV kada je prisutna hipertrofija.¹⁰⁹ Miokardne longitudinalne brzine i parametri deformacije miokarda (strain i strain rate), izvedeni iz Doppler prikaza miokarda ili "speckle tracking" tehnikama, su često smanjeni uprkos normalnoj EF i mogu biti patološki pre razvoja povećane debljine zida kod genetski pogođenih osoba. Longitudinalna deformacija miokarda je tipično smanjena na mestu hipertrofije.¹¹⁰

5.4.7 Značaj ehokardiografije u diferencijalnoj dijagnozi

Brojne ehokardiografske karakteristike mogu ukazati na određenu dijagnozu (Tabela 5).⁶⁷ Koncentrična hipertrofija je češća kod metaboličkih i infiltrativnih poremećaja, biventricularna hipertrofija i opstrukcija izlaznog trakta obe komore je česta kod Nunanovog sindroma i povezanih poremećaja. Nalazi koji ukazuju na miokardne bolesti nakupljanja ili infiltraciju uključuju blještavu ili granularnu teksturu miokarda, mali perikardni izliv, za-

debljanje pretkomorskog septuma, nodularna zadebljanja na aortnoj valvuli, i blago smanjenu EF sa restriktivnom fiziologijom.

5.4.8 Kontrastna ehokardiografija

Apikalna hipertrofija se može prevideti zbog artefakata susjednih struktura. Slaba vizuelizacija bočnog zida LV može takođe učiniti nejasnom lokalizovanu hipertrofiju. U slučaju sumnje, treba koristiti intravenske ultrazvučna kontrastna sredstva kako bi se naglasio endokard.⁸¹ Kod svih pacijenata koji se podvrgavaju septalnoj alkoholnoj ablaciji (SSP), preporučuje se intrakoronarna kontrastna ehokardiografija kako bi se korektno utvrdila lokalizacija alkohola (vidi odeljak 9.1.3.2: Septalna alkoholna ablacija).¹¹¹⁻¹¹³

Tabela 5. Ehokardiografski nalazi koji sugerišu specifičnu etiologiju (modifikovano od Rapezija i sarad.⁶⁷)

Nalaz	Specifične bolest koje treba razmotriti
Povećana debljina interatrijalnog septuma	Amiloidoza
Povećana debljina AV valvule	Amiloidoza, Anderson-Fabrieve bolest
Povećana debljina slobodnog zida RV	Amiloidoza, miokarditis, Anderson-Fabrieve bolest, Nunanov sindrom i srodna oboljenja
Blag do umeren perikardni izliv	Amiloidoza, miokarditis
Ventrikularni miokard izgleda mlečnog stakla na 2D ehokardiografiji	Amiloidoza
Koncentrična LVH	Bolest skladištenja glikogena, Anderson-Fabrieve bolest, PRKAG2 mutacije
Ekstremno koncentrična LVH (debljina zida ≥ 30 mm)	Danonova bolest, Pompeova bolest
Globalna hipokinezija LV (sa ili bez dilatacije LK)	Mitochondrijalna bolest, Amiloidoza TTR zavisna, PRKAG2 mutacije, Danonova bolest, miokarditis, uznapredovala sarkomerična HCM, Anderson-Fabrieve bolest
Opstrukcija izlaznog trakta desne komore	Nunanov sindrom i srodna oboljenja

2D=dvodimenzionalna; AV=atrioventrikularna; HCM=hipertrofična kardiomiopatija; LV=leva komora; LVH= hipertrofija leve komore; PRKAG2 =gamma-2 subjedinica adenozin monofosfat-aktivirana protein kinaza; RV =desna komora, TTR=transtiretin

5.4.9 Transezofagusna ehokardiografija

Kod pacijenata sa lošim transtoraksnim eho prozorom treba razmotriti kao alternativu transezofagusnu ehokardiografiju, ili dodatno ispitivanje CMR-om. TOE je posebno korisna kod pacijenata sa LVOTO ukoliko je nejasan mehanizam, prilikom procene mitralnog valvularnog aparata pre procedure septalne redukcije, a kada se sumnja na tešku mitralnu regurgitaciju izazvanu strukturnim

Preporuke za evaluaciju hipertrofične kardiomiopatije transtorakšnom ehokardiografijom

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Kod svih bolesnika sa HCM u početnoj evaluaciji, preporučuje se transtorakšna 2D i Doppler ehokardiografija, u miru i tokom Valsalva manevra u sedećem i poluležećim pozicijama, a onda u stojećem ako gradijent nije provociran.	I	B	72–74,76, 78,82,83, 99,119–121
Preporučuje se merenje maksimalne dijasolne debljine zida, koristeći 2D prikaze kratkih osa u svim segmentima LV, od baze do vrha.	I	C	74–80
Preporučuje se sveobuhvatna procena dijasolne funkcije LV, uključujući pulsni Doppler mitralnog utoka, brzinu tkivnog Dopplera na mitralnom anulusu, brzinu protoka u plućnim venama, određivanje sistolnog pritiska plućne arterije i merenje veličine i zapremine LA.	I	C	103–105
Kod <i>simptomatičnih</i> pacijenata sa maksimalnim trenutnim gradijentom izlaznog trakta LV < 50mmHg, provociranog ili u mirovanju ^d , preporučuje se 2D i Doppler ehokardiografija u <i>toku opterećenja</i> u stojećem, sedećem ili poluležećem položaju da bi se otkrila provocirana LVOTO i mitralna regurgitacija izazvana fizičkim opterećenjem.	I	B	84,85,93,94
Kod <i>asimptomatičnih</i> pacijenata sa maksimalnim trenutnim gradijentom izlaznog trakta LV < 50mmHg, provociranog ili u mirovanju ^d , može se razmatrati 2D i Doppler ehokardiografija u <i>toku opterećenja</i> u stojećem, sedećem ili poluležećem položaju kada je prisustvo LVOT gradijenta relevantno za savete o načinu života i odluke o medikamentnom lečenju.	IIb	C	84,85,93,94
Kod pacijenata sa suboptimalnim prikazima ili sa sumnjom na apikalnu hipertrofiju LV ili aneurizmu, treba razmatrati TTE sa opacifikacijom šupljine LV, koristeći intravenski kontrastne ehokardiografske agense, a kao alternativu CMR snimanje.	IIa	C	81
Intrakoronarna kontrastna ehokardiografija se preporučuje kod svih pacijenata koji se podvrgavaju SAA, kako bi se osigurala ispravna lokalizacija alkohola.	I	B	111–113

2D=dvdimenzionalna; CMR=srčana magnetna rezonansa; LA=leva pretkomora; LV=leva komora; LVOTO=opstrukcija izlaznog trakta leve komore;SAA=septalna alkoholna ablacija; TTE=transtorakšna ^a Klasa preporuka ^b Nivo dokaza ^c Referenca(e) koja podržava(ju) preporuke ^d Provokacija Valsalva manevrom, stajanjem ili oralnim nitratom.

anomalijama valvule.¹¹⁴⁻¹¹⁷ Kod pacijenata koji se podvrgavaju septalnoj miektomiji, perioperativni TOE treba koristiti kao vodič za hiruršku strategiju i otkrivanje hirurških komplikacija (septalni defekt komore i aortnu regurgitaciju (AR)) i zaostali LVOTO.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Retko, TOE sa intrakoronarnom injekcijom kontrasta u septalne perforativne arterije je neophodna kao vodič za septalnu alkoholnu ablaciju kod pacijenta kod kojih je transtorakšni prozor nedovoljan za vizuelizaciju kontrasta unutar miokarda.

5.5 Kardiovaskularni prikaz magnetnom rezonancom

Kardiovaskularni prikaz magnetnom rezonancom obuhvata nekoliko modaliteta koji pružaju detaljne informacije o srčanoj morfologiji, funkciji komore i karak-

teristikama miokardnog tkiva.¹²³ Procena bolesnika kardiovaskularnom magnetnom rezonancom sa pozna- tom ili sumnjom na HCM treba da bude u skladu sa postojećim preporukama ESC (<http://www.escardio.org/communities/EACVI>) i treba da se izvodi i tumači u okviru timova koji imaju iskustva za srčani imidžing kao i procenu srčane mišićne bolesti.

5.5.1 Procena morfologije i funkcije komore

CMR treba razmotriti kod pacijenata sa HCM u njihovoj osnovnoj proceni ako lokalni resursi i stručnost dozvoljavaju. Kod pacijenata sa dobrim ehokardiografskim prikazima, CMR daje slične informacije o funkciji komore i morfologiji,^{124,125} ali je korisna u uspostavljanju dijagnoze HCM kod pacijenata sa lošim akustičnim prozorom ili kada su neke LV regije slabo vidljive - kao što su anterolateralni

Preporuke za transezofagusnu ehokardiografiju

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Perioperativna TOE se preporučuje kod pacijenata koji se podvrgavaju septalnoj miektomiji, da se potvrdi mehanizam LVOTO, da vodi hiruršku strategiju, da se procene komplikacije posle hirurgije i da se otkriju rezidualne opstrukcije izlaznog trakta LK.	I	C	114–118
TOE treba razmotriti kod bolesnika sa LVOTO ako je mehanizam nejasan, ili kada se procenjuje mitralni valvulni aparat pre postupka redukcije septuma, ili kada se sumnja na tešku mitralnu regurgitaciju izazvanu strukturnim anomalijama valvule.	IIa	C	114–117
TOE sa intrakoronarnom injekcijom kontrasta u septalnu perforantnu arteriju treba razmotriti kao vodič za alkoholnu ablaciju septuma kod pacijenata kod kojih je transtorakšni pregled nedovoljan za vizuelizaciju eho-kontrasta unutar miokarda.	IIa	C	122

LVOTO = opstrukcija izlaznog trakta leve komore; TOE = transezofagusna ehokardiografija ^a Klasa preporuka ^b Nivo dokaza ^c Referenca(e) koja podržava preporuku

zid, vrh LV i desna komora.^{126,127} Kao i u 2D ehokardiografiji, precenjena debljina zida može nastati od kosih delova (naročito na vrhu LV) ili od uključivanja paraseptalnih struktura kao što su moderatorni tračak ili lažne horde. Precenjena debljina zida je moguća i u narušenom odjeku imidžinga, tako da su poželjne sekvence u stanju mirovanja, bez kružnog kretanja ose (SSFP). Kardiovaskularna magnetna rezonanca je superiorna u odnosu na transthoraknu ehokardiografiju (TTE) u merenju mase LV, ali LV masa sama po sebi je u slaboj korelaciji sa maksimalnom debljinom zida i može biti normalna kod pacijenata sa asimetričnom HCM, posebno kada obuhvata manje od dva LV segmenta.^{124,128} Kardiovaskularna magnetna rezonanca je superiorna u odnosu na standardnu 2D ehokardiografiju u otkrivanju LV apikalne i anterolateralne hipertrofije, aneurizmi¹²⁹ i trombova,¹³⁰ i osetljivija je na otkrivanju suptilnih markera bolesti, kao što su miokardna kripta i abnormalnosti papilarnih mišića kod bolesnika sa mutacijama gena sarcome.¹³¹⁻¹³³

Fazne sekvence mapiranja brzine protoka mogu da se koriste za određivanje brzine protoka krvi kroz izlazni trakt LV kod bolesnika sa LVOTO, ali pravilno snimanje, za dobijanje najveće brzine protoka je dugotrajan process i sklon greškama. Zbog ograničenja CMR koja ne dozvoljava tačnu kvantifikaciju turbulentnog protoka jer se gradijent LV izlaznog trakta može meriti samo u miru, Doppler ehokardiografija je modalitet izbora za kvantifikaciju LVOTO. Slično tome, brzina anterogradnog mitralnog protoka, kao i brzina plućnog protoka izvedeni iz faza kontrasta CMR (PC-CMR) pružaju veoma reproduktivne i tačne podatke u iskusnim rukama, ehokardiografija je metoda izbora za procenu dijasolne funkcije u svakodnevnoj praksi.¹⁰³ U određenim slučajevima u kojima su ehokardiografske slike ispod optimalnog, CMR je koristan u preoperativnom planiranju za hiruršku miektomiju, naročito kod pacijenata sa više nivoa LV opstrukcije (izlazni trakt i medijalni deo LV) i kod pacijenata sa abnormalnostima izlaznog trakta desne komore (RV). CMR može da kvantifikuje stepen nekroze tkiva izazvane alkoholnom ablacijom septuma, kao i lokaciju ožiljaka i regresije LV mase u skladu sa procedurom.^{134,135}

5.5.2 Fibroza miokarda

Korišćenjem intrinzičnih magnetskih svojstava različitih tkiva i raspodele gadolinijumskih kontrastnih sredstava, CMR se može koristiti za otkrivanje ekspanzije miokardne intersticijalne fibroze. U 65% pacijenata (raspon 33-84%) prisutno je kasno gadolinijumsko pojačanje (LGE), tipično u srednjim „pegavim“ delovima u područjima hipertrofije i na prednjim i posteriornim mestima RV insercije.¹³⁶ Kasno pojačanje gadolinijuma nije uobičajeno u segmentima koji nisu hipertrofični osim u uznapredovalim stadijumima bolesti, kada je LGE pune debljine zida često udružena sa istanjenim zidom.¹³⁶ Kasno gadolinijumsko pojačanje može biti povezano sa povećanom krutošću miokarda i neodgovarajućim remodelovanjem LV. Stepent LGE je povezana i sa većom incidencijom patološke regionalne pokretljivosti zida. Kasno gadolinijumsko pojačanje se bitno razlikuje u zavisnosti od primjenjene metode kvantifikacije, a tehnika 2 - standardne devijacije je jedina potvrđena autopsijom.¹³⁷

Procena LGE pre invazivnog lečenja LVOTO može biti korisna za izbor odgovarajuće terapije procenivanjem stepena fibroze septuma (videti odeljak 9.1).

5.5.3 Kasno gadolinijumsko pojačanje i prognoza

Udruženost LGE i dugoročnog ishoda bolesti ispitana je u šest studija,¹³⁸⁻¹⁴³ od kojih su četiri uključene u meta-analizu (Web Tablica 4).¹⁴⁴ Sve objavljene studije su ograničene selekcijom, nepotpunom procenom rizika i razlike u protokolima skeniranja i kvantifikaciji LGE. Prikupljeni podaci podupiru odnos između LGE i kardiovaskularne smrtnosti, smrti zbog srčane insuficijencije i svih uzroka smrti, ali pokazuju samo trend prema povećanom riziku od SCD.¹⁴⁴ Kasno gadolinijumsko pojačanje povezano je sa NSVT registrovanu holterom.^{140,142}

U ravnoteži, opseg LGE na CMR ima neku prednost u predviđanju kardiovaskularne smrtnosti, ali trenutni podaci ne podržavaju korišćenje LGE u predviđanju rizika za SCD.

5.5.4 Diferencijalna dijagnoza

Srčana magnetna rezonanca retko razlikuje uzroke HCM samo po njihovim magnetskim svojstvima, ali distribucija

Preporuke za procenu hipertrofične kardiomiopatije kardiovaskularnom magnetnom rezonancom

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Preporučuje se da CMR studije izvode i interpretiraju iskusni timovi za srčani imidžing i bolesti srčanog mišića	I	C	148,149
U odsustvu kontraindikacija, CMR sa LGE se preporučuje kod pacijenata sa suspektnom HCM koji nemaju adekvatan ehokardiografski prozor, da bi se potvrdila dijagnoza.	I	B	126,127
U odsustvu kontraindikacija, CMR sa LG će biti razmatrana kod bolesnika koji ispunjavaju dijagnostičke kriterijume za HCM, radi procene srčane anatomije, ventrikularne funkcije, i prisustva i prostranstva miokardne fibroze.	IIa	B	124,126,127,130 136,138-143
CMR sa LGE prikazom će biti razmatran kod pacijenata sa suspektnom apikalnom hipertrofijom ili aneurizmom.	IIa	C	127,129
CMR sa LGE prikazom će biti razmatran kod pacijenata sa suspektnom srčanom amiloidozom.	IIa	C	22,147
CMR sa LGE prikazom će biti razmatran pre alkoholne ablacije septuma ili mijektomije, radi procene prostranstva i distribucije hipertrofije i miokardne fibroze.	IIb	C	150,151

CMR = srčana magnetna rezonanca; HCM = hipertrofična kardiomiopatija; LGE = kasno gadolinijumsko pojačanje.

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuku.

Preporuke za nuklearnu scintigrafiju

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Scintigrafija kostiju (prvenstveni sa ^{99m} Tc-DPD) će biti razmatrana kod pacijenata sa simptomima, znacima i neinvazivnim testovima koji su u skladu sa TTR-uzrokovanim amiloidozom.	IIa	B	156–158
Srčani CT će biti razmatran kod pacijenata koji nemaju adekvatan ehocardiografski prozor a imaju kontraindikacije za CMR.	IIa	C	159

CT = komputerizovana tomografija; ^{99m}Tc-DPD = ^{99m}Technecium-3,3-diphosphono-1,2-propano-di-carboxylna kiselina; TTR = transtiretin.

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke

i težina intersticijske ekspanzije, u kontekstu, mogu ukazivati na specifičnu dijagnozu. Anderson-Fabrijev bolest karakteriše smanjenje nekontrastnog T1 signala i prisustvo posterolateralnog LGE.^{145,146} U srčanoj amiloidozici često postoji globalna, subendokardna ili segmentna LGE i vrlo specifičan nalaz kinetike miokarda i gadolinijumom prikazane vaskulature uzrokovano sličnim miokardnim i krvnim T1 signalima.^{22,147} Odsustvo fibroze može biti korisno u razlikovanju HCM od fiziološke hipertrofije kod sportista, ali LGE može biti odsutna kod osoba s HCM, osobito kod mladih i kod osoba s blagim oboljenjem.

5.6 Nuklearni imidžing i kompjuterizovana tomografija

Nuklearni imaging, uključujući pozitronsku emisionu tomografiju (PET), korišćeni su za merenje miokardnog krvotoka i za detekciju perfuzionih miokardnih defekata kod pacijenata s HCM, ali njegova vrednost u dijagnozi HCM je ograničena.¹⁵²⁻¹⁵⁵ Najveći klinički doprinos nuklearnog imidžinga je otkrivanje TTR srčane amiloidoze. Transtiretin je tetramerni plazma transportni protein koji se sintetizira u jetri kao prekursor u senilnoj sistemskoj amiloidozici i porodičnoj TTR amiloidozici.^{156,157} Nekoliko studija je pokazalo da TTR- (^{99m}Tc-DPD), izvedeni fibrili pokazuju afinitet za kosti, prvenstveno ^{99m}Technetium-3,3-diphosphono-1,2-propano-di-carboxylic acid (^{99m}Tc-DP), dok se ne vezuje u srcu bolesnika sa HCM-om uzrokovanom mutacijom gena proteina sarkomere. Iz tog razloga treba razmotriti scintigrafiju kostiju (idealno s ^{99m}Tc-DPD) kod bolesnika kod kojih postoji mogućnost TTR amiloidoze (65 godina starosti, anamneza o bilateralnom sindromu karpalnog tunela, odsutna porodična istorija HCM i karakteristike koje su u skladu sa srčanom amiloidozom na EKG-u i imidžing prikazima).¹⁵⁶⁻¹⁵⁸

Visoka rezolucija CT-a sa kontrastom omogućuje jasno izdvajanje miokarda i precizno merenje debljine zida, ventrikularnih volumena, ejskione frakcije i LV mase, koji dobro koreliraju s magnetnom rezonancom, ehocardiografijom i SPECT-om.¹⁵⁹ Kardiovaskularni CT omogućuje simultano snimanje koronarnih arterija i komora i može se koristiti za vođenje katetera kod ablacije supraventrikularne aritmije.¹⁵⁹ Podaci o karakterizaciji tkiva miokarda u malim kohortama ukazuju na to da kontrastna CT može biti korisna u otkrivanju fibroze miokarda, ali to zahteva dalje proučavanje.^{160,161} CT treba razmotriti kod bolesnika kod kojih postoji neadekvatna ehocardiografska slika i kontraindikacije za CMR.¹⁵⁹

5.7 Endomiokardna biopsija

Mnoge od genetski i negenetski uzrokovane HCM imaju karakteristične histološke karakteristike, ali dijagnoza HCM je klinička i oslanja se prvenstveno na neinvazivna ispitivanja. S obzirom da se osnovna etiologija obično može odrediti pomoću kliničke procene, analizom porodice, neinvazivnim imidžingom, laboratorijskim ispitivanjem i molekularnom genetskom analizom, biopsija endomiokarda nije deo rutinskog dijagnostičkog rada, ali se može razmotriti u kliničkim situacijama gde postoji sumnja na infiltraciju ili skladištenje u miokardu, posle specijaliziranih testova (uključujući biopsiju drugih pristupačnih tkiva).^{162,163}

Preporuke za endomiokardnu biopsiju

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Endomiokardna biopsija može biti razmatrana kada rezultati drugih kliničkih ispitivanja ukazuju na infiltraciju, inflamaciju ili skladištenje u miokardu što se ne može potvrditi na drugi način.	IIb	C	162, 163

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke

5.8 Laboratorijski testovi

Rutinsko laboratorijsko ispitivanje pomaže u otkrivanju nesrčanih stanja koja uzrokuju ili pogoršavaju disfunkciju komora (na primer, bolest štitaste žlezde, disfunkcija bubrega i diabetes mellitus) i sekundarna disfunkcija organa kod bolesnika sa teškom srčanom insuficijencijom. Visok nivo moždanog natriuretskog peptida (BNP),¹⁶⁴ N-terminalnog moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP)¹⁶⁵ i visoko osjetljivi kardijalni troponin T (hs-cTnT) povezani su s kardiovaskularnim događajima, srčanom insuficijencijom i smrću. Uprkos uporedivim vrednostima debljine zida komore, vrednosti BNP u plazmi su tri do pet puta više kod bolesnika sa srčanom amiloidozom kao kod drugih uzroka HCM. Popis preporučenih laboratorijskih testova prikazan je u tabeli 6.

Prva linija laboratorijskog pregleda kod dece slična je onoj kod odraslih i trebala bi uključivati hematologiju, glukozu, srčane enzime (kreatin kinazu, aspartat aminotransferazu, alanin aminotransferazu, laktat dehidrogenazu), testove funkcije bubrega i jetre, pH, elektrolite i mokraćnu kiselinu. Nakon specijalističke evaluacije, često se traže dodatna ispitivanja, uključujući merenje

Tabela 6. Preporučeni laboratorijski testovi u odraslih pacijenata sa hipertrofičnom kardiomiopatijom

Test	Komentar
Hemoglobin	• Anemija pogoršava bol u grudima i dispneju i treba je isključiti uvek kada postoji promena simptoma
Bubrežna funkcija	• Bubrežna funkcija može biti oštećena kod bolesnika sa većim oštećenjem leve komore. Smanjen GFR i proteinuria mogu se videti u amiloidozi, Anderson-Fabrijevom bolesti i poremećajima mitohondrijalne DNA.
Jetrene transaminaze	• Jetreni testovi mogu biti patološki u mitohondrijalnim poremećajima, Danon-ovoj bolesti i β -oksidativnim defektima.
Kreatinin fosfokinasa	• Serumska kreatin fosfokinaza raste u metaboličkim poremećajima kao što su Danon i mitohondrijalne bolesti.
Plazma/ leukocitna alfa galaktozidaza A (kod muškaraca od >30 godina)	• Nizak (<10% normalnih vrednosti) ili nedetektabilna plazma i leukocitna alfa galaktozidaza A prisutna je kod muških bolesnika sa Anderson-Fabry-ovom bolesti. Nivo enzima u plazmi i leukocitima često se nalazi unutar normalnog raspona kod pogođenih žena te treba uzeti u obzir genetsko testiranje ako postoji klinička sumnja.
Ispitivanje slobodnih lakih lanaca imunoglobulina u serumu, imunofiksacija seruma i urina i elektroforeza urina	• Treba uzeti u obzir ako se sumnja na amiloidozu iz anamneze i neinvazivnih testova. Potvrda dijagnoze obično zahteva histološku analizu.
Glukoza natašte	• Može biti povišena u nekim mitohondrijalnim DNA poremećajima. Može biti snižena u poremećajim masnih kiselina i karnitina
Moždani natriuretski peptid i troponin T	• Povišen nivo BNP, NT-proBNP i troponina T u plazmi udruženo je sa većim rizikom za kardiovaskularne događaje, srčanu insuficijenciju i smrt.
Testovi funkcije štitaste žlezde	• Treba ih meriti pre postavljanja dijagnoze i pratiti svakih 6 meseci kod bolesnika lečenih amiodaronom.
Laktati plazme	• Povišeni su kod nekih pacijenata sa mitohondrijalnim bolestima

BNP=moždani natriuretski peptid; DNA =dezoksiribonukleinska kiselina; GFR= stepen glomerularne filtracije; NT-proBNP=N-terminalni promoždani natriuretski peptid *Pseudo-deficijencija može biti viđena u nekih genetskih varijacija kao što je D313Y.¹⁶⁶

laktata, piruvata, amonijaka, ketona, slobodnih masnih kiselina, karnitina, mokraćnih organskih kiselina i aminokiselina.

6. Genetsko testiranje i skrining familije

U većini slučajeva HCM se nasleđuje kao autozomno dominantno genetsko svojstvo sa 50% rizika za prenos na potomstvo.³⁴ Neki slučajevi su objašnjeni „de novo“ mutacijama, ali očigledno sporadični slučajevi mogu nastati zbog nepotpune penetracije u roditelje i manje uobičajeno, kao autozomno recesivno nasleđivanje. Kod pacijenata koji ispunjavaju dijagnostičke kriterijume za HCM, sekvencioniranje gena proteina sarkomera identifikuje mutaciju koja uzrokuje bolest u do 60% slučajeva.^{34,167} Verovatnoća pronalaženja uzročne mutacije je najveća kod bolesnika sa familijarnom bolesti a najniža kod starijih bolesnika i pojedinaca sa neklasičnim karakteristikama.

6.1 Genetsko savetovaništvo

*Genetsko savetovanje se preporučuje kod svih pacijenata kada se HCM ne može objasniti isključivo negenetskim uzročnikom.*¹⁶⁸

Savetovanje bi trebalo da sprovodu obučeni zdravstveni radnici koji rade u multidisciplinarnim timovima kako bi pomogli pacijentima da razumeju i upravljaju psihološkim, socijalnim, profesionalnim, etičkim i pravnim implikacijama genetske bolesti.¹⁶⁹⁻¹⁷³ Savetovanje takođe olakšava prikupljanje informacija od drugih čla-

nova porodice, uključujući srčane i nesrčane simptome i obdukcijske izvještaje koji se mogu koristiti za izradu detaljnog porodičnog rodoslova. Analiza rodoslova pomaže u određivanju verovatnoće familijarne bolesti i verovatnog načina nasleđivanja i daje naznake osnovnoj etiologiji.⁶⁷ Potrebno je objasniti posledice pozitivnog testa kod pacijenta i njihovih rođaka, a bolesnicima treba pružiti informacije o grupama za podršku bolesnika i druge izvore informacija uključujući odobrene web stranice.

Preporuke o genetskom savetovanju

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Genetsko savetovanje se preporučuje za sve pacijente sa HCM-om kada se njihova bolest ne može objasniti isključivo negenetskim uzrokom, bez obzira na to će li se klinička ili genetska testiranja koristiti za praćenje članova porodice	I	B	169–173
Genetičko savetovanje treba da sprovodu stručnjaci osposobljeni za ovaj zadatak koji rade u multidisciplinarnom stručnom timu.	Ila	C	168–173

HCM = hipertrofična kardiomiopatija, ^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke

Preporuke za genetsko testiranje probanda

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Genetsko testiranje se preporučuje kod pacijenata koji ispunjavaju kriterijume za HCM kada je omogućeno kaskadno genetsko ispitivanje rođaka	I	B	24,175 178–180
Preporučuje se da se genetsko testiranje izvodi u sertifikovanim dijagnostičkim laboratorijama sa iskustvom u interpretaciji mutacija kod kardiomiopatija	I	C	168,172,183
U prisustvu simptoma i znakova bolesti koje su sugestivne na specifične uzroke HCM, genetsko testiranje se preporučuje zbog potvrde dijagnoze.	I	B	36–40, 43–46,67
Genetsko testiranje kod pacijenata sa graničnom ^d dijagnozom HCM biće izvedeno posle detaljne procene od strane tima specijalista.	Ila	C	168
“Post-mortem” genetska analiza tkiva ili DNA kod bolesti skladištenja biće razmatrana kod pokojnih bolesnika sa patološki potvrđenom HCM, kako bi se omogućio genetski skrining njihovih rođaka.	Ila	C	181,182

DNA = dezoksiribonukleinska kiselina; HCM = hipertrofična kardiomiopatija, ^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke, ^dBorderline: debljina zida leve komore 12–13 mm kod odraslih; hipertrofija leve komore u prisustvu hipertenzije, atletskog treninga, valvularnih bolesti.

6.2 Metode za molekularni genetski skrining kod osobe od koje počinje ispitivanje (proband)

Konvencionalna genetska praksa koristi analizu porekla i kliničku evaluaciju za usmeravanje molekularnog testiranja na najverovatniju dijagnozu. Nove tehnologije sekvencioniranja velikog kapaciteta (HTS), koje mogu analizirati unutrašnjost egzome po sličnim cenama i preciznosti kao kod uobičajenih metoda sekvenciranja, nude alternativni pristup u kojem se ne izvode „a priori“ pretpostavke o uzroku bolesti.^{174,175} Međutim, skrining velikog broja gena rezultira u identifikaciji mnogih retkih genetskih varijanti nepoznatog značaja. Srednji pristup je analiza prethodno definisane grupe HCM-vezanih gena korišćenjem HTS-a, ali ostaje da se definiše prednost u poređenju sa ostalim strategijama.

Bez obzira na upotrebljenu metodu sekvenciranja, genetska analiza mora uključivati najčešće zahvaćene gene sarkomera (Slika 1, Web Tablica 2). Kod bolesnika koji imaju svojstva koja upućuju na specifične retke genetske bolesti (videti deo 5) treba racionalno tražiti patogene mutacije u drugim genima. Sve analize mutacija trebale bi biti u skladu s opšim principima genetskog ispitivanja, a dijagnostičke testove treba sprovesti u ovlašćenim laboratorijama koje koriste potvrđene metode genetske analize i izvještaja.^{169–173}

6.3 Indikacije za genetsko testiranje probanda

Radna grupa priznaje da ograničeni resursi čine zahtevnim implemetaciju genetskog testiranja u nekim zdravstvenim sistemima. Ipak, identifikacija uzročnih mutacija olakšava presimptomatsku dijagnozu članova porodice, klinički nadzor i reproduktivne savete.

Iz tog razloga, preporučuje se genetsko testiranje kod bolesnika koji ispunjavaju dijagnostičke kriterijume za HCM kako bi omogućili kaskadni genetski skrining njihovih rođaka.^{24,175,178–180}

Nedostatak robusnih podataka o specifičnoj genotip-fenotip udruženosti ukazuje da je uticaj genetskog testiranja na kliničko lečenje uglavnom ograničeno na neke

od retkih genetskih uzroka HCM. Genetski testovi mogu imati ograničene kliničke vrijednosti kada su prvostepeni rođaci nedostupni ili ne žele da uzmu učešće u testiranju bolesti.

Genetsko ispitivanje kod pojedinaca s neodgovarajućom kliničkom dijagnozom (npr. sportisti i hipertoničari) treba obaviti samo posle detaljne kliničke i porodične procene od strane iskusnih timova koji se bave dijagnozom i lečenjem kardiomiopatija, jer odsustvo mutacije sarkomera ne isključuje familijarnu HCM i varijante nesigurnog značaja što je teško interpretirati.¹⁶⁸

Genetska analiza uzoraka „post mortem“ tkiva ili DNA može biti vredna u proceni preživelih rođaka, ali se mora tumačiti u svetlu detaljnog „post mortem“ pregleda srca i u skladu s konvencionalnim pravilima za dodeljivanje patogenosti genetskim varijantama.^{181,182}

6.4 Genetski i klinički skrining rođaka

Pravni okvir za informisanje rođaka o prisustvu potencijalno naslednih stanja u njihovoj porodici znatno se razlikuje po celom svetu. U većini zemalja to je proband (obično prva osoba u porodici koja se dijagnostikuje), a ne lekar, koji mora obavestiti rodbinu i pozvati ih da se pregledaju na teret zdravstvenog sistema.¹⁸⁴ Ponekad se pacijentu obezbeđuje informaciono pismo kako bi pomogli ovom procesu.¹⁸⁴ Budući da većina rodbine nema simptome na početnom kliničkom pregledu, važno je da im se pruže informacije pre nego što su testirani, o posledicama dijagnoze za životno osiguranje, penziju, zanimanje, sportske aktivnosti i pravo na negovanje i usvajanje.

6.4.1 Porodice sa određenom bolesti koja je uzrokovana genetskim mutacijama

Kada se kod pacijenta utvrdi određena genetska mutacija, prvo treba genetski ispitati njegovu/njenu rodbinu, a zatim klinički procenjivati ako se nađe da nose istu mutaciju (Slika 4).

Modeli ekonomske odluke poredili su isplativost molekularnog pregleda sa samo kliničkim pregledom i pokazali su da kombinacija genetskog testiranja i kliničkog pregleda identifikuje više pojedinaca koji imaju rizik od

Preporuke za genetsko i kliničko testiranje kod odraslih rođaka

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Kaskadni genetski skrining, posle pre-test savetovanja, preporučuje se u prvom stepenu odraslih rođaka bolesnika koji ima definitivno bolest uzrokovanu mutacijom.	I	B	24,175, 178-180
Klinička procena, primjenjujući EKG i ehokardiografiju kao i dugoročno praćenje, preporučuje se kod rodbine prvog stepena koji imaju određenu istu mutaciju koja uzrokuje bolest kao kod probanda. ^d	I	C	168
Prvostepeni rođaci koji nemaju određenu istu mutaciju koja uzrokuje bolest kao i proband ^d , trebaju biti isključeni iz daljnjeg praćenja, ali se preporučuje ponovna procena ako nastanu simptomi ili kada se u porodici javljaju novi klinički relevantni podaci.	Ila	B	34,185, 186,189
Kada nema određene genetske mutacije kod probanda ili se ne sprovodi genetsko testiranje, kliničku procenu sa EKG-om i ehokardiografijom treba uzeti u obzir kod odraslih rođaka prvog stepena i ponovljati svakih 2-5 godina (ili na 6-12 meseci ako su prisutni ne dijagnostički poremećaji).	Ila	C	168,185, 187,188

ECG = elektrokardiogram, ^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke, ^dProband = obično prva osoba u porodici kod koje je dijagnostikovano stanje

razvijanja bolesti i dozvoljava isključivanje većeg broja iz daljeg praćenja.^{185,186} Zbog toga se kaskadno genetsko ispitivanje može ponuditi svim rođacima kada se u probandu utvrdi određena mutacija. Kad mutacija ne postoji, rođaci bi trebali biti otpušteni iz klinike, ali se savetuje da traže ponovnu procenu ako nastanu simptomi ili ako se u porodici pojave novi klinički relevantni podaci. Drugi pristup može se uzeti u obzir kod dece, uzimajući u obzir pitanja pristanka i dugoročne implikacije pozitivnog genetskog testa. Ako to zatraži roditelj ili zakonski staratelj, klinička procena može prethoditi ili biti zamena za genetsku procenu kada postoji saglasnost da je to u najboljem interesu deteta.

6.4.2 Porodice bez jasne bolesti koju uzrokuju genetske mutacije

Prvostepenim odraslim rođacima treba ponuditi klinički pregled sa EKG-om i ehokardiogramom kada se genetsko testiranje ne sprovodi kod probanda ili kada genetska analiza ne prepoznaje određenu mutaciju ili otkriva jednu ili više genetskih varijanti nepoznatog značaja (Slika 4).^{168,185,187,188}

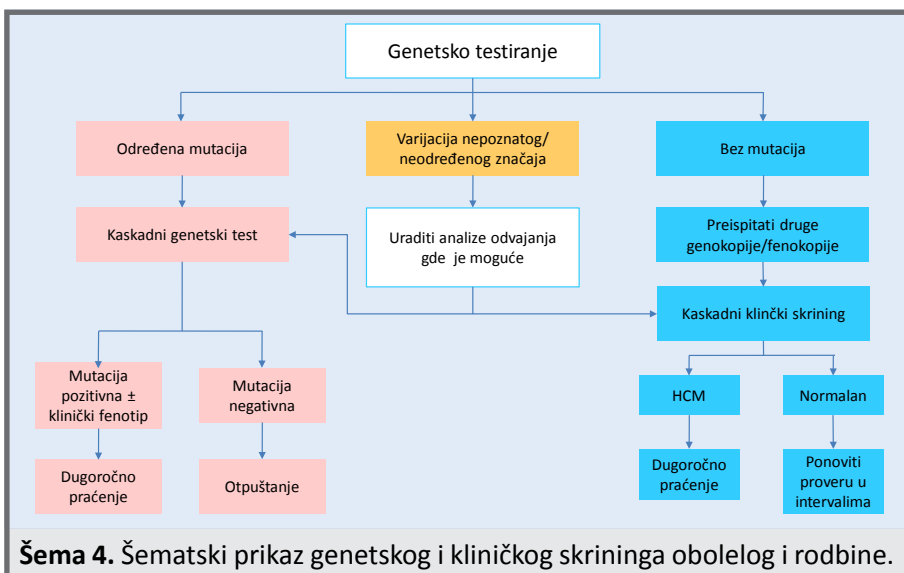
Važno je napomenuti da je pojava penetracije vezana za životnu dob, što znači da normalna klinička procena

*ne isključuje mogućnost razvoja bolesti u budućnosti; Stoga kod rođaka prvog stepena treba ponuditi ponavljanje procene.*¹⁶⁸

Učestalost kliničkog skrininga u odsutvu genetske dijagnoze, treba da bude usmereno na godine kada se bolest pojavila kao i ozbiljnost kardiomiopatije unutar porodice (npr. pojavljivanje višestrukih i ranih iznenadnih smrti) kao i kod osoba koje učestvuju u takmičarskom sportu. Pojedinci koji nemaju dijagnostičke kliničke karakteristike koji su u skladu s ranim ispoljavanjem bolesti trebalo bi u početku pregledati u intervalima od 6-12 mjeseci, a zatim ređe ako se ne pojavi progresija bolesti. Svi rođaci koji se žale na nove kardiovaskularne simptome moraju odmah biti ponovo procenjeni.

6.5 Klinički i genetski skrining kod dece

Kliničko i genetsko ispitivanje dece treba sprovoditi u najboljem interesu za svako dete u skladu sa međunarodnim standardima za dobru praksu.¹⁹⁰⁻¹⁹² Potencijalne prednosti skrininga u detinjstvu uključuju smanjenje nesigurnosti i anksioznosti, psihološko prilagođavanje, mogućnost stvaranja realnih životnih planova i ciljanog kliničkog nadzora. Potencijalna štetnost uključuje povećanu dvosmislenost ako se ne može predvideti određeno



Preporuke za genetski i klinički skrining kod dece

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Deca pacijenata sa definitivnom dijagnozom bolesti izazvane mutacijom biće razmatrana za prediktivno genetsko testiranje posle porodičnog savetovanja, kada imaju 10 i više godina, a bilo bi izvedeno u skladu sa internacionalnim preporukama o testiranju kod dece.	IIa	C	168,190, 192
Kod dece prvostepenih rođaka sa 10 ili više godina, kod kojih genetski status nije poznat, kliničko ispitivanje sa EKG-om i ehokardiogramom će biti razmatrano svake 1-2 god. između 10 i 20. godine života, a potom svakih 2-5 godina.	IIa	C	168
Ako to zatraži roditelj (i) ili zakonski staratelj, klinička procena sa ECG-om i ehokardiografijom može prethoditi ili biti zamena za genetsku procenu posle konsultacije sa iskusnim lekarima i kada postoji slaganje da je to u najboljem interesu deteta.	IIb	C	
Ako postoji kod srodnika prvog stepena maligna porodična anamneza u dečjoj dobi ili ranom početku bolesti ili kada deca imaju srčane simptome ili su uključena u posebno zahtevnu fizičku aktivnost, mogu se razmotriti klinička ili genetska ispitivanja deteta pre 10 godine života.	IIb	C	168

ECG = elektrokardiogram, ^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke

ni fenotip, promena vlastite slike, izobličavanje percepcije deteta od strane roditelja i drugih odgovornih odraslih kao što su učitelji, povećana anksioznost i krivica kao i ugrožena perspektiva životnog osiguranja.

Glavno načelo je da genetsko ili kliničko ispitivanje deteta ima značaja zbog uticaja na upravljanje, način života i dalje kliničko ispitivanje.

Prospektivni klinički podaci o oboleloj deci sa mutacijama sarkomera su ograničeni, ali najbolji dokazi upućuju na činjenicu da su klinički važni događaji kod asimptomatske dece retki pre puberteta.¹⁸⁹ Mišljenje odbora koji je pripremao ove smernice je da bi klinički i / ili genetski skrining trebalo uzeti u obzir od 10. godine starosti. Kliničko ili genetsko testiranje u mlađoj dobi može biti prikladno kod porodica sa ranim poremećajima (na primer, poremećaja MAPK puta, nasleđenih grešaka metabolizma ili višestrukih mutacija sarkomera), kada postoji maligna obiteljska anamneza u detinjstvu i kada deca imaju srčane simptome ili su uključena u posebno zahtevnu telesnu aktivnost.

6.6 Praćenje prenosioca mutacije bez fenotipa

Preliminarne studije upućuju na to da ne postoje velike nepovoljne psihološke posledice povezane s dugotrajnim kliničkim i genetskim skriningom kod dece i odraslih kod kojih postoji rizik od razvoja bolesti kada se njima rukovodi u stručnim centrima.¹⁸⁹ Postoji vrlo malo podataka o prirodnoj istoriji pojedinaca koji su nosioci mutacije bez fenotipa, ali nedavne studije upućuju na benigni klinički tok za većinu klinički nezahvaćenih nosioca mutacije.^{189,193} Klinički značaj blagih morfoloških i funkcionalnih promena je nesiguran, ali verovatno minoran u većini slučajeva.^{194 - 196} Iznenađna srčana smrt je retka u odsustvu hipertrofije srca i ograničena je uglavnom na pojedinačne prikaze bolesnika sa mutacijama gena troponina T.^{27,28,197,198} Studije preseka ukazuju na povećanje penetracije vezane za životnu dob,^{30,189,199} do 201²⁰¹ što ukazuje da će deo klinički nepromenjenih nosioca mutacije razviti ispoljenu kardiomiopatiju kasnije u životu. Zbog toga se preporučuje dugoročna procena normalnih zdravih nosioca mutacije. Nosioci mutacija bez znakova bolesti na EKG-u ili ehokardiografiji, koji žele da učestvu-

ju u takmičarskim sportovima, treba savetovati individualno, uzimajući u obzir lokalni pravni okvir, prateću mutaciju i vrstu sportske aktivnosti.²⁰²

Preporuke za praćenje nosioca mutacije bez fenotipa

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
U određenim nosiocima mutacija koji nemaju dokaza o ekspresiji bolesti, sportska aktivnost može biti dopuštena posle uzimanja u obzir osnovne mutacije i vrste sportske aktivnosti kao i rezultata redovnih i ponovljenih srčanih pregleda.	IIb	C	202

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke

6.7 Preimplantaciono i prenatalno genetsko testiranje

(Videti takođe odeljak 11.4)

Prenatalna genetska dijagnoza se može sprovesti na početku trudnoće uzimanjem uzorka horionskih čupica ili amniocentezom, mada postupak nije legalan u nekim evropskim zemljama i ograničen je samo na teške i neizlečive bolesti. S obzirom na znatnu varijabilnost u fenotipskom izražavanju HCM-a i njegovoj često benignoj prirodnoj istoriji, prenatalna genetska dijagnoza HCM-a retko će biti prikladna.^{168,203} Može se diskutovati o alternativnim mogućnostima za prenatalnu dijagnozu, kao što su usvajanje, veštačko oplodjenje sa doniranom spermom, kao i genetska dijagnoza pre implantacije. Upotreba fetalne ehokardiografije za ranu dijagnozu bolesti se ne preporučuje jer je srčana ekspresija u fetusu izuzetno niska, osim kod nekih sindroma i metaboličkih poremećaja.

7. Pružanje zdravstvene zaštite

Pojam hipertrofična kardiomiopatija obuhvata spektar različitih i složenih genetskih i stečenih bolesti. Kao posledica toga, dijagnoza i tretiranje pacijenata sa HCM zahteva niz veština i kompetencija. U nekim zdravstvenim sistemima model centralizovanog jezgra "hub and spoke" - u kojima su specijalističke službe koncentrisane u

malom broju centralnih ustanova, sa manje spoljne specijalističke brige koje pružaju kardiološke službe okruga - mogu biti najefektivniji način pružanja potrebnog stepena veština.^{148,204} Drugi sistemi sa manje centralizovanim pristupom mogu biti praktičniji. Bez obzira na model koji se koristi, svi pacijenti i rodbina treba da se tretiraju u skladu sa istim međunarodno dogovorenim standardima.

Mada nije obaveza ove radne grupe da detaljno opiše sisteme zdravstvene zaštite za bolesnike sa HCM-om, poštovanje standarda zaštite je esencijalno, da bi se preporuke ovih smernica sprovodile efikasno.

Preporuke za pružanje zdravstvene zaštite			
Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Preporučuje se da osobe koje imaju neizvesnu dijagnozu, teže simptome i povećan rizik za komplikacije u vezi s bolešću budu prikazane timu specijalista za dalje ispitivanje i upravljanje.	I	C	148, 149
Bez obzira na simptomatologiju, preporučuju se redovne kliničke kontrole pacijenata, a prema potrebi i njihove rodbine prvog stepena.	I	C	168
U svim slučajevima HCM, kliničari će razmatrati procenu pacijenata u centrima sa multidisciplinarnim timovima, sa ekspertizom dijagnoze, genetike, stratifikacije rizika i tretiranja bolesti srčanog mišića.	IIa	C	148, 149

HCM = hipertrofična kardiomiopatija, ^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke

7.1 Edukacija i obuka

Povećanjem znanja i veće javne svesti o nasleđenim srčanim bolestima, zahtev za pružanje specijalističkih usluga kod kardiomiopatija će da raste. Nacionalna društva i pružaoci zdravstvenih usluga treba da osiguraju postojanje radne snage sa potrebnim veštinama za ispunjavanje te potrebe. Potrebno je osigurati i dovoljne obrazovne resurse za poboljšanje i održavanje kompetencije za sve profesionalne grupacije uključene u brigu o bolesnicima sa HCM. Nacionalna i međunarodna druš-

tva takođe treba da razvijaju registre i mreže za negu bolesnika s kardiomiopatijama.

8. Procena simptoma

Većina ljudi sa HCM je asimptomatična i ima normalni životni vek, no neki razvijaju simptome, često mnogo godina posle pojave EKG ili ehokardiografskih znakova LVH. Kod odojčadi, simptomi i znaci isuficijencije srca uključuju tahipnoju, otežano hranjenje, prekomerno znojenje i slabo napredovanje. Starija deca, adolescenti i odrasli se žale na umor i dispneju, kao i na bol u grudima, palpitacije i sinkopu. Detaljana 2D i Doppler ehokardiografija i ambulantni ECG monitoring obično su dovoljni za određivanje najverovatnijeg uzroka simptoma. Procena LVOTO-a kao što je navedeno u tački 5.4 trebala bi biti deo rutinske procene svih simptomatskih bolesnika.

8.1 Bol u grudima

Mnogi bolesnici se žale na bol u grudima u mirovanju ili naporu. Bolovi mogu biti izazvani velikim obrocima ili alkoholom.^{205 - 207} Uzroci bolova u grudima uključuju ishemiju miokarda zbog mikrovaskularne disfunkcije, povećanog stresa zida LV i LVOTO. Za bol takođe mogu biti odgovorne kongenitalne anomalije koronarnih arterija, uključujući tunelsku levu prednju silaznu arteriju ili aterosklerotičnu bolest koronarne arterije.²⁰⁸ Sistolna kompresija epikardijalnih i intramuralnih krvnih sudova vrlo je česta, ali obično nije od kliničke važnosti.^{209 - 211}

EKG promene i visoka prevalencija patološke perfuzije određene nuklearnim i CMR tehnikama ukazuje da ove tehnike imaju ograničenja u razlikovanju opstruktivne koronarne bolesti od drugih uzroka bolova u grudima, kao i u određivanju pre-test verovatnoće za koronarnu bolest kod bolesnika s HCM.^{212 - 217} Kod bolesnika s tipičnom anginom na napor treba uzeti u obzir invazivnu ili CT koronarnu angiografiju na osnovu njihovih simptoma, godina, pola i činioca rizika za ateroskleroza, kako je navedeno u postojećim preporukama ESC-a.^{159,218} Koronarna angiografija se preporučuje kod odraslih bolesnika koji su preživeli srčani zastoj, kod bolesnika sa ventrikularnom aritmijom koja se održava i simptomatskim bolesnicima s prethodnim koronarnim revaskularizacijama.²¹⁹ Invazivnu ili CT koronarnu angiografiju treba razmatrati pre terapije septalne redukcije kod svih pacijenata ≥ 40 godina, bez obzira na prisutnost tipične angine.

Preporuke za koronarnu angiografiju			
Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Preporučuje se invazivna koronarna angiografija kod odraslih bolesnika koji su preživeli srčani zastoj, trajnom ventrikularnom tahikardijom i kod bolesnika sa težom stabilnom anginom (kanadsko kardiovaskularno društvo (CCS) klasa ≥ 3).	I	C	219
Invazivna ili CT koronarna angiografija će biti razmatrana kod pacijenata sa tipičnim bolom pri naporu (CCS Class < 3) koji imaju srednju pre-test verovatnoću za aterosklerotičnu bolest koronarnih arterija bazirano na godinama, polu i faktorima rizika za ateroskleroza ili anamnezu o koronarnoj revaskularizaciji.	IIa	C	159,218
Kod svih pacijenata sa ≥ 40 godina, invazivna ili CT koronarna angiografija će biti razmatrane pre terapije redukcije septuma, nezavisno od prisustva tipičnog bola na napor.	IIa	C	220,221

CT = kompjuterizovana tomografija, CCS = Canadian Cardiovascular Society, ^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke

8.2 Srčana insuficijencija

Simptomi hronične srčane insuficijencije su česti, ali klinički profil uznapredovale srčane insuficijencije varira od pacijenta do pacijenata. Kod nekih, srčana insuficijencija je povezana sa dijastolnom disfunkcijom sa očuvanom EF i malom veličinom LV; kod drugih, simptomi su izazvani sistolnom disfunkcijom leve komore ili LVOTO (sa ili bez mitralne insuficijencije).²²² Pretkomorska fibrilacija može da zakomplikuje bilo koji od ovih stanja i pogorša simptome.²²³ Prepoznavanje heterogene patofiziologije srčane insuficijencije kod HCM je važno jer utiče na odluku o lečenju.

Kod većine pacijenata postoji doživotni proces progresivnog i nepovoljnog srčanog remodelovanja, koji karakteriše miokardna fibroza i istanjivanje zidova.^{222,224,225} U ranim fazama ovog procesa, pacijenti su često bez simptoma, a uobičajeni neinvazivni parametri srčane funkcije su u granicama normale. Kako bolest napreduje, postoji pad u dijastolnoj i sistolnoj funkciji, povezano sa blagom-do-umerenom dilatacijom LV, sa smanjenjem debljine zida LV i padom EF LV (ponekad nazivana "izgorela" ili hipokinetička dilatativna faza) ili teškom dijastolnom disfunkcijom, koja je praćena izraženom pretkomorskom dilatacijom sa malom ili bez dilatacije LV ("restriktivni" fenotip).²²² Mitralna i trikuspidna regurgitacija i umerena-do-teška plućna hipertenzija su često prisutni u tim uznapredovalim fazama.²²⁶ Prezentacija sa akutnom srčanom insuficijencijom je retka, ali to može biti podstaknuto aritmijama [AF, supraventrikularna tahikardija (SVT) ili trajna komorska tahikardija (VT)], akutnom mitralnom regurgitacijom (npr ruptura horde ili infektivni endokarditis), ishemijom miokarda i infarktom, i komorbiditetom (npr anemija ili hipertireoza).

8.2.1 Invazivna hemodinamska obrada

Neinvazivni srčani imidžing je uglavnom zamenio srčanu kateterizaciju u rutinskoj proceni srčane funkcije. Invazivno merenje intrakardijalnih pritisaka može biti svrsishodno kada je neinvazivno ispitivanje nedovoljno za procenu ozbiljnosti LVOTO i pri planiranju invazivne terapije (npr. lečenje bolesti zalistaka) i transplantacije srca.²²⁷

Preporuke za invazivnu hemodinamsku obradu

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Srčana kateterizacija- za evaluaciju funkcije leve i desne komore i plućne vaskularne rezistencije – se preporučuje kod bolesnika koji se razmatraju za transplantaciju ili mehaničku cirkulatornu potporu.	I	B	227–229
Kod simptomatičnih pacijenata sa neubedljivim neinvazivnim srčanim prikazom, kateterizacija levog i desnog srca treba biti razmatrana, za procenu težine LVOTO i merenje LV pritiska punjenja.	IIb	C	230

LV = leva komora; LVOTO = opstrukcija izlaznog trakta leve komore.
^aKlasa preporuke. ^bNivo dokaza. ^cReference koje podržavaju preporuke

8.2.2 Kardiopulmonalni test opterećenjem

Kada se obavlja u iskusnim laboratorijama, kardiopulmonalni test opterećenjem, sa istovremenim merenjem respiratornih gasova, pruža objektivne informacije o težini funkcionalnog ograničenja i njegovim mehanizmima. Može biti od pomoći u razlikovanju HCM od fiziološke ventrikularne hipertrofije kod sportista, a može da obezbedi i dijagnostičke znake, kao što su nesrazmerno smanjenje maksimalne potrošnje kiseonika i nizak anaerobni prag kod pacijenata sa metaboličkim poremećajima.^{231,232} Kada je oprema dostupna, kardiopulmonalni test opterećenjem, sa istovremenim merenjem respiratornih gasova, treba razmotriti u početnoj kliničkoj proceni, kada pacijenti prijavljuju promenu u simptomima i kada se razmatra invazivno smanjenje gradijenta izlaznog trakta LV.²³³⁻²³⁵ Kardiopulmonalni test opterećenjem se preporučuje kod svih pacijenata kod kojih se razmatra srčana transplantacija.²²⁷ Kada kardiopulmonalni test opterećenjem nije dostupan, može se koristiti kao alternativa, konvencionalno opterećenje na pokretnoj traci ili bicikl ergometru, uz istovremenu elektrokardiografiju. Bez obzira na metod testa opterećenjem, preporučuje se merenje krvnog pritiska tokom testa, koristeći standardni sfigmomanometar, kako bi se utvrdila promena sistolnog krvnog pritiska koja može da pruži prognostičke informacije (Vidi 9.5: Iznenadna srčana smrt).^{236,237}

Preporuke za kardiopulmonalni test opterećenjem

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Kardiopulmonalni test opterećenjem, sa istovremenim merenjem respiratornih gasova, preporučuje se kod težih simptomatskih pacijenata sa sistolnom i/ili dijastolnom LV disfunkcijom koji se procenjuju za srčanu transplantaciju ili mehaničku potporu.	I	B	233, 238
Nezavisno od simptoma kardiopulmonalni test opterećenjem sa istovremenim merenjem respiratornih gasova (ili u koliko nije dostupno test opterećenjem na pokretnoj traci ili ergo biciklu) će biti razmatran za procenu težine i mehanizma netolerancije napora i promene sistolnog pritiska.	IIa	C	233, 235–237
Kardiopulmonalni test opterećenjem, sa istovremenim merenjem respiratornih gasova (ili u koliko nije dostupno test opterećenjem na pokretnoj traci ili ergo biciklu), će biti razmatran kod simptomatskih pacijenata koji se upućuju na alkoholnu ablaciju ventrikularnog septuma i mijektomiju septuma da bi se odredila težina netolerancije napora.	IIa	C	233–235

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke

Preporuke za ispitivanje sinkope

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
12-kanalni EKG, stojeći test opterećenja, 2D i Doppler ehokardiografija u mirovanju i pod opterećenjem, 48-časovno ambulantno EKG posmatranje se preporučuje kod pacijenata sa neobjašnjivom sinkopom, da bi se identifikovao uzrok njihovih simptoma.	I	C	114–118
Kod bolesnika sa ponovljenim epizodama neobjašnjive sinkope, koji su u malom riziku od SCD, treba uzeti u obzir implatabilni loop recorder (ILR).	Ila	C	114–117

2D = dvodimenzionalni; ECG = elektrokardiogram; ILR=ugrađen loop rekorder; SCD=iznenadna srčana smrt, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza
^c Referenca(e) koja podržava preporuku

8.3 Sinkopa

Uzroci sinkope kod HCM uključuju hipovolemiju, kompletni srčani blok,²³⁹ disfunkciju sinusnog čvora,²³⁹ trajnu ventrikularnu tahikardiju, LVOTO,²⁴⁰ i patološke vaskularne reflekse.^{237,241,242} Povremene pretkomorske aritmije sa brzim komorskim odgovorom mogu izazvati sinkope, naročito kod osoba sa očuvanom pretkomorskom funkcijom i visokim pritiscima punjenja.²²³ Može biti više od jednog razloga zašto pacijenti sa HCM izgube svest, uključujući komorbiditete kao što su epilepsija i dijabetes.²⁴³ Sinkopa posle dužeg stajanja u toplom okruženju, ili postprandijalno, ukazuje na neuro posredovanu (refleksnu) sinkopu, posebno kada je povezana sa mučninom i povraćanjem. Sinkopa tokom napora, ili neposredno posle palpitacije ili bola u grudima, sugerira srčani mehanizam.²⁴³ Provokabilna opstrukcija⁸⁵ se razmatra kada pacijenti dožive sinkopu nakon periodičnog napora u sličnim okolnostima, na primer, kada žure uz stepenice ili u naprezanju. Komorske aritmije su retki uzroci sinkope, ali na njih treba posumnjati posle neoglašene epizode, pogotovo kada se javlja u mirovanju ili pri minimalnom naporu.

Pošto je neobjašnjena ne-vazovagalna sinkopa faktor rizika za iznenadnu srčanu smrt,^{99,244-248} naročito kada se javlja kod mladih pacijenata neposredno posle njihove početne evaluacije,⁹⁹ lečenje sa profilaktičkim implantabilnim defibrilatorom (ICD) može biti prikladno kod pojedinaca sa ostalim funkcijama indikativnim na visok rizik iznenadne smrti, čak i ako je mehanizam sinkope neodređen na kraju cele obrade. Činjenica da sinkopa može biti izazvana mehanizmima različitim od ventrikularne aritmije znači da pacijenti mogu da ostanu u opasnosti od rekurentne sinkope posle implantacije ICD. Pacijenti sa sinkopom treba da se podvrgnu 12-kanalnom EKG-u, standardnom stojećem testu opterećenja i 48-časovnom ambulantnom EKG posmatranju i ako je identifikovana bradikardija, treba je lečiti u skladu sa aktuelnim

ESC smernicama o srčanom pejsingu.²⁴⁹ Upotrebu stres ehokardiografije treba razmotriti, posebno kod pacijenata sa sinkopom pri naporu ili nekom položaju tela, da bi otkrili provociranu LVOTO.⁸⁵ Kod bolesnika sa ponovljenim epizodama neobjašnjive sinkope, koji su u malom riziku od SCD, treba uzeti u obzir implatabilni loop recorder (ILR).^{249,250} Postoji malo podataka o tilt testiranju kod pacijenata sa HCM, ali visoka stopa pozitivnih testova kod pacijenata bez istorije sinkope sugerira da nije korisna u rutinskoj proceni osim ako postoje drugi nalazi koje sugeriraju autonomni mehanizam.^{243,251,252}

8.4 Palpitacije

Mnogi bolesnici se žale na palpitacije,^{165,246} uzrokovane simptomatskim kontrakcijama srca i ventrikularnom ekto pijom. Kontinuirana epizoda palpitacije koja traje više od nekoliko minuta često je uzrokovana supraventrikularnom aritmijom. U bolesnika s čestim palpitacijama treba sprovesti 48-satnu ambulantnu elektrokardiografiju.^{250,253} Ako nije utvrđen uzrok, može se razmotriti ILR.²⁵⁰

Preporuke za palpitacije

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Kod pacijenata sa čestim ili neprekidnim palpitacijama, 48-časovni ambulatorni-EKG se preporučuje radi identifikacije verovatnog uzroka palitacije.	I	C	250, 253
ILR može biti razmatrana za pacijente sa čestim palpitacijama, kod kojih nije identifikovan uzrok produženim EKG monitoringom.	Iib	C	250

ECG = elektrokardiogram; ILR = implantabilni loop rekorder, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReferenca(e) koja podržava preporuku

Preporuke za elektrofiziološko testiranje

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Invazivna elektrofiziološka studija se preporučuje kod pacijenata sa dokumentovanim perzistentnom ili rekurentnom supraventrikularnom tahikardijom (pretkomorski flater, pretkomorska tahikardija, atrioventrikularna nodalna re-entry tahikardija, tahikardija uslovljena akcesornim atrioventrikularnim putem) i kod pacijenata sa ventrikularnom pre-ekscitacijom sa ciljem identifikacije i lečenja supstrata ablacijom.	I	B	249, 254-255
Invazivna elektrofiziološka studija može biti razmatrana kod pacijenata sa dokumentovanim, simptomatskom, monomorfnom, trajnom (>30 s) ventrikularnom tahikardijom sa ciljem identifikacije i lečenja ablacijom aritmogenog supstrata.	Iib	C	256, 257
Invazivna elektrofiziološka studija sa programiranom ventrikularnom stimulacijom se ne preporučuje za stratifikaciju rizika iznenadne srčane smrti.	III	C	233–235

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReferenca(e) koja podržava preporuku

8.5 Uloga elektrofiziološkog testiranja

Rutinska primena elektrofizioloških studija (EPS) kod bolesnika s sinkopom ili simptoma koji upućuju na aritmiju nije preporučljiva. EPS je indikovana kod bolesnika sa perzistentnom ili ponavljanom supraventrikularnom tahikardijom (pretkomorski flater, pretkomorska tahikardija, nodalne re-entry atrioventrikularne tahikardije, atrioventrikularne tahikardije uzrokovane akcesornim putevima) i kod bolesnika koji imaju potvrdu iz drugih neinvazivnih testova, koji ukazuju na sino-atrijalnu bolest ili AV blok.^{249,254} Elektrofiziološke studije su takođe indikovane kod bolesnika sa komorskom pre-ekscitacijom, za identifikaciju i lečenje supstrata ablacijom.²⁵⁵ Invazivna EPS se može uzeti u obzir kod odabranih bolesnika s dokumentovanom, simptomatskom, monomorfnom, trajnom (> 30 s) ventrikularnom tahikardijom.

9. Rukovođenje simptomima i komplikacijama

U odsustvu velikih randomizovanih studija,² farmakološka terapija se primenjuje na empirijskoj osnovi da poboljša funkcionalni kapacitet, smanji simptome i spreči progresiju bolesti. Kod simptomatičnih pacijenata sa LVOTO, cilj je da se poboljšaju simptomi korišćenjem lekova, alkoholne ablacije, hirurgije ili PM. Terapija kod simptomatičnih pacijenata bez LVOTO fokusira se na lečenje aritmije, smanjenje pritiska punjenja LV i lečenje angine. Pacijenti sa progresivnom sistolnom ili dijastolnom disfunkcijom, refrakterni na medikamentnu terapiju, mogu biti kandidati za transplantaciju srca.

9.1 Opstrukcija izlaznog trakta leve komore

Po konvenciji, LVOTO se definiše kao trenutni maksimalni Doppler gradijent izlaznog trakta LV ≥ 30 mm Hg, ali obično se smatra da je prag za invazivno lečenje ≥ 50 mm Hg. Većinu pacijenata sa maksimalnim gradijentom izlaznog trakta LV u miru ili provociranim < 50 mmHg treba tretirati u skladu sa preporukama za neopstruktivne HCM, ali u veoma malom broju određenih slučajeva sa gradijentom izlaznog trakta LV između 30 i 50 mmHg i nijednim drugim očiglednim uzrokom simptoma, može se razmatrati invazivno smanjenje gradijenta, mada nedostaju potvrđeni podaci koji se odnose na ovu grupu.

9.1.1 Generalne mere

Svi pacijenti sa LVOTO treba da izbegavaju dehidraciju i preterano konzumiranje alkohola, a treba podsticati

i smanjenje telesne težine. Arterijski i venski dilatatori, uključujući nitrate i fosfodiesteraze tip 5 inhibitore, mogu pogoršati LVOTO i treba ih izbegavati ako je moguće (vidi lečenje hipertenzije, odeljak 12.2).²⁵⁸ Novonastala ili loše kontrolisana AF može pogoršati simptome uzrokovane LVOTO i treba ih lečiti brzim uspostavljanjem sinusnog ritma ili kontrolom ventrikularne frekvencije.²²³ Digoksin treba izbegavati kod bolesnika sa LVOTO zbog njegovih pozitivnih inotropnih efekata.²⁵⁹

9.1.2 Terapija lekovima

Konsenzusom, pacijenti sa simptomima LVOTO se inicijalno tretiraju sa nevazodilatirajućim β -blokatorima titriranim na maksimalno tolerisanu dozu, ali postoji samo nekoliko studija koje upoređuju β -blokatore pojedinačno. Male i uglavnom retrospektivne studije sugerišu da oralni propranolol može otkloniti ili smanjiti LVOTO, u miru i pri provokaciji, i da obezbedi simptomatsku korist.²⁶³⁻²⁶⁵ Jedna studija je pokazala poboljšanu toleranciju napora i suzbijanje supraventrikularnih i ventrikularnih aritmija kod bolesnika lečenih sotalolom.²⁶⁶

Ako su sami β -blokatori neefikasni, može se dodati dizopiramid (kada je to moguće), titriran do maksimalno tolerisane doze (obično 400-600 mg/dan).^{267,268} Ova IA klasa anti-aritmčkih lekova može otkloniti bazalni gradijent pritiska izlaznog trakta leve komore i poboljšati toleranciju opterećenja i funkcionalnu sposobnost bez proaritmčkih efekata ili povećanog rizika od iznenadne srčane smrti.^{267,268} Antiholinergične nuspojave koje ograničavaju doze uključuju suve oči i usta, retenciju ili odloženo uriniranje i opstipaciju.^{267,268} Treba pratiti QTc interval tokom povećanja doze i smanjiti dozu ukoliko prelazi 480 ms. Dizopiramid treba izbegavati kod pacijenata sa glaukomom, kod muškaraca sa prostatizmom, i kod pacijenata koji uzimaju druge lekove koji produžavaju QT interval, kao što su amiodaron i sotalol. Dizopiramide se može koristiti u kombinaciji sa verapamilom.²⁶⁸ Dizopiramid treba oprezno koristiti kod pacijenata koji imaju ili su skloni AF kod kojih lekom izazvano povećanje AV provodljivosti može povećati komorsku frekvenciju. Verapamil (početna doza 40 mg tri puta dnevno do maksimalnih 480 mg dnevno) može da se koristi kada su β -blokatori kontraindikovani ili neefikasni, ali je potrebno pažljivo praćenje pacijenata sa teškom opstrukcijom (≥ 100 mmHg) ili povišenim pulmonalnim sistolnim pritiskom, jer može izazvati edem pluća.²⁶⁹ Kratkotrajna oralna primena može povećati kapacitet opterećenja, poboljšati simptome i normalizovati ili poboljšati dijastolno punjenje LV bez promene sistolne funkcije.²⁷⁰⁻²⁷³ Slični nalazi su prikazani i za diltiazem (početna doza 60 mg tri puta

Preporuke za lečenje opstrukcije izlaznog trakta leve komore: opšte mere

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Treba izbegavati ako je moguće arterijske i venske dilatatore, uključujući nitrate i inhibitore fosfodiesteraze, kod pacijenata sa LVOTO provociranom ili u mirovanju.	IIa	C	258,260
Obnovu sinusnog ritma ili odgovarajuću kontrolu frekvence treba uzeti u obzir pre nego što se razmotri invazivna terapija kod bolesnika sa novonastalom ili slabo kontrolisanom pretkomorskom fibrilacijom	IIa	C	261,262
Digoksin se ne preporučuje kod bolesnika sa provociranom ili u mirovanju LVOTO.	III	C	259

LVOTO=opstrukcija izlaznog trakta leve komore, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReferenca(e) koja podržava preporuku

Preporuke za lečenje LVTO

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Ne-vasodilatirajući β-blokatori, titrirani do maksimalno podnošljive doze, preporučuju se kao inicijalna terapija za poboljšanje simptoma kod bolesnika sa LVOTO u mirovanju ili pri provokaciji ^d .	I	B	263,265, 267,268
Verapamil, titriran do maksimalno podnošljive doze, preporučuje se da poboljša simptome kod pacijenata sa LVOTO u mirovanju ili pri provokaciji ^d , koji su netolerantni ili imaju kontraindikacije na β-blokatore.	I	B	268,270–274
Dizopiramid, titriran do maksimalno podnošljive doze, ^e preporučuje se uz β-blokatore (ili, ako to nije moguće, sa verapamilom) za poboljšanje simptoma kod pacijenata sa LVOTO u mirovanju ili pri provokaciji ^d .	I	B	267,268
Dizopiramid, titriran do maksimalno podnošljive doze, ^e može se smatrati monoterapijom za poboljšanje simptoma kod pacijenata sa LVOTO u mirovanju ili pri provokaciji ^d (opterećenje ili Valsalva manevar) uz oprez kod pacijenata sa ili sklone AF, kod kojih može povećati brzinu ventrikularnog odgovora.	IIb	C	267
β-blokatori ili verapamil se mogu razmatrati kod dece i <i>asimptomatskih</i> odraslih sa LVOTO u mirovanju ili pri provokaciji ^d , za smanjenje pritiska leve komore.	IIb	C	272
Male doze diuretika Henleove petlje ili tiazidni diuretici mogu se koristiti sa oprezom kod simptomatske LVOTO, da poboljša dispneju na napor.	IIb	C	
Diltiazem, titriran do maksimalno podnošljive doze, treba razmotriti kod simptomatskih pacijenata sa LVOTO u mirovanju ili pri provokaciji ^d koji su netolerantni ili imaju kontraindikacije za β-blokatore i verapamil, za poboljšanje simptoma.	IIa	C	274
Oralne ili i.v. β-blokatore i vazokonstriktore treba razmotriti kod pacijenata sa teškom provokiranom LVOTO uz postojeću hipotenziju i edem pluća.	IIa	C	260

LVOTO=opstrukcija izlaznog trakta leve komore, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReferenca(e) koja podržava preporuku ^dIzazivanje sa Valsalva manevarom, stojećim vežbanjem ili oralnim nitratima, ako vežbanje nije moguće, ^eQTc interval treba da se posmatra za vreme titriranja doze dizopiramida i da se doza smanji ako dostigne 480ms.

dnevno do maksimalno 360 mg dnevno)²⁷⁴ i to treba uzeti u obzir kod pacijenata koji netolerišu ili imaju kontraindikacije za β-blokatore i verapamil. Nifedipin i drugi dihidropiridinski antagonisti kalcijuma se ne preporučuju za lečenje LVOTO.^{275,276} Male doze diuretika Henleove petlje ili tiazidni diuretici mogu se oprezno koristiti za poboljšanje dispnoe povezane sa LVOTO, ali je važno izbeći hipovolemiju. Beta-blokatore treba razmotriti kod novorođenčadi i dece sa LVOTO, a ograničeni podaci o verapamilu ukazuju da se može bezbedno koristiti kod dece.²⁷² Ne postoje podaci po kojima treba davati konkretne preporuke za dizopiramid terapiju kod dece. Medicamentna terapija se može razmotriti kod asimptomatskih ili blago simptomatskih adolescenata i odraslih koji imaju u mirovanju ili provociranu LVOTO i uvećanje leve pretkomore. *Retko, pacijenti sa teškom provokativnom LVOTO mogu se prezentovati sa hipotenzijom i edemom pluća koji imitira akutnu ishemiju miokarda. Važno je prepoznavanje ove situacije, jer upotreba vazodilatatora i pozitivnih inotropa u ovim stanjima može da bude opasna po život. Umesto toga lečenje treba da se sastoji od oralnih ili i.v. β-blokatora i vazokonstriktora (npr fenilefrin, metaraminol i norepinefrin).*

9.1.3 Invazivno lečenje opstrukcije izlaznog trakta leve komore

Nema podataka koji podupiru upotrebu invazivnih postupaka kako bi se smanjila opstrukcija protoka u izlaznom traktu LV kod asimptomatskim pacijenata, bez obzira na težinu.

Invazivno liječenje za smanjenje LVOTO-a treba razmotriti kod bolesnika s LVOTO gradijentom ≥ 50 mm Hg, umereno-teškim simptomima (New York Heart Associa-

tion (NYHA) funkcionalne klase III-IV) i / ili ponavljanim sinkopama u naporu uprkos maksimalno toleriranoj terapiji lekovima. U nekim centrima invazivna terapija takođe se razmatra kod bolesnika sa blagim simptomima (NYHA klasa II) koji imaju u miru ili provocirani gradijent od ≥ 50 mm Hg (fizičko opterećenje ili Valsalva) i umerenu do tešku mitralnu regurgitaciju povezanu sa SAM-om, AF ili umerena – do teška LA dilatacija, ali postoji malo podataka koji podupiru ovu praksu.²⁷⁷

9.1.3.1 Hirurgija

Najčešće izvođena hirurška procedura za lečenje LVOTO je mijektomija anteriornog ventrikularnog septuma (Morrou procedura), u kojoj se pravougaoni kanal proteže od bazalnog septuma ispod aorte distalno do iznad tačke septalnog kontakta sa mitralnim listićem.²⁷⁸ Ovo poništava ili značajno smanjuje gradijent izlaznog trakta LV u preko 90% slučajeva, smanjuje mitralnu regurgitaciju izazvanu SAM-om, i poboljšava funkcionalni kapacitet i simptome. Dugoročna korist u vezi simptomatologije je postignuta u 70-80% pacijenata sa udaljenim preživljavanjem uporedivim sa onom u opštoj populaciji.²⁷⁹⁻²⁸⁷ Preoperativne determinante dobrog dugoročnog ishoda su starost <50 godina, veličina leve pretkomore <46 mm, odsustvo atrijalne fibrilacije i muški rod.²⁸⁷

Glavne hirurške komplikacije su AV blok, defekt ventrikularnog septuma i aortna regurgitacija (AR), ali one su retke u iskustnim centrima kada je operacija vođena intraoperativnom TOE.^{286,288,289} Kada istovremeno postoji i opstrukcija tela leve komore, standardna mijektomija se može produžiti distalno u srednji deo komore oko baze papilarnih mišića, ali su podaci o efikasnosti i dugoročnim ishodima ovog pristupa ograničeni.²⁹⁰ Istovremena hirurgija mitralne valvule je potrebna u 11-20%

Preporuke za lečenje redukcijom septuma

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Preporučuje se da lečenje redukcijom septuma izvode iskusni operatori koji su deo multidisciplinarnog tima eksperata za lečenje HCM.	I	C	148,149
Lečenje redukcijom septuma radi poboljšanja simptoma je preporučeno za pacijente sa gradijentom LVOT u miru ili pri provokaciji ≥ 50 mm Hg, koji su NYHA funkcionalna klasa III–IV, uprkos maksimalnoj medikamentnoj terapiji.	I	B	311–314
Lečenje redukcijom septuma će biti razmatrano kod pacijenata sa ponavljanim sinkopama uzrokovanim LVOTO od ≥ 50 mm u miru ili maksimalnoj provokaciji Hg uprkos optimalne medikamentne terapije.	IIa	C	240,316
Mijektomija septuma, pre nego SAA, se preporučuje kod pacijenata koji imaju indikacija za lečenje redukcijom septuma i druge lezije koje zahtevaju hiruršku intervenciju (npr. rekonstrukcija/zamena mitralne valvule, intervencije na papilarnim mišićima).	I	C	295
Rekonstrukcija/zamena mitralne valvule će biti razmatrana kod pacijenata sa simptomima i LVOTO od ≥ 50 mm Hg u miru ili provokaciji i umerenom – do teškom mitralnom regurgitacijom koje nije uzrokovana samo SAM-om mitralne valvule.	IIa	C	291–294
Rekonstrukcija/zamena mitralne valvule će biti razmatrana kod pacijenata sa simptomima i LVOTO ≥ 50 mm Hg u miru ili provokaciji i maksimalnom debljinom septuma ≤ 16 mm na mestu kontakta mitralnog listića i septuma ili kada postoji umerena - do teška mitralna regurgitacija posle izolovane mijektomije.	IIb	C	296,317

AF = pretkomorska fibrilacija; HCM = hipertrofična kardiomiopatija; LA = leva pretkomora; LVOTO = opstrukcija izlaznog trakta leve komore; NYHA = New York Heart Association; SAA = alkoholna ablacija septuma; SAM = pokret mitralne valvule unapred tokom sistole, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke.

pacijenata koji se podvrgavaju mijektomiji.¹¹⁴ Kod pacijenata sa izraženom elongacijom mitralnih listića i/ili umerenom-do-teškom mitralnom regurgitacijom, mijektomija septuma se može kombinovati sa jednim od nekoliko dopunskih postupaka, uključujući zamenu mitralne valvule, posteriorno-superiorno postavljanje papilarnih mišića, delimična ekscizija i mobilizacija papilarnih mišića, plikacija prednjeg mitralnog listića i ekstenzija prednjeg listića koristeći glutaraldehid-tretirani perikardni umetak koji povećava krutost srednjeg dela listića.²⁹¹⁻²⁹⁴ Izdužen prednji mitralni listić favorizuje rekonstrukciju mitralne valvule umesto zamene.²⁹⁵ Hirurški mortalitet za mijektomiju sa mitralnom intervencijom je oko 3-4%.^{294,296,297}

9.1.3.2 Septalna alkoholna ablacija

U iskusnim centrima, selektivna injekcija alkohola u perforantnu arteriju septuma (ili ponekad u druge grane nishodne prednje leve koronarne arterije) u cilju stvaranja lokalizovanog ožiljka septum, ima slične rezultate kao hirurško lečenje u smislu smanjenja gradijenta, poboljšanja simptoma i kapaciteta opterećenja.²⁹⁸⁻³⁰² Glavna nefatalna komplikacija je AV blok u 7-20% pacijenata, a proceduralni mortalitet je sličan izolovanoj mijektomiji.²⁹⁹⁻³⁰³ Zbog varijabilnosti dotoka krvi u septum, kontrastna ehokardiografija miokarda je neophodna pre injekcije alkohola. Ako kontrastno sredstvo ne može biti lokalizovano isključivo u bazalnoj pregradi, na i pored tačke mitralno - septalnog kontakta, postupak treba da bude napušten.¹¹¹⁻¹¹³ Injekcija velike količine alkohola u više septalnih grana, u cilju smanjenja gradijenta u kateeterizacionoj laboratoriji, se ne preporučuje, pošto je povezana sa visokim rizikom od komplikacija i aritmije.³⁰⁴ Alternativne metode su opisane kod malog broja pacijenata, uključujući tehnike ne-alkoholne septalne embolizacije (zavojnica,^{305,306} polivinilne čestice alkoholne pene,³⁰⁷ cianoakrilat³⁰⁸) i direktne endokavitarne ablaci-

je (radiofrekvencija, krioterapija).^{309,310} Ove alternativne metode se nisu direktno poredile sa drugim metodama redukcije septuma i dugoročni podaci o ishodu/sigurnosti nisu dostupni.

9.1.3.3 Hirurgija u odnosu na alkoholnu ablaciju

Iskusni multidisciplinarni timovi treba da procene sve pacijente pre intervencije. Izbor terapije treba da se zasniva na sistematskoj proceni mitralne valvule i anatomije septuma koja uključuje oprezno isključivanje drugih anomalija izlaznog trakta LV i mitralne valvule koje zahtevaju hirurško lečenje. Rezime ključnih tačaka u preoperativnoj proceni je prikazan na slici 5. Ablacija septuma može biti manje efikasna kod pacijenata sa prostranim septalnim ožiljcima na CMR i kod pacijenata sa veoma teškom hipertrofijom (≥ 30 mm), ali sistematski podaci o tome nedostaju. Generalno, rizik od defekta ventrikularnog septuma posle septalne alkoholne ablacije i septalne miektomije je veći kod pacijenata sa blagom hipertrofijom (≤ 16 mm) na mestu kontakta mitralnog listića i septuma. U takvim slučajevima, mogu se razmatrati alternative kao što su dvokomorski pejsmejker (vidi

9.1.3.5: Dvokomorski pejsmejker ili rekonstrukcija/zamena mitralne valvule.

Nema randomizovanih studija koje poredi hirurgiju i alkoholnu ablaciju septuma (SSA), ali nekoliko meta-analiza je pokazalo da obe procedure poboljšavaju funkcionalni status sa sličnom proceduralnom smrtnošću.³¹¹⁻³¹⁴ Septalna alkoholna ablacija je povezana sa povećanim rizikom od AV bloka, zahtevajući implantaciju stalnog pejsmejкера i veće rezidualne gradijente izlaznog trakta LV.³¹¹⁻³¹⁴ Za razliku od miektomije, većina pacijenata razvija blok desne, pre nego blok leve grane Hissovog snopa nakon SAA. Rizik od AV bloka posle operacije i alkoholne ablacije je najveći kod pacijenata sa već postojećim poremećajima sprovednog sistema zbog čega se zago-

Preporuke o indikacijama za srčani pejsing kod pacijenata sa obstrukcijom

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Sekvencionalni AV pejsing sa optimalnim AV intervalom za smanjenje gradijenta izlaznog trakta LV ili za olakšavanje medikamentnog tretmana β -blokatorima i / ili verapamilom, može se razmotriti kod odabranih pacijenata sa LVOTO gradijentom ≥ 50 mm Hg u miru ili provokaciji, sinusnim ritmom i simptomima refrakternim na lekove koji imaju kontraindikacije za alkoholnu ablaciju ili mijektomiju septuma ili su u velikom riziku za nastanak AV bloka posle alkoholne ablacije ili mijektomije septuma.	IIb	C	268,318–322
Kod pacijenata sa LVOTO gradijentom ≥ 50 mm Hg u miru ili provokaciji, sinusnim ritmom i simptomima refrakternim na lekove, kod kojih postoji indikacija za ICD, dvokomorski ICD (umesto jednog uređaja) može biti razmatran, da redukuje gradijent izlaznog trakta LV ili olakša lečenje β -blokatorima i/ili verapamilom.	IIb	C	268,318–322,327

vara profilaktički stalni pejsmejker pre intervencije.³¹⁵ U centrima sa iskustvom operativni mortalitet od septalne mioktomije kod dece je 2%.²⁸⁸ Recidiv LVOTO koji zahteva reoperaciju je redak, osim kod odojčadi i novorođenčadi, zbog tehničkih ograničenja resekcije i progresije hipertrofije miokarda. Septalna alkoholna ablacija je kontroverzna kod dece, adolescenata i mlađih odraslih jer ne postoje dugoročni podaci o kasnijim efektima miokardnog ožiljka u ovim grupama, i zato što su tehničke poteškoće i potencijalne opasnosti postupka kod manje dece i beba veće.

9.1.3.4 Minimum potrebne aktivnosti

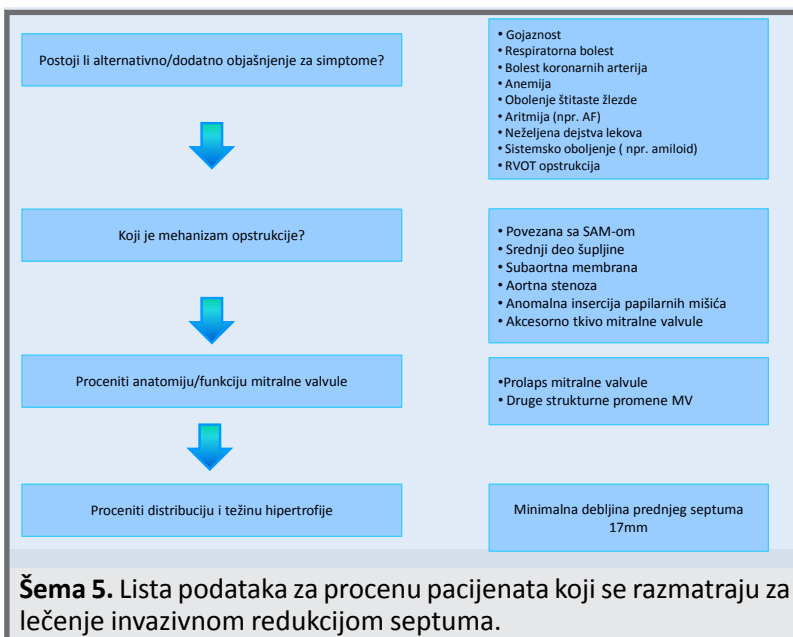
Kao i kod drugih invazivnih procedura, rezultati operacije i alkoholne ablacije će verovatno biti bolji u centrima koji obavljaju veliki broj postupaka. U nedostatku specifičnih podataka, preporuke za broj intervencija po centru i operateru su ekstrapolirane iz drugih situacija. Najmanji broj slučajeva od 10 SAA i 10 septalnih mioktomija godišnje po operateru je razumno. Više od jednog obučenog operatera treba da bude dostupno za oba postupka, kako bi se obezbedila sigurnost i održivost interventnih programa. Radi praćenja bezbednosti i rezultata treba podsticati nacionalno prikupljanje podataka i prospektivnih registara.

Hirurzi i kardiolozi koji obavljaju invazivne procedure za redukciju gradijenta treba da budu obučeni u centrima sa iskustvom i treba da rade kao deo iskusnog multidisciplinarnog tima specijalizovanog za HCM. 9.1.3.5 Dual chamber pacing

9.1.3.5 Dvokomorska kontrola ritma

Tri male, randomizovane, placebo-kontrolisane studije dvokomornog pejsmejкера i nekoliko dugoročnih opservacionih studija su objavile smanjenje gradijenta izlaznog trakta LV kao i promenljivo poboljšanje simptoma i kvaliteta života.³¹⁸⁻³²² U jednom ispitivanju, retrospektivna analiza podgrupa ukazuje da stariji pacijenti (> 65 godina) imaju veće šanse da im ova terapija koristi.³²¹ Jedna studija je direktno poredila SAA sa pejsmejkerom i pokazala superiorno smanjenje gradijenta sa ablacijom.³²³ Nedavni objavljeni prikaz Cochrane-a je zaključio da su podaci o prednostima pejsmejкера bazirani na osnovu fizioloških procena i bez postojanja informacija o klinički relevantnim krajnjim ishodima.³²⁴

Može se razmatrati trajni AV sekvencijalni pejsing sa kratkim AV intervalom kod simptomatskih odraslih pacijenata koji su nepodobni za-ili ne žele da razmotre druge invazivne procedure za redukciju septuma, kao i kod pacijenata koji imaju druge indikacije za pejsmejker.



AF = atrijalna fibrilacija; MV = mitralna valvula; RVOT = izlazni trakt desne komore; SAM = sistolni pokret unapred.

Parametri pejsmejkeera treba da budu optimizovani za postizanje maksimalne preekscitacije na vrhu RV sa minimalnim kompromisom punjenja LV (tipično postignuto sa AV intervalom od 100 ± 30 ms u miru).³²⁵ Da bi se osigurala potpuna ventrikularna kaptura tokom vežbanja, treba da se omogući AV interval sa dinamičkom kontrolom ritma i programirani gornji granični nivo koji bi trebalo da bude viši od najbržeg sinusnog nivoa postignutog tokom vežbanja.²⁴⁹ Ablacija ili modifikacija AV čvora je zagovarana kao metod za postizanje optimalnog AV programiranja u nekih pacijenata sa vrlo kratkim P-R intervalom, ali se to ne preporučuje.³²⁶

9.2 Obstrukcija tela leve komore i apikalne aneurizme

Opstrukcija tela LV se javlja u oko 10% pacijenata sa HCM.^{328,329} Pacijenti sa opstrukcijom tela LV imaju tendenciju da budu veoma simptomatični, a u nekoliko studija je pokazano da imaju povećan rizik od progresivne srčane insuficijencije i SCD.³²⁸⁻³³⁰ Oko 25% bolesnika imaju i LV apikalnu aneurizmu koja je u nekim serijama, povezana sa većim kardiovaskularnim mortalitetom.^{129,328,329,331} Pacijente sa opstrukcijom medijalne šupljine LV treba lečiti visokim dozama β -blokatora, verapamila ili diltiazema, ali je reakcija često suboptimalna. Malo iskustvo, uglavnom iz pojedinačnih centara, sugerise da obstrukcija medijalnog dela komore može biti smanjena transaortnom mijektomijom, transapikalnim pristupom ili kombinovanim transaortnim i transapikalnim incizijama, sa dobrim kratkoročnim rezultatima.^{332,333} Apikalne aneurizme LV ređe zahtevaju neku terapiju. Manji broj pacijenata razvija monomorfnu ventrikularnu tahikardiju zbog obližnjeg apikalnog ožiljka, što može biti pogodno za mapiranje i ablaciju.^{331,334} Retko su prisutni trombi u aneurizmima i treba ih lečiti dugoročnom oralnom antikoagulantnom terapijom.^{335,336} Dokaz koji povezuje aneurizme sa povećanim rizikom od iznenadne smrti je ograničen na male serije odabranih bolesnika.¹²⁹ Profilaktička ICD implantacija se ne preporučuje u odsustvu drugih kliničkih karakteristika koje ukazuju na povećani rizik od ISS (vidi odeljak 9.5).

9.3 Upravljanje simptomima kod pacijenata bez obstrukcije izlaznog trakta leve komore

9.3.1 Srčana insuficijencija

9.3.1.1 Terapija lekovima

Opšti pristup tretiranja simptoma srčane insuficijencije je prikazan na slici 6. Kod pacijenata sa otežanim disanjem i normalnom EF i bez dokaza LVOTO u miru i pri provokaciji, cilj terapije je da se smanji LV dijastolni pritisak i poboljša punjenje LV usporavanjem srčane frekvence beta-blokatorima, verapamilom ili diltiazemom (idealno praćeno ambulantnim EKG monitoringom) uz oprezno korišćenje diuretika Henleove petlje. Uspostavljanje sinusnog ritma ili komorska kontrola frekvence je od suštinskog značaja kod pacijenata koji imaju permanentnu ili paroksizmalnu AF (vidi pretkomorska tahiaritmija, odeljak 9.4. Digoksin se ne preporučuje kod paci-

jenata sa očuvanom EF zbog potencijalno negativnih efekata pozitivne inotropne stimulacije.²⁵⁹

Vrlo malo studija je ispitalo učinak inhibicije renin-angiotenzin aldosteron sistema (RAAS) kod bolesnika sa HCM.² U odsustvu randomizovanih ispitivanja, pretpostavlja se da postoji korist od RAAS inhibicije na hospitalizaciju, simptome i mortalitet. Kod pacijenata sa smanjenom EF i simptomima srčane insuficijencije preporučuje se lečenje diureticima, β -blokatorima, inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE), blokatorima angiotenzinskih receptora (ARB) i antagonistima mineralokortikoidnih receptora (MRA) u skladu s ESC smernicama za lečenje hronične srčane insuficijencije.³³⁷ Preporučuje se EF < 50% kao prag za razmatranje terapije sa RAAS inhibitorima zbog očuvane dimenzije šupljina kod bolesnika sa HCM i uznapredovale sistolne insuficijencije.³³⁷ Relativno mali volumeni LV takođe znači da neki bolesnici možda nisu u stanju da tolerišu velike doze vazodilatatora i diuretika. U nedostatku značajne LVOTO, digoksin (0,125 mg - 0,5 mg o.d.), sam ili u kombinaciji sa β -blokatorom, može se koristiti za kontrolu srčane frekvencije kod bolesnika sa AF i EF < 50%.

Preporuke za pacijente sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejeccionom frakcijom ($\geq 50\%$)

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Kod pacijenata sa NYHA funkcionalnom Klasom II–IV sa EF $\geq 50\%$ I bez dokaza za LVOTO u miru i provokaciji, biće razmatrani β -blokatori, verapamil ili diltiazem, za poboljšanje simptoma srčane insuficijencije.	IIa	C	274, 338
Male doze diuretika Henleove petlje I tiazida, biće razmatrane kod pacijenata sa NYHA funkcionalnom klasom II–IV i EF $\geq 50\%$ bez dokaza za LVOTO u miru i provokaciji radi poboljšanja simptoma srčane insuficijencije.	IIa	C	

EF = ejecciona frakcija; LVOTO = opstrukcija izlaznog trakta leve komore; NYHA = New York Heart Association^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke.

9.3.1.2. Srčana resinhronizaciona terapija

Regionalna heterogenost LV kontrakcije i relaksacije koja je česta kod pacijenata sa HCM i LV disihronijom može biti znak loše prognoze. Prikazi slučajeva i jedna kohortna studija pokazali su da terapija srčane resinhronizacije (CRT) može poboljšati simptome srčane insuficijencije kod bolesnika sa blokom leve grane Hissovog snopa, (LBBB) (> 120 ms) i povezana je sa reverznim remodelovanjem leve pretkomore i LV kod bolesnika sa smanjenom sistolnom funkcijom LV.³³⁹ U odsustvu randomizovanih studija, CRT se može uzeti u obzir kod pojedinačnih bolesnika s refraktornim simptomima, LV EF < 50% i LBBB (trajanje QRS > 120 ms). Za pacijente koji su napredovali do teške disfunkcije LV (EF $\leq 35\%$), CRT treba biti u skladu s trenutnim smernicama ESC-a.²⁴⁹

Preporuke za pacijente sa srčanom insuficijencijom i redukovanom ejeckionom frakcijom (<50%)

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
ACE inhibitor (ili ARB inhibitor ako se ne toleriše ACE) će biti preporučeni kao dodatak β-blokatoru, za pacijente bez LVOTO koji imaju LVEF <50%, radi redukcije rizika od HF hospitalizacije i prevremene smrti. ^d	IIa	C	337
β-blokatori će biti razmatrani, uz dodatak ACE inhibitoru (or ARB ako se ACE inhibitori ne toleriše), za pacijente bez LVOTO koji imaju LVEF <50% za poboljšanje simptoma i redukciju rizika za HF hospitalizacije, što se pretpostavlja a nije dokazano. ^d	IIa	C	337
Male doze diuretika Henleove petlje biće razmatrane za simtomatske pacijente NYHA funkcionalne klase II–IV sa LVEF <50%, za poboljšanje simptoma i redukciju rizika za hospitalizaciju zbog HF. ^d	IIa	C	337
Za sve pacijente sa perzistentnim simtomima (NYHA funkcionalna klasa II–IV) i LVEF <50% — uprkos lečenja ACE inhibitorima (ili ARB ako ACE inhibitor se ne toleriše) i β-blokatora — antagonist mineralokortikoidnih receptora (MRA) će biti razmatran, da smanji rizik od HF hospitalizacije i prevremene smrti. ^d	IIa	C	337
Male doze digoksina mogu biti razmatrane za pacijente bez LVOTO koji su u funkcionalnoj NYHA klasi II–IV i imaju EF <50% i imaju permanentnu pretkomorsku fibrilaciju za kontrolu srčane frekvence.	IIb	C	337

ACE = angiotensin-konvertirajući enzim; ARB = blokatori angiotenzin receptora; EF = ejeckiona frakcija; HF = srčana insuficijencija; MRA = antagonist mineralokortikoidnih receptora; LV = leva komora; NYHA = New York Heart Association. ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke, ^dU odsustvu randomizovanih studija za HCM, korist za hospitalizaciju, simptome i mortalitet, se pretpostavlja ali nije dokazana.

Preporuke za srčanu resinhronizacionu terapiju

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Srčana resinhronizaciona terapija za poboljšanje simptoma može biti razmatrana kod pacijenata sa HCM, sa maksimalnim LVOTG <30 mm Hg, simptomima refraktarnim na lekove, NYHA funkcionalnom klasom II–IV, LVEF <50% i LBBB sa QRS trajanjem >120 ms.	IIb	C	339

EF = ejeckiona frakcija; HCM, hipertrofična kardiomiopatija; LBBB = blok leve grane; LV = leva komora; LVOTG = gradijent izlaznog trakta leve komore; NYHA = New York Heart Association, ^aKlasa preporuka. ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke.

9.3.1.3 Transplantacija srca

Ortotopičnu transplantaciju srca treba uzeti u obzir kod bolesnika sa umerenim ili teškim simptomima refraktarnim na lekove (NYHA funkcionalne klase III–IV) i bez LVOTO-a koji zadovoljavaju standardne kriterijume (vidi smernice ESC-a o akutnoj i hroničnoj srčanoj insuficijenciji).³³⁷ HCM obuhvata oko 1- 5% svih transplantacija srca koje se izvode u SAD-u i do 7% bolesnika na listi čekanja za presađivanje srca u evropskim centrima.³⁴⁰ U adolescenata i odraslih, krajnji stepen HCM sa LV dilatacijom i sistolnom disfunkcijom najčešći je klinički profil, sa progresijom do teške srčane insuficijencije što je brže kod mladih pacijenata.³⁴¹ Kod dece je tipična masivna hipertrofija miokarda sa malim ventrikularnim šupljinama i refrakternom dijastolnom srčanom insuficijencijom.³⁴² Oko 5% pacijenata koji su upućeni na transplantaciju srca imaju refraktornu ventrikularnu aritmiju, sa ili bez simptoma srčane insuficijencije.³⁴⁰ Preživljavanje posle transplantacije je slično kao i kod bolesnika koji nisu HCM, sa nižom stopom akutnog odbacivanja, u odnosu na bolesnike sa ishemijskom bolesti srca.^{340,341,343,344}

Preporuke za transplantaciju srca

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Ortotopičnu transplantaciju srca treba razmatrati kod bolesnika sa LVEF <50% NYHA funkcionalne klase III–IV koji su simptomatični uprkos optimalnoj medikamentnoj terapiji ili imaju uporne ventrikularne aritmije.	IIa	B	340, 341, 343, 344
Ortotopičnu transplantaciju srca treba razmatrati kod bolesnika sa normalnom LVEF (≥50%) i težim refraktarnim simptomima (NYHA funkcionalna klasa III–IV) uzrokovanim dijastolnom disfunkcijom.	IIb	B	340, 341, 343, 344

HF = srčana insuficijencija; LVEF = ejeckiona frakcija leve komore; NYHA = New York Heart Association, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke.

9.3.1.4 Uređaji za asistiranu cirkulaciju leve komore

Budući da postoji sve veći broj pacijenata sa terminalnom srčanom insuficijencijom, a broj donora organa je ograničen, mehanička cirkulatorna potpora za LV pomoćnim uređajem (LVAD) ili dvostrukim pomoćnim uređajem (BiVAD) sve se više koristi kao kratkoročni most za transplantaciju, ili ciljnu terapiju kod pojedinaca koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju. Cirkulatorna potpora LV pomoćnim uređajima se retko koristi kao most za ortotopičnu transplantaciju srca kod bolesnika s HCM jer se smatra da njihova mala LV šupljina i restriktivna LV fiziologija sprečavaju pozicioniranje uređaja.³⁴⁵ Međutim, preliminarni podaci pokazuju da bolesnici sa HCM i srčanom insuficijencijom u završnoj fazi mogu imati koristi od kontinuiranog aksijalnog protoka LVAD terapije. U jednoj studiji, insuficijencija desnog srca, produžena inotropna potpora i infekcije centralnog venskog katetera bile su češće kod bolesnika sa HCM-om koji su

lečeni LVAD-ovima, ali je proceduralna smrtnost bila kompatibilna sa bolesnicima sa dilatativnom kardiomiopatijom i ishemijskom bolesti srca.³⁴⁶ Dalja istraživanja su potrebna u ovom području, ali kontinuirani aksijalni protok sa LVAD terapijom može biti opcija za premošćenje kod odabranih pacijenata koji su kandidati za transplantaciju. Nema podataka o premošćenju -oporavku ili određenoj terapiji kod bolesnika s HCM.

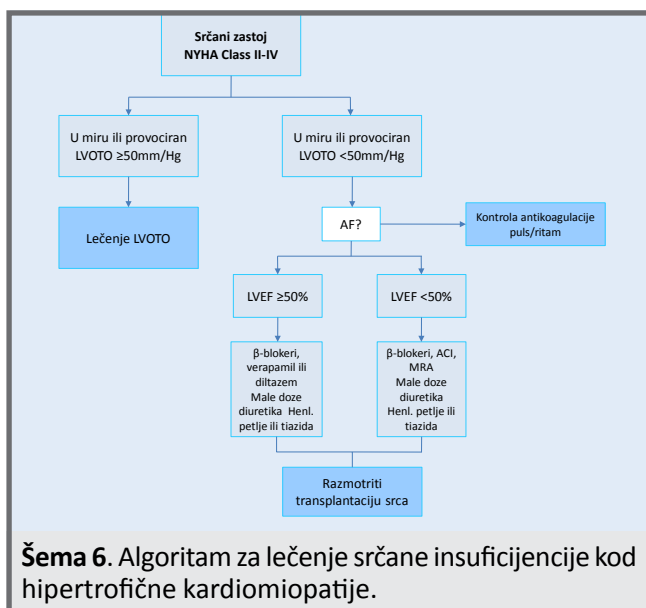
Preporuke za uređaje za asistiranu cirkulaciju leve komore

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Kontinuirani aksijalni protok LVAD terapijom može se razmatrati kod pacijenata sa krajnjim stadijumom HF uprkos optimalnom lečenju lekovima ili uređajima, koji su inače pogodni za transplantaciju srca, da poboljšaju simptome i smanje rizik od HF hospitalizacije zbog pogoršanja HF i prevmene smrti dok čekaju na transplantaciju.	IIb	C	346

HF = srčana insuficijencija; LVAD = uređaji za asistiranu cirkulaciju leve komore, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke.

9.3.2 Angina

β-Blokatori ili antagoniste kalcijuma treba uzeti u obzir kod bolesnika sa epizodama bolova sličnih angini pri naporu ili produženim epizodama angine u odsustvu LVOT opstrukcije u miru ili provokaciji ili obstruktivne bolesti koronarnih arterija. Obe klase lekova poboljšavaju dijasolnu funkciju i smanjuju potrebu za miokardnom oksigenacijom, a u slučaju verapamila mogu poboljšati subendokardne perfuzione defekte izazvane stresom.³⁴⁷ U odsustvu LVOTO, može se razmotriti oprezna upotreba oralnih nitrata.



Šema 6. Algoritam za lečenje srčane insuficijencije kod hipertrofične kardiomiopatije.

ACEi = inhibitori angiotenzin konvertirajućih enzima; AF = pretkomorska fibrilacija; LVEF = ejectionna frakcija leve komore; LVOTO = opstrukcija izlaznog trakta leve komore; MRA = antagonisti mineralokortikoidnih receptora; NYHA = New York Heart Association.

Preporuke za bol u grudima pri naporu kod pacijenata bez opstrukcije izlaznog trakta leve komore

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
β-Blokatori i kalcijumski antagonisti će biti razmatrani, za poboljšanje simptoma kod pacijenata sa bolom u grudima koji je sličan anginoznom, bez dokaza o LVOTO ili opstruktivnoj koronarnoj bolesti.	IIa	C	347–351
Oralni nitrati mogu biti razmatrani, da poprave simptome kod pacijenata sa bolom u grudima koji je sličan anginoznom, bez dokaza o LVOTO ili opstruktivnoj koronarnoj bolesti.	IIb	C	

LVOTO = Opstrukcija izlaznog trakta leve komore. ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke.

9.4 Pretkomorska tahiaritmija

Fibrilacija pretkomora je najčešća aritmija kod bolesnika sa HCM. Predisponirajući činioci uključuju povećan LA pritisak i povećanu dimenziju leve pretkomore, uzrokovanu dijasolnom disfunkcijom, LVOTO i mitralnom regurgitacijom. U nedavnom detaljnom prikazu prevalencija i godišnja incidencija AF-a iznosila je 22,5%, odnosno 3,1%; Prevalencija i godišnja učestalost tromboembolije (moždani udar i periferna embolija) u bolesnika s AF bila je 27,1% i 3,8%.⁷² Kliničke osobine koje su najbliže povezane s paroksizmalnom ili permanentnom AF uključuju starost i veličinu leve pretkomore.⁷² Drugi mogući prediktori uključuju LVOTO, trajanje P talasa > 140 ms na EKG-u prosečnog signala (signal-averaged ECG), paroksizmalu SVT, promene ST-T na osnovnom elektrokardiogramu, ventrikularne ekstrasistole, LGE na CMR i patološku rezerva koronarnog protoka.⁷² Objavljeni prediktori tromboembolijskih događaja uključuju paroksizmalnu ili hroničnu AF, teže simptome (NYHA funkcionalne klase III i IV), starije životno doba, povećani indeksirani volumen leve pretkomore, muški pol i istoriju o srčanoj insuficijenciji.

Kako je veličina leve pretkomore konzistentni prediktor za AF i moždani udar kod bolesnika s HCM, bolesnicima u sinusnom ritmu sa veličinom LA-a ≥ 45 mm treba uraditi na 6-12 meseci 48-satno ambulantno praćenje EKG-a za otkrivanje AF-a.

Postoji manje podataka o prevalenciji i karakteristikama pretkomorskog flatera i drugih pretkomorskih aritmija, ali uopšteno, pretkomorski flater treba lečiti konvencionalno. Smatra se da je rizik od tromboembolije jednak kao i za AF.

9.4.1 Akutno lečenje

Novo-nastala AF često je povezana sa simptomima srčane insuficijencije i tada treba odmah postupiti u skladu s ESC smernicama.^{261,262} Preporučuje se neposredna električna (DC) kardioverzija kod hemodinamski nestabilnih bolesnika.^{261,262} Ako pacijenti imaju teške simptome

angine ili srčane insuficijencije, preporučuju se intraven-ski β -blokatori ili amiodaron.

Kod hemodinamski stabilnih pacijenata, oralni β -blokatori ili antagonisti kalcijumskih kanala nedihidropiridinske grupe preporučuju se da uspore ventrikularni odgovor na AF.^{261,262} Ako je prisutna preeksitacija, antagonisti kalcijumskih kanala nedihidropiridini i adenzin su kon-traindikovani.^{261,262} Digoksin treba izbjegavati kod bole-snika sa LVOTO i normalnom EF. Slično tome, treba izbe-gavati antiaritmike klase IC, kao što je flekainid i propafen, budući da mogu produžiti trajanje QRS i QT intervala i povećati frekvencu komora zbog konverzije u atrijalni flater sa 1: 1 provođenjem na ventrikule.^{261,262}

Kada se postigne kontrola brzine, treba razmotriti elektivnu DC kardioverziju posle najmanje tri nedelje antikoagulacije sa antagonistima vitamina K (VKA) [me-đunarodnog normaliziranog odnosa (INR) između 2.0 i 3.0]. Ako se razmišlja o ranijoj srčanoj konverziji, treba uraditi TOE-u skladu sa smernicama ESC-a.^{261,262}

9.4.2 Profilaksa tromboembolije

Smernice ESC-a za profilaksu moždanog udara kod bolesnika sa AF-om preporučuju pristup baziran na fak-torima rizika za pacijente sa nevalvularnom AF kod kojih se rizik izračunava kao skor poznat kao "kongestivna srčana insuficijencija, hipertenzija, godine ≥ 75 (udvo-stručeno), dijabetes, moždani udar (udvostručeno), va-skularna bolest, godine 65-74, i ženski pol (CHA2DS2-VASc).^{261,262}

S obzirom da bolesnici s HCM-om imaju tendenciju da budu mlađi od drugih visokorizičnih grupa i nisu uklju-čeni u klinička ispitivanja tromboprofilakse, ne preporu-čuje se korišćenje CHA2DS2-VASc skora za izračunavanje rizika od moždanog udara.

S obzirom na veliku učestalost moždanog udara kod bolesnika s HCM i paroksizmalnom, perzistentnom ili permanentnom AF, preporučuje se da svi pacijenti sa AF treba da budu lečeni VKA. Uglavnom, se preporučuje doživotna terapija oralnim antikoagulansima, čak i kada je uspostavljene sinusni ritam.

Dve opservacijske studije su pokazale niže stope mož-danog udara kod bolesnika lečenih varfarinom nego kod onih na antitrombocitnoj terapiji ili bez terapije.^{223,352} Tako, terapija kombinacijom aspirina 75-100 mg i klopi-dogrela 75 mg dnevno treba razmotriti samo kod paci-jenata koji nisu u stanju ili ne žele da uzimaju oralne antikoagulanse (OAC). Preporučuje se procena rizika od krvarenja pri prepisivanju antitrombozne terapije (bilo sa VKA, ili aspirinom u kombinaciji s klopidogrelom). Iako se kod bolesnika s HCM-om nije procenjivala hiperten-zija, patološka funkcija bubrega / jetre, moždani udar, istorija krvarenja ili predispozicija, labilni INR, starije osobe (> 65 godina), droga / alkohol istovremeno (HAS-BLED) čini se da je to razumno oruđe za procenu rizika od krvarenja.³⁵³ HAS-BLED skor ≥ 3 ukazuje na visoki rizik od krvarenja i treba biti oprezan uz redovne kliničke pre-glede.^{261,262}

Nema podataka o korišćenju novih oralnih antiko-a-gulanata (NOAC) kod bolesnika sa HCM, ali se preporu-čuje kada se prilagođena doza VKA (INR 2.0-3.0) ne može koristiti zbog neuspelog održavanja terapijskog opsega

antikoagulacije ili kada su pacijenti imali neželjene efek-te VKAs ili nisu u mogućnosti da kontrolišu INR. U takvoj situaciji preporučuje se inhibitor trombina (dabigatran) ili oralni faktor Xa inhibitor (npr. Rivaroksaban, Apixaban). Preporuke za antikoagulaciju pre i posle kardioverzije su jednake onima u trenutnim preporukama ESC-a.^{261,262}

9.4.3 Kontrola frekvence komora

Kontrola frekvence komora pomoću β -blokatora i antagonista nedihidropiridin kalcijumskih kanala - poje-dinačno ili u kombinaciji - preporučuje se kod bolesnika s paroksizmalnom, perzistentnom ili trajnom AF.^{261,262} Izbor lekova treba odrediti pojedinačno prema godinama, načinu života i simptomima srčane insuficijencije, a dozu podesiti tako da se izbegne simptomatična bradikardija, ali da bi se postigla srčana frekvencija tokom mirovanja < 100 BPM. Adekvatnost kontrole frekvencije treba pro-ceniti tokom opterećenja. Kada se ne može postići adekvatna kontrola frekvence, može se razmotriti ablacija AV čvora i stalni pejsmejker. U nedostatku podataka o dugoročnim efektima RV pejsinga na LV funkciju u HCM-u, izbor pejsinga posle ablacije AV čvora kod bolesnika sa perzistentnom ili permanentnom AF trebao bi biti u skladu s ESC smernicama, sa izuzetkom da CRT-P (CRT sa pejsmejkerom) može biti razmatran kod pacijenata sa oštećenom LV funkcijom (EF $< 50\%$)^{261,262} U odsustvu zna-čajnog LVOTO, digoksin (0,125 mg - 0,5 mg), sam ili u kombinaciji sa β -blokatorima, može se uzeti u obzir za kontrolu srčane frekvence kod pacijenata sa smanjenom LV funkcijom (EF $< 50\%$), mada nedostaju podaci o nje-govoj efikasnosti u ovom kontekstu.

9.4.4 Kontrola ritma

Nema randomizovanih, kontrolisanih studija koje su ispitivale efekat antiaritmikih lekova ili radiofrekventne ablacije na dugotrajnu prevenciju AF kod bolesnika sa HCM-om. Jedna opservaciona studija je pokazala da je terapija amiodaronom povezana s održavanjem sinusnog ritma i manjim promenama u terapiji lekovima, embo-lijskim epizodama i pokušajima DC kardioverzije.³⁵⁴ Dru-ge studije su pokazale da kod različito lečenih bolesnika amiodaronom, β -blokatorima ili blokatorima kalcijumskih kanala,^{223,355} nije bilo značajne razlike u trajanju sinusnog ritma i preživljavanja posle prve epizode AF. Jedna krat-kotrajna, duplo slepa, unakrsna studija (n = 30) pokaza-la je supresiju supraventrikularne aritmije sa sotalolom.²⁶⁶ Dizopiramid se koristi za lečenje LVOTO,²⁶⁷ ali njegov efekat na suzbijanje AF u HCM nije poznat. Takođe nema sistemskih podataka o korišćenju dronedarona kod bo-lesnika sa HCM, ali s obzirom na nedavne studije koje pokazuju povećanje kardiovaskularnih događaja uklju-čujući kardiovaskularnu smrtnost, ne preporučuje se kod HCM.^{261,356}

Postoji nekoliko podataka o kateter ablaciji AF kod bolesnika sa HCM,³⁵⁷⁻³⁶¹ ali ovu tehniku treba uzeti u obzir kod pacijenata bez velikog proširenja leve pretko-more, koji imaju simptome refrakterne na lekove ili koji ne mogu uzimati antiaritmijske lekove.³⁵⁷

Srednjoročno održavanje sinusnog ritma postiže se do 67% bolesnika,³⁵⁷⁻³⁶¹ neuspah supresije AF je pove-

Preporuke za pretkomorsku fibrilaciju/pretkomorski flater

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Ako nije kontraindikovana, oralna antikoagulacija sa VKA (ciljano INR 2.0-3.0) se preporučuje se kod pacijenata koji imaju permanentnu, perzistentnu ili paroksizmalnu AF, kako bi sprečili tromboembolizam.	I	B	223,352
Antitrombotična terapija se preporučuje kod pacijenata sa pretkomorskim flaterom, kao i kod osoba sa AF.	I	C	261,262
Treba uzeti u obzir procenu rizika od krvarenja sa HAS-BLED skorom pri prepisivanju antitrombotične terapije (bilo s VKA ili s antitrombotičnim lekovima).	Ila	B	353
Uspostavljanje sinusnog ritma, DC ili farmakološkom kardioverzijom sa intravenskim amiodaronom, treba razmotriti kod bolesnika koji se pojavljuju sa novom AF.	Ila	C	261,262
Amiodaron će biti razmatran za postizanje kontrole ritma i održavanje sinusnog ritma nakon DC kardioverzije.	Ila	B	354
β-Blokeri, verapamil i diltiazem se preporučuju za kontrolu ventrikularnog ritma kod pacijenata sa permanentnom ili perzistentnom AF.	I	C	261,262
Kateter ablaciju za pretkomorsku fibrilaciju treba uzeti u obzir kod pacijenata bez velikog proširenja leve pretkomore, koji imaju simptome refrakterne na lekove ili ne mogu uzimati antiaritmijske lekove.	Ila	C	357–361
Ablacija AV čvora za kontrolu srčane frekvence može se razmatrati kada se komorska frekvencija ne može kontrolisati lekovima i kada se AF ne može sprečiti antiaritmičkom terapijom ili je udružena sa nedopustivim nuspojavama.	Iib	C	261,262
Posle ablacije AV čvorova kod bolesnika sa LVEF ≥ 50%, preporučuje se implantacija dvokomorskog pejsmejke (DDD) kod bolesnika sa paroksizmalnom AF, a jednokomorskog pejsmejke (VVIR) za one sa perzistentnom ili permanentnom AF.	I	C	261,262
Kod bolesnika sa bilo kojom vrstom AF i LVEF <50%, implantacija CRT pejsmejke se može razmotriti posle ablacije AV čvora.	Iib	C	261,262
48-satno ambulantno praćenje EKG-a svakih 6-12 meseci za otkrivanje AF treba uzeti u obzir kod bolesnika koji su u sinusnom ritmu i imaju LA promer od ≥45 mm	Ila	C	72
Ablacione procedure tokom mijektomije septuma treba uzeti u obzir kod pacijenata sa HCM i simptomatskom AF.	Iib	C	362
Kada se pacijenti odbijaju uzimanje bilo kog OAC (bez obzira na to jesu li VKA ili NOAC), treba razmotriti terapiju antitrombotičnim lekovima aspirin 75-100 mg plus klopidogrel 75 mg dnevno (gdje postoji mali rizik od krvarenja).	Ila	B	363
Kada se optimalna doza VKA (INR 2-3) ne može koristiti kod bolesnika sa AF-om zbog nemogućnosti održavanja terapijske antikoagulacije, nuspojava VKA-e ili nemogućnosti izvođenja INR monitoringa – preporučuju se direktni inhibitori trombina (dabigatran) ili oralni inhibitori faktora Xa (npr. Rivaroksaban, apixaban) .	I	B	364,365
Ukoliko nema reverzibilnog uzroka AF, preporučuje se doživotna OAC terapija s VKA (INR 2.0-3.0), čak i ako se sinusni ritam obnavlja.	I	C	261,262

AF = prekomorska fibrilacija; AV = atrioventrikularni; CRT = srčana resihronizaciona terapija; DC = jednosmerna struja; ECG = elektrokardiogram; HAS-BLED = (hipertenzija, abnormalna bubrežna/jetrena funkcija, moždani udar, anamneza o krvarenju ili predispozicija, labilan INR, životno doba >65 godina), lekovi/alkohol istovremeno); HCM = hipertrofična kardiomiopatija; INR = internacionalni normalizovani odnos; LA = leva pretkomora; NOAC = novi oralni antikoagulant; LVEF = ejeckiona frakcija leve komore; OAC = oralni antikoagulant; VKA = vitamin K antagonisti, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke.

zana sa veličinom leve pretkomore i starijom životnom dobi.^{357,358}

9.5 Iznenadna srčana smrt

Većina savremenih serija odraslih bolesnika sa HCM-om beleži godišnju incidenciju kardiovaskularne smrti od 1-2%, ako su SCD, srčana insuficijencija i tromboembolije glavni uzroci smrti.³⁶⁶ Najčešće zabeleženi fatalni aritmički događaj je spontana fibrilacija komora (VF), ali su opisani i asistolija, AV blok i ektromehanička disocijacija.^{239,367 - 371}

9.5.1 Klinička procena rizika

Procena SCD rizika je sastavni dio kliničkog rukovođenja. Velik broj dokaza ukazuje da kod adolescenata i

odraslih procena rizika treba da obuhvati kliničku i porodičnu anamnezu, 48-satni ambulantni EKG, TTE (ili CMR u slučaju loših eho-prozora) i test opterećenjem ograničen simptomima. Klinički nalazi koje su povezani sa povećanim rizikom od SCD-a i koji su bili korišćeni u prethodnim smernicama za procenu rizika prikazani su u tabeli 7.

9.5.2 Modeli za procenu rizika od iznenadne srčane smrti

Ispitivanja u drugim kardiovaskularnim bolestima pokazala su da implantacija ICD-a za primarnu i sekundarnu profilaksu može smanjiti smrtnost;^{382,383} međutim, prag rizika koji opravdava implantaciju uređaja obično se definiše kliničkim karakteristikama populacija uključenih u takve studije, više nego „apriori“ definicijom

Tabela 7. Najznačajniji klinički nalazi udruženi sa povećanim rizikom od iznenadne srčane smrti kod odraslih

Faktor rizika	Komentar
Godine	• Uticaj godina na SCD je ispitivana u brojnim studijama ^{73,82,99,208,244,372-374} a dve ukazuju na značajnu udruženost sa povećanim rizikom za SCD kod mlađih pacijenata. ^{73,99} Neki faktori rizika koji se pojavljuju su značajniji za mlađe pacijente, posebno NSVT, ⁶⁹ teža LVH ³⁷⁵ i neobjašnjena sinkopa. ⁹⁹
Paroksizmalna ventrikularna tahikardija	• NSVT (definisana kao ≥ 3 konsektivna ventrikularna otkucaja ≥ 120 BPM trajanja < 30 sekundi) nezavisni je prediktor SCD i nalazi se kod 20–30% pacijenata tokom ECG holter monitoringa. ^{69,73,83,246,248,374} Nema dokaza da učestalost, trajanje ili frekvencija NSVT utiče na rizik od SCD. ^{69,376}
Maksimalna debljina zida leve komore	• Veličina i prostranstvo LVH merena TTE pregledom je udružena sa rizikom od SCD. ^{69,120,121,373} Više studija je pokazalo da je veći rizik od SCD kod pacijenata sa maksimalnom debljinom zida ≥ 30 mm ali je malo podataka kod pacijenata sa ekstremnom hipertrofijom (≥ 35 mm). ^{69,73,120,247,248,373,377,378}
Porodična anamneza za iznenadnu srčanu smrt u mlađim godinama	• I ako se definicije razlikuju, ^{73,120,372,377} porodična istorija SCD obično se smatra klinički značajnom kada su jedan ili više rođaka prvog stepena umrli iznenada sa manje od 40 godina sa ili bez dijagnoze HCM ili kada se SCD pojavila kod rođaka prvog stepena u bilo kojoj životnoj dobi sa utvrđenom dijagnozom HCM
Sinkopa	• Sinkopa je česta kod pacijenata sa HCM ali je izazov za procenu jer ima mnogo uzroka. ³⁷⁹ Ne-neurokardiogena sinkopa za koju nema objašnjenja, posle istraživanja, povezana je sa povećanim rizikom od SCD. ^{73,83,99,244,246-248} Epizode unutar 6 meseci od evaluacije mogu biti više prediktivne za SCD. ⁹⁹
Dijametar leve pretkomore	• Dve studije su pokazale pozitivnu povezanost između LA veličine i SCD. ^{73,99} Nema podataka o povezanosti između SCD i LA površine i volumena. Merenje LA veličine je takođe značajno u proceni rizika od AF (videti odeljak 9.4).
Opstrukcija izlaznog trakta leve komore	• Brojne studije su pokazale značajnu povezanost između LVOTO i SCD. ^{73,82,83,246,372,380} Postoji više pitanja bez odgovora, uključujući prognostički značaj provokirane LVOTO i uticaja lečenja (medikamentno ili invazivno) na SCD.
Odgovor krnog pritiska na napor	• Približno trećina odraslih bolesnika sa HCM-om ima patološki sistolni pritisak kao odgovor na fizičko opterećenje koje karakteriše progresivna hipotenzija ili nemogućnost povećanja sistolnog krvnog pritiska što je uzrokovano neadekvatnim padom sistemske vaskularne rezistencije i male rezerve srčanog minutnog volumena. ^{241,381} Objavljene su različite definicije patološkog odgovora krvnog pritiska kod bolesnika s HCM-om ^{69,83,246,377} ; u svrhu ove smernice patološki odgovor krvnog pritiska definisan je kao nemogućnost povećanja sistolnog pritiska za najmanje 20 mm Hg od vrednosti u miru do maksimalnog opterećenja ili pad za > 20 mm Hg od maksimalnog pritiska. ²³⁷ Patološki odgovor krvnog pritiska na opterećenje udružen je sa većim rizikom od SCD kod pacijenata starosti ≤ 40 godina, ²³⁷ ali prognostički značaj kod bolesnika sa > 40 godina nije poznat.

HCM=hipertrofična kardiomiopatija; LA=leva pretkomora; LVH=hipertrofija leve komore; LVOTO= opstrukcij izlaznog trakta leve komore; NSVT=paroksizmalna ventrikularna tahikardija; SCD=iznenadna srčana smrt; TTE=transtoraksna ehokardiografija

prihvatljivog rizika. To dovodi do brojnih nedoslednosti jer se karakteristike ispitivanih populacija razlikuju. Takođe je verovatno da društveni, ekonomski i kulturni činioci utiču na preporuke koje donose odbori za smernice.

Nema randomizovanih ispitivanja ili statistički validiranih prediktivnih modela koji se mogu koristiti za usmeravanje ICD implantacije kod bolesnika s HCM. Preporuke su umesto toga bazirane na opservacijskim, retrospektivnim istraživanjima kohortnih studija koje su utvrdile odnos kliničkih karakteritika i prognoze.

U ranijoj verziji ovih preporuka ³⁸⁴ i novijim smernicama Američkog udruženja za kardiologiju / American Heart Association, ³⁸⁵ mali broj kliničkih karakteristika (NSVT, maksimalna debljina zida LV ≥ 30 mm, porodična istorija SCD, nerazjašnjena sinkopa i patološki odgovor krvnog pritiska na fizičko opterećenje) korišćeni su za procenu rizika i usmeravanje ICD terapije. Ovaj pristup ima niz ograničenja: konkretno, procenjuje relativni, a ne apsolutni rizik; ne uzima u obzir različitu veličinu dejstva pojedinačnih faktora rizika, ³⁸⁶ i neki faktori rizika

kao što je debljina zida LV, tretiraju se kao binarne varijable kada su povezane s kontinuiranim povećanjem rizika.¹²¹ Zbog toga, trenutni algoritmi rizika neznatno razdvajaju bolesnike sa visokim i niskim rizikom.³⁸⁶

Predloženi su i drugi klinički nalazi, kao što su miokardna fibroza (određena CMR sa kontrastnim pojačanjem), LV apikalna aneurizma i nasleđivanje višestrukih mutacija gena proteina sarkomere, kao arbitrari koji se mogu koristiti za usmeravanje ICD terapije kod pojedinaца koji su u srednjem riziku, ali ima malo podataka koji podržavaju ovaj pristup. ^{33,129}

Nedavno je multicentrična, retrospektivna, longitudinalna kohortna studija 3675 bolesnika - poznata HCMRisk-SCD - razvila i potvrdila novi model SCD predviđanja rizika.⁷³ HCM Risk-SCD koristi prediktorske varijable koje su povezane s povećanim rizikom od iznenadne smrti u najmanje jednoj objavljenoj multivariabilnoj analizi (Web Tablica 5). ⁷³ To isključuje patološki odgovor krvnog pritiska kao marker rizika. Model daje individualizirane procene rizika od 5 godina, a upoređivanjem sa modelom koji koristi četiri glavna faktora rizika, zna-

Preporuke za prevenciju iznenadne srčane smrti

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Izbegavanje takmičarskih sportova, se preporučuje kod pacijenata sa HCM	I	C	395
ICD implantacija se preporučuje kod pacijenata koji su preživeli srčani zastoj zbog VT ili VF ili koji su imali spontanu trajnu VT koja je izazvala sinkopu ili hemodinamski poremećaj, a imaju očekivano trajanje života >1 godine.	I	B	327,367, 391–393
Preporučuje se HCM Risk-SCD kao metoda za procenu petogodišnjeg rizika od iznenadne smrti kod pacijenata u dobi od ≥16 godina bez anamneze o VT / VF ili spontanoj kontinuiranoj VT koje uzrokuju sinkopu ili hemodinamski kompromis.	I	B	73
Preporučuje se da se 5-godišnji rizik od SCD-a proceni pri prvoj evaluaciji i ponovo procenjuje u intervalima od 1-2 godine ili kad god postoji promena kliničkog stanja.	I	B	73
ICD implantaciju treba razmotriti kod bolesnika sa procenjenim 5-godišnjim rizikom od iznenadne smrti ≥ 6% i očekivanim trajanjem života > 1 godinu, nakon detaljne kliničke procene koja uzima u obzir doživotni rizik od komplikacija i uticaj ICD na način života, socio-ekonomski status i psihološko zdravlje.	IIa	B	73,327, 393,396
ICD implantacija se može razmotriti kod pojedinih bolesnika s procenjenim 5-godišnjim rizikom od SCD između ≥4% i <6% i očekivanom trajanjem života od > 1 godine, nakon detaljne kliničke procene koja uzima u obzir doživotni rizik od komplikacija i utjecaj ICD-a na način života, socio-ekonomski status i psihološko zdravlje.	IIb	B	73,327, 393,396
ICD implantacija se može razmotriti kod pojedinačnih bolesnika s procenjenim 5-godišnjim rizikom od SCD od < 4% samo ako imaju kliničke osobine koje su dokazane prognostičke važnosti i kada se procena doživotnog rizika od komplikacija i uticaja ICD na način života, socio-ekonomski status i psihološko zdravlje sugerise čistu korist od ICD terapije.	IIb	B	73,327, 393,396
ICD implantacija se ne preporučuje kod pacijenata koji imaju procenjeni 5-godišnji rizik od SCD <4% i nemaju druge kliničke znake koji su provereno prognostički značajni.	III	B	73,327, 393,396

ICD = implantabilni kardioverter defibrilator; VF = ventrikularna fibrilacija; VT = ventrikularna tahikardija, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke, ^dESC Preporuke definišu takmičarski sport kao amaterski ili profesionalni angažman redovnog fizičkog treninga i učestvovanje na zvaničnim takmičenjima (više pojedinosti potražite u smernicama ESC-a).³⁹⁵

čajno je poboljšanje performansi modela predviđanja (C-indeks od 0,54 do 0,7), te je komparabilan sa drugim sličnim prediktivnim algoritmima kao CHA2DS2-VASc.⁷³

HCM Risk-SCD formula je sljedeća:

Verovatnoća SCD na 5 godina = $1 - 0.998^{\text{exp (prognostički indeks)}}$ Gde je Prognostički indeks = $[0.15939858 \times \text{maksimalna debljina zida (mm)}] - [0.00294271 \times \text{maksimalna debljina zida}^2 \text{ (mm}^2\text{)}] + [0.0259082 \times \text{dijameter leve pretkomore (mm)}] + [0.00446131 \times \text{maksimalni (u miru/Valsalva) gradijent izlaznog trakta leve komore (mm Hg)}] + [0.4583082 \times \text{porodična anamneza SCD}] + [0.82639195 \times \text{NSVT}] + [0.71650361 \times \text{neobjašnjena sinkopa}] - [0.01799934 \times \text{starost na kliničkoj proceni (godine)}]$. *Važno: Kod HCM u odnosu Rizik-SCD postoji nelinearna povezanost između rizika za SCD i maksimalne debljine zida leve komore.*⁷³ *To opravdava u modelu predikcije rizika uključivanje kvadratnog pojma za maksimalnu debljinu zida leve komore.*

9.5.3 Prevencija iznenadne srčane smrti

9.5.3.1 Ograničenje fizičkog opterećenja

I ako su dokumentovane, naporom izazvane trajne ventrikularne aritmije su retke²⁴⁶ i većina ICD terapija za ventrikularne aritmije pojavljuje se u odsustvu tahikardije ili fizičkog napora^{387,388} - bolesnike sa HCM-om

treba savetovati protiv učestvovanja u takmičarskim sportovima i obeshrabriti za intenzivne telesne aktivnosti, naročito kada imaju faktore rizika za SCD i/ili LVOTO.

9.5.3.2 Antiaritmici

Nema randomizovanih, kontrolisanih podataka koji podupiru upotrebu antiaritmika za prevenciju SCD u HCM. Amiodaron je bio povezan s nižom incidencijom SCD-a u jednoj maloj opservacionoj studiji bolesnika sa registrovanim NSVT na holteru, a u drugima je povećao prag za VF, ali opservacijski podaci upućuju na to da amiodaron često ne uspeva sprečiti SCD.^{389,390} Disopiramid izgleda nema značajan uticaj na rizik od SCD.²⁶⁷

9.5.3.3 Implantabilni srčani defibrilatori

9.5.3.3.1 Sekundarna profilaksa.

Pacijenti s HCM koji prežive VF ili trajnu ventrikularnu tahikardiju imaju vrlo visok rizik od kasnijih smrtonosnih srčanih aritmija i treba da dobiju ICD.^{327,367,391 - 393.} U kliničkoj praksi ova populacija je vrlo mala, a ICD terapija retko predstavlja kliničku dilemu.³²⁷ Postoje nekoliko podataka o ventrikularnim aritmijama uzrokovanim vežbanjem, ali podaci iz jedne studije ukazuju da je povezana sa visokim rizikom iznenadne srčane smrti.²⁴⁶

9.5.3.3.2 Primarna profilaksa.

Identifikacija pojedinaca bez anamneze o VF, koji su pod visokim rizikom od SCD-a, ostaje izazov, a samo mala podgrupa pojedinaca koji se trenutno tretiraju sa ICD-om prima potencijalno šokove za spašavanje.³⁹⁴ Istovremeno, veliki broj primatelja ICD-a ima iskustvo o neprikladnim šokovima i komplikacijama implantacije.³²⁷

U ovim smernicama se preporučuje da pacijenti prolaze standardizovanu kliničku procenu (vidi Web Tablica 5 i Slika 7) koja beleži unapred definisani skup prognostičkih varijabli, koji se zatim koriste za procenu 5-godišnjeg rizika od SCD pomoću HCM Risk-SCD Modela [aWeb-kalkulator koji je obezbeđen sa ovim smernicama (www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/hypertrophic-cardiomyopathy.aspx)].

Objavljeni skup podataka HCM Risk-SCD korišćen je za izradu tri kategorije rizika (visoki, srednji i niski) koji su određeni konsenzusom (Slika 7). Preporuke za terapiju ICD-a u svakoj rizičnoj grupi uzimaju u obzir ne samo apsolutni statistički rizik već starost i opšte zdravlje pacijenta, socio-ekonomske činioce i psihološki uticaj terapije. Preporuke treba da budu dovoljno fleksibilne kako bi se uzeli u obzir situacije koje nisu obuhvaćene modelom HCM Risk-SCD.

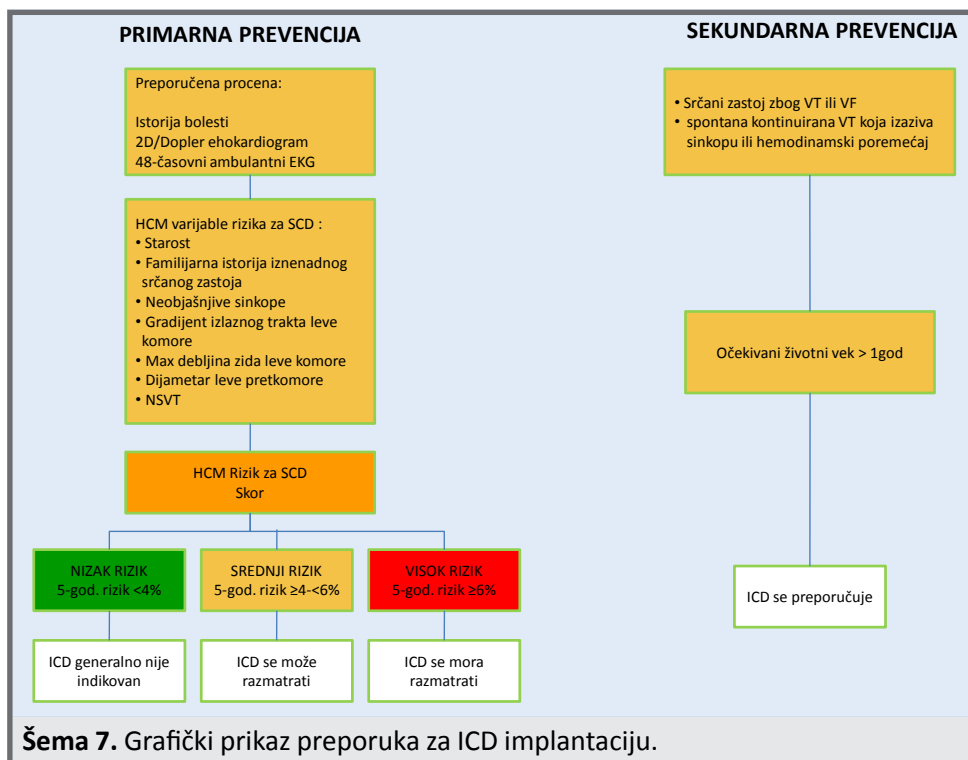
HCM Risk-SCD neće biti upotrebljen kod pacijenata mlađih od 16 godina, vrhunskih sportista kao i kod pacijenata sa metaboličkim/infiltrativnim bolestima (napr. Anderson-Fabrijeva bolest) i sindromima (napr. Noonan sindrom). Model se ne koristi kod naporom indukovane opstrukcije izlaznog trakta LV i nije validiran pre i posle

mijektomije ili alkoholne ablacije septuma. Kako je odnos između maksimalne debljine zida LV i rizika nelinearan, izračunati rizik za SCD opada kod bolesnika sa teškom LVH (≥ 35 mm). To se može odražavati na male brojeve u ovoj kategoriji, ali, kako je prikazano u izvornom članku, stopa iznenadnih smrti bila je vrlo niska u ovoj grupi. Taj je fenomen vidljiv u barem jednoj prethodnoj studiji.⁹⁹

U očekivanju daljih studija, HCM-RISK treba oprezno koristiti kod bolesnika sa maksimalnom debljinom zida leve komore ≥ 35 mm. Implantabilni kardioverter defibrilatori se ne preporučuju kada je procenjeni 5-godišnji rizik od SCD-a $< 4\%$ a ne postoje druge kliničke osobine koje imaju potencijalnu prognostičku važnost (na primer više iznenadnih smrti mladih u porodici ili patološki odgovor krvnog pritiska na napor). Kada su takve osobine prisutne, odluke o ICD-u moraju biti na individualnoj osnovi i moraju uravnotežiti verovatnu korist protiv doživotnog rizika komplikacija i uticaja ICD-a na način života, socio-ekonomski status i psihološko zdravlje.

9.5.3.3.3 Praktični aspekti ICD terapije

Pre implantacije ICD-a bolesnike treba savetovati o riziku neadekvatnih šokova, komplikacija implantacije i socijalnih i profesionalnih implikacija (uključujući ograničenja vožnje) sa ICD-om. Nastavljaju se studije o ulozi testiranja defibrilacije u vreme implantacije, ali su prikazani visoki pragovi za defibrilaciju kod bolesnika sa teškom LVH i kod onih koji su primali amiodaron.^{397 - 400} Dok su podaci specifični za HCM dostupni, testiranje defibrilacije može se razmotriti po vlastitom nahođenju lekara. Za pacijente s visokim pragom defibrilacije ili koji



2D=dvodimenzionalan; ECG=elektrokardiogram; ICD implantibilni kardioverter defibrillator; LVOT=izlazni trakt leve komore; MLWT=maksimalna debljina zida; NSVT=paroksizmalna ventrikularna tahikardija tokom 24-48časovnog ECG monitoring; VF= ventrikularnafibrilacija; VT=ventrikularna tahikardija. *koristi apsolutne vrednosti za LVOT gradijent, MLVWT i dimenziju leve pretkomore. **ICD se ne preporučuje osim ako drugi klinički nalazi koji imaju potencijalni prognostički značaj i kada je verovatno da je korist veća od doživotnog rizika za komplikacije i uticaj na način života, socioekonomski status i psihičko zdravlje.

Preporuke za praktične aspekte terapije implantacijom kardioverter defibrilatora

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Pre implantacije ICD-a, pacijente treba obavestiti o riziku neadekvatnih šokova, komplikacijama implantacije, socijalnim i profesionalnim implikacijama (upravljanje vozilima) koje mogu nastati posle ugradnje uređaja.	I	C	219,327
β-Blokatori i/ili amiodaron se preporučuju kod pacijenata sa ICD, koji imaju simptomatsku ventrikularnu aritmiju ili ponavljani šok uprkos optimalnom lečenju i reprogramiranju uređaja.	I	C	219,403
Elektrofiziološka studija se preporučuje kod pacijenata sa ICD i neadekvatnim šokovima zbog pravilne supraventrikularne tahikardije, za identifikaciju i lečenje bilo kog ablativnog aritmogenog supstrata.	I	C	403
Subkutani ICD sistem (S-ICD™) može biti razmatran kod pacijenata sa HCM koji nemaju indikacija za pejsing.	IIb	C	407

HCM=hipertrofična kardiomiopatija ICD = implantibilni kardioverter defibrilator; S-ICDTM= subkutani ICD sistem odvoda, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke.

ne uspeavaju da se konvertuju na testiranju defibrilacije, opcije uključuju subpektorálnu implantaciju i standardne manevre kao što su reverzija vektorskog polariteta šoka, menjanje nagiba, uključujući / isključujući spiralu u veni cavi superior, a zatim retestiranje i ako je potrebno, implantacija potkožnog polja.

VF zonu uređaja treba programirati na > 220 /min. kako bi šokovi bili svedeni na minimum, kod brzog provođenja AF. Takođe se može razmotriti i zona za razlikovanje SVT prilagođena individualnim karakteristikama bolesnika. Opservacioni podaci pokazuju da je antitahikardni pejsing efektivan za prekid ventrikularne tahikardije u HCM-u, ali ne smanjuje učestalost odgovarajućih šokova.^{387.401} Kako pretkomore ne smanjuju učestalost neprikladnih šokova,^{327.393.396} većina pacijenata zahteva samo jedan ventrikularni odvod. Izuzetci uključuju pacijente s LVOTO-om, kod kojih pretkomorski odvod pruža mogućnost kratkog AV kašnjenja kod pacijenata u sinusnom ritmu sa oštećenjem LV sistolne funkcije, kod kojih CRT može biti poželjan (videti odeljak 9.3.1.2). U svetlu rezultata MADIT-RIT studije (Multicentrično Automatsko Defibrilator Implantacijsko ispitivanje-smanjenje neadekvatne terapije), u primarnoj prevenciji, može se razmotriti programiranje samo šoka, iako je ovo ispitivanje sprovedeno kod bolesnika s niskom EF.⁴⁰²

β-Blokatori i / ili amiodaron se preporučuju kod bolesnika sa ICD, koji i dalje imaju simptomatske ventrikularne aritmije ili periodične šokove uprkos optimalnom

lečenju i reprogramiranju uređaja.²¹⁹ Elektrofiziološka studija se preporučuje kod bolesnika sa ICD i neadekvatnim šokovima zbog pravilnih supraventrikularnih tahikardija, kako bi se identifikovao i lečio bilo koji aritmogeni ablativni supstrat.⁴⁰³

Nedavno razvijeni potkožni ICD sistemi (S-ICDTM, Boston Scientific) odobreni od FDA i mogu biti razmatrani kod bolesnika sa HCM-om koji nemaju indikaciju za pejsing.⁴⁰⁴ Posebnu pažnju treba posvetiti osiguravanju optimalnog senzora R-talasa u mirovanju i naporu, kako bi se izbegli neprikladni šokovi iz preosetljivog T-talasa. Svaki pacijent treba da ima više od jednog EKG vektora koji prolazi kroz skrining, kako bi se omogućilo alternativno programiranje ako se nađe preosetljivost.^{405.406} Podaci iz multicentričnog registra koji je uključivao 58 pacijenata sa HCM pružio je preliminarne podatke o efikasnosti i bezbednosti sistema.⁴

9.5.4. Rizik od iznenadne smrti kod dece

Implantacija ICD-a (epikardijalna ako je potrebno) indikovana je posle životno ugrožavajuće ventrikularne aritmije kod dece. Kod vrlo male dece (<8 godina), klinička stratifikacija rizika kako bi se utvrdila potreba za primarnom profilaksom sa ICD je otežana zbog nedostatka podataka. Rizik smrti ili transplantacije srca je najveći u dojenčadi ili kod bolesnika s nasleđenim metaboličkim poremećajima i malformacionim sindromima.⁴⁰⁸ Postoji generalno slaganje da su, kao kod odraslih

Preporuke za imlanciju kardioverter defibrilatora kod dece

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
ICD implantacija se preporučuje kod dece koja su preživela srčani zastoj ili iskustvo o dokumentovanoj trajnoj ventrikularnoj tahikardiji.	I	B	409, 413, 414
ICD implantaciju treba uzeti u obzir kod dece s dva ili više major pedijatrijskih faktora rizika _d posle odgovarajućeg savetovanja i kada procena doživotnog rizika od komplikacija i uticaja ICD na životni stil i psihološko zdravlje sugerira jasnu korist od ICD terapije.	IIa	C	377, 409, 414
ICD implantaciju treba uzeti u obzir kod dece sa jednim major pedijatrijskim faktorom rizika _d posle odgovarajućeg savetovanja i kada procena doživotnog rizika od komplikacija i uticaja ICD na životni stil i psihološko zdravlje sugerira jasnu korist od ICD terapije.	IIb	C	409

HCM=hipertrofična kardiomiopatija ICD = implantibilni kardioverter defibrilator; SCD= iznenadna srčana smrt, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke, ^dGlavni pedijatrijski faktori rizika: Maksimalna debljina zida leve komore ≥30mm ili Z-score ≥6, neobjašnjiva sinkopa paroksizmalna ventrikularna tahikardija (≥3 konsekvutivna ventrikularna otkucaja ≥120 BPM trajanja manjeg od 30 sekuni), porodična anamneza o SCD (jedan ili više rođaka prvog stepena sa SCD u dobi <40 godina sa ili bez dijagnoze HCM, ili SCD kod rođaka prvog stepena bilo kojih godina koji imaju potvrđenu dijagnozu HCM)

Preporuke za rutinsko praćenje			
Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Klinička procena, uključujući 12-odvodni ECG i TTE, se preporučuje svakih 12-24 meseca kod klinički stabilnih bolesnika.	I	C	68, 72, 74, 84, 85
Klinička procena, uključujući 12-odvodni ECG i TTE, se preporučuje kad god postoji promena u simptomima.	I	C	68, 72, 74, 84, 85
48-časovni ambulatorni ECG se preporučuje svakih 12–24 meseci kod klinički stabilnih bolesnika, svakih 6-12 meseci kod pacijenata u sinusnom ritmu sa dimenzijom leve pretkomore ≥ 45 mm, ili ukoliko se pacijent žali na nove palpitacije.	I	C	69–73
CMR može biti razmatrana svakih 5 godina kod klinički stabilnih pacijenata, ili svake 2–3 godine kod pacijenata sa progresivnom bolešću.	IIb	C	424
Simptomima-ograničen test fizičkim opterećenjem biće razmatran svake 2–3 godine kod klinički stabilnih pacijenata ili svake godine kod bolesnika sa progresijom simptoma.	IIa	C	425
Kardiopulmonalni test opterećenjem (kada je moguć) može biti razmatran svake 2–3 godine kod klinički stabilnih pacijenata ili svake godine kod bolesnika sa progresijom simptoma.	IIb	C	233, 426

CMR = srčana magnetna rezonanca; ECG = elektrokardiogram; TTE = transtoraksni ehokardiogram, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke.

osoba, teška LVH, nerazjašnjena sinkopa, NSVT i porodična istorija iznenadne smrti veliki faktori rizika za iznenadnu srčanu smrt.⁴⁰⁹ Definicija teške hipertrofije kod dojenčadi, dece i pre-adolescentata procenjena je korišćenjem različitih pristupa i merenja.^{410,411} *U ovim smernice konsekusom je dogovoreno da se maksimalna debljina zida leve komore ≥ 30 mm ili Z - skor ≥ 6 smatraju glavnim faktorima rizika kod dece.*⁴¹⁰ Implantaciju ICD-a treba uzeti u obzir kod dece koja imaju dva ili više major faktora rizika. U većini slučajeva dovoljan je jednodomski defibrilator koji smanjuje verovatnoću komplikacija.⁴¹² Kod pojedinih pacijenata sa jednim faktorom rizika, ICD implantacija se može razmotriti posle pažljivog razmatranja rizika i koristi za dete i porodicu.

9.6 Simptomatska bradikardija i atrioventrikularni blok

Simptomatska bradikardija uzrokovana disfunkcijom sinusnog čvora i AV blokom je relativno retka u HCM i trebala bi biti tretirana u skladu sa trenutnim smernicama ESC-a.²⁴⁹ Prisustvo AV bloka treba da poveća sumnju na određene genetske podtipove (desmin, FHL1, PRKAG2) kod mlađih bolesnika ili amiloidoze i Anderson-Fabryjeve bolesti kod starijih bolesnika (videti poglavlje 5 o dijagnozi). Nasuprot tome, neadekvatni hronotropni odgovor je prilično uobičajen (osobito u Anderson-Fabryovoj bolesti) i važan je uzrok intolerancije napora.⁴¹⁵ Ako je AV blok uzrokovan lekovima koji blokiraju AV čvor, treba prilagoditi njihovu dozu i ponovo proceniti potrebu za pejsmejerom.

Prednost pejsinga osetljivog na srčanu frekvencu za lečenje intolerancije napora je neizvesna. Rizici hroničnog RV pejsinga kod HCM u odnosu na LV sistolnu funkciju nisu poznati, ali ventrikularni ritam treba minimizirati tamo gde je to moguće ako se ne leči LVOTO. CRT-P treba uzeti u obzir kod pacijenata sa smanjenom sistolnom funkcijom (EF <50%)

9.7 Ventrikularna tahikardija

Paroksizmalna ventrikularna tahikardija (definisana kao tri ili više ventrikularnih ekstrastola brzine ≥ 120 BPM,

u trajanju <30 sekundi) je čest nalaz na holter EKG-u.^{69,70,417,418} Njegova učestalost se povećava sa godinama i korelira sa debljinom zida LV i prisustvom kasnog gadolinijumskog pojačanja na CMR.^{689,140} Paroksizmalna ventrikularna tahikardija je faktor rizika za SCD, ali obično ne zahteva antiaritmičku terapiju. Njegova pojava tokom ili neposredno posle napora je vrlo retka, ali može biti povezana sa visokim rizikom od SCD.²⁴⁶

Dokumentovana trajna monomorfna VT (≥ 30 sekundi) je retka, ali može biti mnogo češća kod bolesnika sa apikalnom LV aneurizmom.^{256,419} Isključivanje bolesti koronarnih arterija treba razmotriti kod bolesnika sa produženim ili simptomatskim epizodama i faktorima rizika za koronarnu aterosklerozu. Nema dokaza da trajna VT koja se hemodinamski toleriše, ima lošiju prognozu u odnosu na NSVT, ali je treba smatrati faktorom rizika za SCD. Bolesnike sa slabom tolerancijom VT treba razmotriti za ICD terapiju i lečenje β -blokatorima ili amidaronom, kako bi se suzbile dalje epizode. Kod bolesnika sa dokazima za fokalno poreklo, može biti razmatrana EPS i ablacija.^{420 - 422}

10. Preporuke za rutinsko praćenje

Generalno, bolesnici sa HCM zahtevaju doživotno praćenje kako bi se otkrile promene u simptomima, rizik od neželjenih događaja, LVOTO, LV funkciji i srčanom ritmu. Postoji vrlo malo longitudinalnih podataka o učestalosti promene simptoma ili srčane funkcije, ali studije preseka pokazuju da se prevalencija sistolne disfunkcije LV i pretkomorska aritmija povećavaju sa godinama života.^{222,224,225,423} Učestalost pregleda određena je ozbiljnošću bolesti, godinama života i simptomima. Klinički pregled, uključujući 12-odvodni ECG i TTE, trebao bi se sprovesti svake 1-2 godine, ili pre ako se pacijenti žale na novonastale simptome srčane insuficijencije. Preporučuje se ambulatorni EKG svake godine (ili svakih 6 meseci u prisustvu uvećanja leve pretkomore ≥ 45 mm) za otkrivanje asimptomatske atrijalne i ventrikularne aritmije, a indikovana je i kod pacijenata koji su imali sinkopu ili palpitacije.

Kada je dostupno, kardiopulmonalni test opterećenjem može pružiti objektivni dokaz za pogoršanje bolesti, ali

se treba obavljati samo svake 2 do 3 godine, osim ako dođe do promena simptoma. Malo je podataka o promenama miokardne fibroze na CMR tokom praćenja, ali, kada je to dostupno, CMR evaluacija može biti razmatrana svakih pet godina ili svake 2-3 godine kod bolesnika s progresijom bolesti.⁴²⁴

Detaljnu procenu, uključujući EKG, TTE i ambulantno praćenje EKG-a, treba sprovesti u roku od 1-3 meseca i 6-12 meseci posle invazivnih terapija redukcije septuma.

11. Reprodukcijska i kontracepcija

11.1 Uvod

Trudnoća je povezana sa mnogim fiziološkim promenama, uključujući povećanje volumena plazme i minutnog volumena za 40-50%, smanjenje sistemske vaskularne rezistencije i stanje hiperkoagulacije. Iako većina žena sa HCM-om ima nekomplikovanu trudnoću, ove fiziološke promene povezane su s apovećanim rizikom za majku i fetus, jer se opterećenje volumenom može loše tolerisati u uslovima LVOTO i dijastolne disfunkcije.

Adekvatno i pravovremeno savetovanje o kontracepciji, rizicima povezanim sa trudnoćom i riziku prenosa bolesti na fetus je važno kod svih žena sa HCM.^{427,428}

11.2 Kontracepcija i završetak trudnoće

Kada devojka s HCM-om dostigne fertilitet, trebalo bi joj savetovati da upotrebljava sigurnu i efektivnu kontracepciju, jer neplanirana trudnoća doprinosi povećanom riziku.⁴²⁷ Metode barijere (kondomi, membrane, karlični prsteni) sigurni su, ali ne efektivni kao oralni kontraceptivi, čak i kombinaciji sa spermicidima (stepen neuspeha po godini 15-30%). Niska doza oralnih kontraceptiva sa 20 µg ili 30 µg etinil-estradiola su efektivni (iako manje u adolescenata) i mogu se sigurno koristiti kod većina žena sa HCM, osim kod osoba sa povećanim tromboembolijskim rizikom (npr. žene sa srčanom insuficijencijom ili AF) izuzev žena koje uzimaju adekvatnu antikoagulantnu terapiju. Oralni kontraceptivi nisu preporučljivi kod žena koje puše i koje su starije od 35 godina ili imaju anamnezu venskog tromboembolizma. Hitna kontracepcija je sigurna za žene sa HCM.^{427,429}

Progesteronski kontraceptivi su sigurna alternativa, ali efektivnost samo progesteronskih tableta (desogestrel) zavise od komplijanse (dnevni unos sa <12 sati varijacije). Mogu se upotrebiti i druga samo progesteronska kontracepcijska sredstva, uključujući 3-mesečne injekcije s medroksiprogesteron acetatom ili kožnim progesteronskim implantatima, ali ih treba koristiti oprezno kod žena s dijastolnom ili sistolnom srčanom insuficijencijom zbog rizika retencije tečnosti. Intra-uterusni uređaji sa otpuštanjem levonorgestrela (IUD) su sigurna i efikasna alternativa. Samo progesteronske metode nisu uvek dobro tolerisane zbog neredovnog krvarenja. Može se koristiti bakarni IUD, ali je manje efikasan i povezan je sa povećanim menstrualnim krvarenjem. Antibiotička profilaksa u vreme insercije IUD-a nije potrebna. Kod žena s teškom LVOTO tokom implantacije se mogu pojaviti vazovagalne reakcije, te ih treba izvoditi u bolničkim uslovima posle konsultacije sa kardiologom.

Sterilizacija se bezbedno može postići legiranjem tuba, iako bi trebalo razmotriti rizik anestezije i inflacije abdo-

mena. Histeroskopska sterilizacija s Essure™ uređajem (Bayer) je alternativa, ali takođe može biti povezana sa vazovagalnim reakcijama.^{427,429}

Prekid trudnoće treba obaviti u bolnici nakon savetovanja a kardiologom. Dilatacija i evakuacija su obično sigurne; Budući da prostaglandin E1 ili E2 mogu smanjiti sistemska vaskularna rezistencija i povećati srčanu frekvencu, indikovano je hemodinamsko praćenje. Prostaglandin F povećava plućni arterijski pritisak i treba ga izbegavati.⁴²⁷

11.3 Lečenje steriliteta

Fertilizacija in vitro može biti povezana sa zadržavanjem tečnosti i sa arterijskim i venskim tromboembolizmom. Verovatno je bezbedna kod nisko rizičnih bolesnika sa HCM, ali je treba izbegavati kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom ili AF i kod žena s teškom hipertrofijom i restriktivnim LV punjenjem.⁴²⁷ Kada je genetska dijagnoza pre implantacije problematična (vidi odeljak 6) treba uzeti u obzir i rizik od oplodnje in vitro.

11.4 Savetovanje pre začeća

Većina žena sa HCM toleriše trudnoću dobro. Hipertrofična mala leva komora, može se u većini slučajeva prilagoditi fiziološkom povećanju volumena krvi bez preteranog porasta pritiska punjenja. Nekoliko objavljenih slučajeva smrti majke dogodio se uglavnom kod žena za koje se zna da imaju vrlo visok rizik.⁴³⁰⁻⁴³² Pogoršanje tokom trudnoće najčešće se događa kod žena koje su bile simptomatične pre trudnoće.^{431,433,434} Prevalencija srčane insuficijencije tokom trudnoće razlikuje se između studija, ali je verovatno veća kod žena koje su imale poremećaj funkcije LV pre trudnoće.^{431-433,435} Tokom trudnoće lagano se povećava gradijent pritiska izlaznog trakta leve komore, a veliki LVOT gradijenti pre trudnoće povezani su sa više komplikacija tokom trudnoće.^{430-432,434,436} Žene sa aritmijom pre trudnoće imaju veću verovatnoću da će ih imati i u trudnoći,^{430,436} ali trudnoća sama po sebi ne čini se da značajno povećava rizik od aritmije.^{430,432,433,436}

Idealno, procenu rizika treba obaviti pre začeća, koristeći modifikovane klasifikacije Svetske zdravstvene organizacije (WHO).⁴²⁷ Većina HCM pacijenata su WHO klasa II ili III (tabela 8).⁴²⁷ Opravdanje za savet protiv trudnoće (WHO klasa IV) prisutno je u malom broju žena sa značajnom disfunkcijom LV ili ozbiljnom simptomatskom LVOTO. Trudnoća može biti moguća nakon redukcije LVO-TO-a.

Ekokardiografski pregled treba uraditi radi procene ventrikularne funkcije, mitralne regurgitacije i LVOTO. Test fizičkim opterećenjem (poželjno pre trudnoće ili kod asimptomatičnih trudnica, do 80% predviđene maksimalne srčane frekvence) važan je alat za procenu funkcionalne sposobnosti, srčane frekvence i aritmija.^{427,437} Plan za upotrebu lekova i praćenje tokom trudnoće treba biti napravljen i prodiskutovan sa pacijentom i njenim partnerom pre začeća.⁴²⁷ Genetsko savetovanje se preporučuje kod svih žena s HCM (vidi odeljak 6).

11.5 Upravljanje trudnoćom i porođajem

Žene u WHO klasi II treba procenjivati u svakom trimestru. Žene u WHO klasi III treba pratiti mesečno ili dvomesečno, u specijalizovanim centrima, od strane multidisciplinarnog tima.⁴²⁷ Fokus bi trebao biti na simptomatskom statusu, opstrukciji LV protoka, aritmijama i ventrikularnoj funkciji. Ehokardiografiju treba obaviti svakog trimestra ili kada se pojave novi simptomi.

Preporuke za upotrebu lekova tokom trudnoće i dojenja sažete su u Web Tabeli 6.⁴²⁷ Kada je lek prepisan, potrebno je razmotriti moguć štetni uticaj na fetus. Međutim, i lekar i pacijent bi trebali shvatiti da isključivanje leka majci može ozbiljno ugroziti njeno zdravlje, a time i fetus (npr. lečenje ozbiljnih ventrikularnih aritmija i antiokoagulantne terapije za AF). *Na kraju bi trebali da prevagnu interesi majke.*

B-blokatore treba nastaviti ako su se već koristili prije trudnoće (iako se preporučuje ponovna procena potrebe za njihovom upotrebom, a nuspojave kao što su retardacija rasta, neonatalna bradikardija ili hipoglikemija obično nisu teške i lako se mogu lečiti. B-blokatore treba započeti kada se pojave novi simptomi.^{427,434} Metoprolol je najčešće korišćen; Atenolol nije savetovan jer je povezan sa još većim usporjenjem rasta. *Kad god su prepisani β-blokatori, preporučuje se praćenje rasta fetusa i stanja novorođenčeta.*

FDA je klasificirala verapamil i diltiazem kao klasu C, što znači da njihove potencijalne koristi mogu opravdati njihovu upotrebu kod trudnica uprkos potencijalnim rizicima. *Disopiramid treba koristiti samo kada potencijalne koristi prevazilaze rizike, jer mogu uzrokovati kontrakciju maternice.*⁴³⁸

Amiodaron bi trebali koristiti samo kada je apsolutno neophodan, zbog rizika od toksičnog dejstva na štitastu žlezdu fetusa, retardaciju rasta i neurološke nuspojave.^{427,439,440}

Slabo tolerisana AF može se bezbedno konvertovati tokom trudnoće. Budući da je opisano nekoliko slučajeva smrti fetusa neposredno posle električne kardioverzije, taj postupak treba sprovoditi uz dostupne uređaje za srčani monitoring i hitan carski rez.⁴⁴¹ Terapijska antiokoagulacija sa heparinom male molekularne težine i praćenje nivoa antifaktora Xa (maksimalne vrednosti

anti- Xa faktora 0,8-1,2 U / mL 4-6 sati posle doze) u prvom tromesečju i od 36. nedelje nadalje - ili VKAs u drugom i trećem tromesečju - preporučuju se za paroksizmalnu ili perzistentnu AF.⁴²⁷ Novi oralni antiokoagulansi (Npr. dabigatran, rivaroxaban) se ne preporučuju zbog dokazane toksičnosti kod životinja i nedovoljnih podataka kod ljudi. Kada je indikovano, pejsmejker ili ICD implantacija će biti izvedena tokom trudnoće, ako je moguće vođena ehokardiografijom.

Multidisciplinarni tim bi trebao na kraju drugog tromesečja da napraviti plan porođaja. Planirani vaginalni porođaj je generalno poželjan, iako se asimptomatske žene sa blagim oblikom bolesti mogu poroditi spontano. Carski rez se uglavnom izvodi zbog obstetrijskih indikacija, ali ga treba uzeti u obzir kod bolesnika sa teškom LVOTO-om, prevremenim porođajem ukoliko su na OAC-u ili imaju tešku srčanu isuficijenciju. Epiduralna i spinalna anestezija su korisne za smanjenje bola i stresa, ali moraju biti primenjeni pažljivo kako bi se izbegla vazodilatacija i hipotenzija, osobito kada je LVOTO ozbiljna. Spinalnu anesteziju bi trebalo izbegavati.^{427,442} Tokom porođaja, treba paziti na praćenje brzine srčane frekvence i ritma kod bolesnika s visokim rizikom za razvoj aritmija.⁴³⁴ Oksitocin treba dati samo kao sporu infuziju, kako bi se izbegla hipotenzija i tahikardija. Zbog povećanog rizika od plućnog edema zbog premeštanja tečnosti nakon porođaja, kliničko posmatranje treba nastaviti tokom 24-48 sati.⁴²⁷ Nema potrebe deaktivirati ICD tokom vaginalnog porođaja.

12. Posebna pitanja

12.1 Dijagnoza hipertrofične kardiomiopatije kod sportista

Fiziološka adaptacija na redovne intenzivne fizičke treninge povezana je sa EKG manifestacijama koje odražavaju povećani tonus vagusa, povećanu veličinu srčane komore i povećanje debljine zida i mase LV.⁴⁴³ Sposobnost puzdane diferencijacije između HCM i ovog normalnog efekta treninga je važna, jer netačna dijagnoza ima dalekosežne implikacije za pojedinačne sportiste i njihove porodice, kao i za sportske organizacije i društvo u celini. Opisano je nekoliko kliničkih znakova koji razlikuju fizio-

Tabela 8. Modifikovana WHO klasifikacija materinskog kardiovaskularnog rizika: principi i primena

Klasa rizika	Rizik od trudnoće	Primena kod HCM
I	Nema prepoznatljivog povećanog rizika za materinski mortalitet i nema/blagi rizik za morbiditet	-
II	Malo povećan rizik za materinski mortalitet ili umereno povećan rizik za morbiditet	Većina žena sa HCM: Blaga do umerena LVOTO; asimptomatične žene sa ili bez medikamentne terapije, dobro kontrolisane aritmije, normalna sistolna LV funkcija ili blaga LV disfunkcija
III	Značajno povećan rizik za materinski mortalitet ili teži morbiditet	Teška LVOTO, simptomi ili aritmije uprkos optimalnom medikamentnom lečenju, umerena sistolna LV disfunkcija
IV	Ekstremno povećan rizik za materinski mortalitet ili težak morbiditet ; trudnoća je kontraindikovana	Teška sistolna LV disfunkcija, teška simptomatska LVOTO

HCM = hipertrofična kardiomiopatija; LV = leva komora; LVOTO = opstrukcija izlaznog trakta leve komore; WHO =Svetska zdravstvena organizacija.

Preporuke o reproduktivnim pitanjima kod žena sa hipertrofičnom kardiomiopatijom

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Procena rizika i savetovanje pre trudnoće je indikovano kod svih žena.	I	C	427,428
Savetovanje o sigurnoj i efektivnoj kontracepciji je indikovano kod svih žena u reproduktivnom dobu.	I	C	427,429
Savetovanje o riziku prenošenja bolesti se preporučuje za sve žene i muškarce pre kontracepcije.	I	C	427
β-Blokatori (poželjno metoprolol) će biti nastavljani kod žena koje su ga uzimale pre trudnoće.	IIa	C	427,434
β-Blokatori (poželjno metoprolol) će biti započet kod žena kod kojih su nastali simptomi tokom trudnoće.	I	C	427,434
Bilo kada da su prepisani β-blokatori, preporučuje se praćenje rasta fetusa i stanje neonatusa.	I	C	427,434
Planiran (indukovan) vaginalni porođaj se preporučuje kao prvi izbor kod većine pacijenata.	I	C	427
Terapeutska antikoagulacija sa LMWH ili vitamin K antagonistima zavisno od stadijuma trudnoće ^d je preporučena za pretkomorsku fibrilaciju.	I	C	427
Kardioverzija će biti razmatran za perzistentnu pretkomorsku fibrilaciju	IIa	C	441

LMWH = nisko molekularni heparin, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke, ^dVideti tekst za detalje

lošku od patološke hipertrofije,^{444,445} ali se mogu pojaviti nedoumice kod osoba s graničnom ili blagom LVH.⁴⁴⁶ U nedostatku potvrđenog "zlatnog standarda" dijagnoza HCM-a kod sportista zahteva integraciju brojnih različitih parametara različite osjetljivosti i specifičnosti. Web Tablica 7 rezimira odlike koje pomažu u razlikovanju između HCM i fiziološke LV hipertrofije uzrokovane fizičkim trenin- gom, a koje najbolje podržavaju objavljeni podaci.^{59,445-460}

12.2 Hipertenzija

U kliničkoj praksi, može biti izazov napraviti diferencijalnu dijagnozu između hipertenzivne bolesti srca sa jedne strane i HCM povezane sa sistemskom hipertenzijom s druge strane. Regresija LVH sa lečenjem hipertenzije ukazuje protiv dijagnoze HCM, ali obrnuto nije obavezno istinito.⁴⁶¹⁻⁴⁶⁶ Klinički nalazi koji ukazuju na dijagnozu HCM kod bolesnika sa hipertenzijom sažeti su u tabeli 9.

12.2.1 Imidžing

Uvećana masa LV, određena ehokardiografijom, prisutna je u > 30% bolesnika s hipertenzijom.⁴⁶⁷ Na stupanj

hipertrofije utiču etnička pripadnost, neurohumoralni faktori i genetske varijante.⁴⁶⁸⁻⁴⁷⁰ Uopšteno, najveća debljina zida LV je veća kod bolesnika s nedvosmislenom HCM, ali postoje preklapanja između dva stanja.⁴⁷¹⁻⁴⁷³ Većina bolesnika s hipertenzivnom LVH ima maksimalnu debljinu interventrikularnog septuma <15 mm,⁴⁷⁴⁻⁴⁷⁷ ali kod crnaca (naročito u prisustvu hronične bolesti bubrega) maksimalna debljina interventrikularnog septuma može biti između 15 i 20 mm.⁴⁷⁸ Kasno gadolinijumsko pojačanje u medijalnim delovima miokardu i epikardu viđa se u i hipertenziji i HCM-u,¹³⁶ ali ima tendenciju da se nalazi u segmentu s najvećom debljinom zida i na RV tačkama pripoja kod HCM.¹³⁶ Slično tome, dok su dijastolne abnormalnosti i LA dilatacija vidljive u HCM i hipertenziji, teška dijastolna disfunkcija je tipična za HCM. Doppler prikaz miokarda i strain mogu pomoći u razlikovanju ova dva entiteta.^{479,480} LVOTO u miru i izazvana fizičkim opterećenjem može se videti i u hipertenziji i ne predstavlja dijagnostički kriterijum.^{481,482}

12.2.2 Elektrokardiogram

Na 12-odvodnom EKG-u, LVH po voltažnim kriterijumima se vidi u 10-20% hipertenzivnih bolesnika sa LVH,

Tabela 9. Klinički nalazi koji pomažu u diferencijalnoj dijagnozi hipertenzivne srčane bolesti i hipertrofične kardiomiopatije

Klinički nalazi koji favorizuju samo hipertenziju
Normalan 12 odvodni ECG ili izolovana povećana voltaža bez poremećaja repolarizacije
Regresija LVH tokom 6–12 meseci sa striktnom kontrolom sistolnog krvnog pritiska (<130 mm Hg) ⁴⁶⁶
Klinički nalazi koji favorizuju hipertrofičnu kardiomiopatiju
Familijarna anamneza o HCM
Hipertrofija desne komore
Kasno gadolinijumsko pojačanje na RV pripojnim tačkama ili lokalizovano na segmentima maksimalne debljine LV na CMR
Maximalna LV debljina zida ≥15 mm (belci); ≥20 mm (crnci)
Teška dijastolna disfunkcija
Izraženi poremećaji repolarizacije, bolest sprovođenja ili Q-talasi na 12 odvodnom ECG

ECG = elektrokardiogram; CMR = srčana magnetna rezonanca; HCM = hipertrofična kardiomiopatija; LV = leva komora; LVH = hipertrofija leve komore; RV = desna komora.

ali (barem kod belaca) ali nisu uobičajeni izraženi poremećaji repolarizacije i sprovođenja kao i patološki Q-talasi.^{68,467,483,484} Pretkomorska fibrilacija je uobičajena u oba stanja, i nalazi se približno kod trećine pacijenata. Prevrnjeni ventrikularni kompleksi i NSVT su utvrđeni do 30% pacijenata sa hipertenzijom komplikovanom LVH.⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁷

12.3 Izolova hipertrofija bazalnog septuma (sigmoidni septum) kod starijih osoba

Neke starije osobe imaju blagu hipertrofiju bazalnog septuma (ponekad se naziva sigmoidni septum ili ispupčenje septuma) koja je povezana sa povećanom angula-

cijom između aorte i šupljine LV. Mnogi imaju anamnezu o hipertenziji, a neki imaju kalcifikaciju mitralnog anulusa. Ograničeni podaci upućuju na to da pojedinci sa ovim nalazom ventrikularnog remodelovanja imaju manju verovatnoću da imaju familijarnu bolest ili mutaciju u genomu proteina sarkomera.⁴⁸⁸ *Važno je, zbog provokativnog LVOTO-a, da neki bolesnici s bazalnom hipertrofijom septuma koji imaju simptome na napor moraju biti procenjeni korišćenjem fiziološke provokacije i stres ehokardiografije na isti način kao i bolesnici s nedvosmislenom HCM.*^{489,490} Saveti o skriningu porodice u ovoj grupi je izazovno, ali se treba rukovoditi posledicama za članove porodice i pristvom suspektnih simptoma kod rodbine.

Tabela 10. Opšta razmatranja o stilu života kod pacijenata sa hipertrofičnom kardiomiopatijom

Tema	Opšte preporuke
Fizičko opterećenje	• Pacijenti sa HCM treba da izbegavaju takmičarske sportske aktivnosti, ali treba održavati zdrav stil života. Savetovanje o rekreativnim aktivnostima treba prilagoditi simptomima i riziku od komplikacija povezanih sa bolešću uključujući iznenadnu srčanu smrt
Dijeta, alkohol i telesna težina	• Pacijente treba podsticati da održavaju zdrav indeks telesne mase. Veliki obroci mogu precipitirati bol u grudima, prvenstveno kod pacijenata sa LVOTO. Manji češći obroci mogu biti od koristi. Izbegavati dehidraciju i neumerenost u alkoholu, prvenstveno kod pacijenata sa LVOTO. Opstipacija je česta nus-pojava verapamila / disopiramida i mora biti lečena djetom ili ako je neophodno lakim sredstvom za čišćenje
Pušenje	• Nema podataka o intereakciji pušenja duvana i HCM, ali bolesnicima treba pružiti opšte savete o zdravstvenim rizicima povezanim sa pušenjem i ako je to moguće, informacije o prestanku pušenja
Seksualna aktivnost	• Pacijentima bi trebalo dati priliku da razgovaraju o njihovoj zabrinutosti u vezi seksualne aktivnosti. Anksioznost i depresija posle postavljanja dijagnoze su česti i neki pacijenti mogu osećati krivicu ili strah zbog njihove genetske dijagnoze i riziku prenosa na potomstvo. Pacijenti treba da budu savetovani o potencijalnim efektima njihovih lekova na seksualnu aktivnost. Generalno, pacijenti treba da izbegavaju PDE5 inhibitore, prvenstveno ako imaju LVOTO
Lekovi	• Pacijentima treba pružiti informacije o njihovim lekovima, uključujući potencijalne nuspojave i interakcije sa prepisanim lekovima, lekovima koji se dobijaju bez recepta, i drugim dodatnim terapijama. Kada je to moguće, kod bolesnika treba izbegavati periferne vazodilatatore, osobito kada imaju LVOTO
Vakcinacija	• U odsustvu kontraindikacija, simptomatičnim bolesnicima biće savetovana godišnja vakcinacija protiv gripa
Vožnja	• Većina bolesnika treba da imaju pravo na običnu dozvolu za vožnju i mogu nastaviti vožnju, osim ako imaju simptome koji ih mogu onesposobiti za vožnju. Saveti za vozačku dozvolu za teška vozila ili vozila koja prevoze putnike moraju biti u skladu s lokalnim propisima. Za dalje savete o vožnji sa ICD pogledajte EHRA smernice ⁵⁰⁴ i lokalna pravila
Zanimanje	• Većina ljudi sa HCM-om može da nastavi svoj normalni posao. Sposobnost za teške fizičke poslove koja uključuju naporne aktivnosti treba razmotriti sa odgovarajućim stručnjacima. Za neka zanimanja kao što su piloti, vojne i hitne službe, postoje stroge smernice o kvalifikacijama. Socijalne i finansijske implikacije dijagnoze HCM-a treba da budu uključene u razmatranja kod rodbine prije kliničkog ili genetskog pregleda
Odmor i putno osiguranje	• Većina asimptomatičnih i blago simptomatičnih pacijenata može leteti bezbedno. Za dalje savete pogledajte <i>Sposobnost za letenje za putnike sa kardiovaskularnim bolestima</i> ⁵⁰⁵ Osiguravajuće kompanije mogu naplatiti više za putno osiguranje. U nekim zemljama, organizacije za podršku pacijentima mogu pružiti dalje informacije za dobijanje prihvatljivog osiguranja.
Životno osiguranje	• Dijagnoza HCM izaziva poteškoće kod dobijanja životnog osiguranja i hipoteka. Obaveštenja o pravilima aplikacije u različitim zemljama biće obezbeđena pacijentu prema dijagnozi
Trudnoća i Porođaj	• Videti reprodukciju i kontracepciju (poglavlje 11)
Edukacija/školoavanje	• Učitelji i ostali staratelji treba da dobiju savete i pisane informacije vezane za negu dece sa HCM-om • U nedostatku simptoma i faktora rizika, deci treba dopustiti da obavljaju nisku ili umerenu aerobnu telesnu aktivnost u skladu sa savetom svog kardiologa • Pružiti podršku deci sa poteškoćama u učenju i posebnim potrebama

ICD = implantibilni kardioverter defibrilator; EHRA = European Heart Rhythm Association; HCM = hipertrofična kardiomiopatija; LVOTO = opstrukcija izlaznog trakta leve komore; PDE5 = fosfodiesteraza 5.

12.4 Dijagnoza i lečenje valvularne bolesti kod pacijenata sa hipertrofičnom kardiomiopatijom

12.4.1 Bolest aortnog zalistka

U odsustvu porodične anamneze o HCM ili poznate istorije HCM pre razvoja značajne bolesti aortnog zalistka, diferencijalna dijagnoza između, s jedne strane, valvularne stenozе aorte sa teškom LVH i s druge strane, HCM povezane sa degenerativnom bolesti aortnog zalistka, može biti izazov, osobito kod starijih osoba sa hipertenzijom. Generalno, nalaz i težina remodelovanja LV u aortnoj stenozu slabo korelira sa težinom suženja zalistka. Između 20% i 30% imaju nalaz asimetričnog zadebljanja zida, iako je težina hipertrofije obično relativno blaga (debljina zida ≤ 15 mm).^{491,492} Debljina zida leve komore ≥ 15 mm zabeležena je kod starijih hipertenzivnih bolesnika u malim kohortama, koji su ispitivani primenom CMR.⁴⁵⁰ Sistolno pomeranje unapred (SAM) i dinamična LVOTO opisana je i kod bolesnika s aortnom stenozom što komplikuje precizno merenje gradijenta preko valvule. Lečenje aortne stenozе treba biti u skladu sa trenutnim smernicama ESC-a.⁴⁹³ Kod bolesnika s aortnom stenozom kod kojih dinamička opstrukcija nije prikazana pre operacije, septalna mioktomija je kontroverzna i nije preporučljiva za rutinsko korišćenje.⁴⁹⁴

Do jedne trećine bolesnika s HCM-om ima blagu AR, verovatno uzrokovanu subaortnom opstrukcijom i protokom velike brzine u LV izlaznom traktu.^{495,496} Umerena do teška AR mnogo je manje česta i obično je uzrokovana primarnom bolesti⁴⁹⁷ aortnih listića, aortnog korena ili infektivnog endokarditisa⁴⁹⁷; kada je prisutna kod bolesnika s LVOTO, treba isključiti mehanizam koji nije povezan sa SAM-om, kao što je subaortna membrana. Aortna regurgitacija se može javiti i nakon septalne mioktomije, osobito kod dece i mladih odraslih osoba.^{498,499} Težinu AR treba proceniti u skladu s ESC smernicama ocenjivanjem anatomije zalistaka, veličine korena aorte i ascendentne aorte, i ostalih kvalitativnih, semikvantitativnih i kvantitativnih parametara. Veličina LV šupljine je nepouzdan marker ozbiljnosti AR u HCM.

12.4.2 Bolest mitralnog zalistka

Poremećaji mitralnog zalistka zbog LVOTO opisani su u odeljku 9.1.3. Procena strukturnih abnormalnosti mitralnog zalistka može biti izazov u prisustvu LVOTO koji sam po sebi uzrokuje mitralnu regurgitaciju. Uobičajeni integrativni pristup procene mitralne regurgitacije, kao što je preporučeno u ESC / European Association for Cardio Thoracic Surgery (EACTS) smernicama za rukovođenje valvularnim bolestima srca⁴⁹³ imaju neka ograničenja u HCM jer je LV šupljina često mala, čak i u prisustvu teške mitralne regurgitacije, a konvencionalni kvantitativni i semikvantitativni Doppler parametri nisu validni kod bolesnika sa LVOTO. Generalno, pomažu kvalitativne mere anatomije valvule, kontinuirani i kolor Doppler, u kombinaciji sa veličinom leve pretkomore i procenom plućnog arterijskog pritiska. U odabranim slučajevima, TOE može biti od pomoći u definisanju mehanizma i ozbiljnosti regurgitacije mitralnog zalistka.

12.4.3 Profilaksa endokarditisa

Infektivni endokarditis u HCM je praktično ograničen na bolesnike sa opstrukcijom izlaznog trakta LV, prvenstveno kod onih sa dilatiranom LA.⁵⁰¹ Učestalost endokarditisa kod bolesnika sa LVOTO bila je 3,8 na 1000 osoba po godini, a verovatnoća endokarditisa tokom 10 godina praćenja je bila 4,3% u velikoj kohortskoj studiji.⁵⁰¹ Endokardijalne lezije najčešće se javljaju na zadebljanom prednjem mitralnom listiću ili susednoj površini proksimalnog ventrikularnog septuma.^{497,502} Kao u bolesnika sa bolestima valvula, treba postići dobru oralnu higijenu, ali se rutinska profilaksa antibiotika ne preporučuje kod bolesnika sa gradijentima LV izlaznog trakta.⁵⁰³ Antibiotiku profilaksu treba razmotriti za procedure visokog rizika kod bolesnika sa veštačkim srčanim zaliscima ili veštačkim materijalom koji se koristi za rekonstrukciju zalistaka, prethodni endokarditis ili kongenitalnu bolest srca, prema ESC / EACTS smernicama o upravljanju valvularnim bolestima srca.^{493,503}

13. Živeti sa kardiomiopatijom: savet pacijentima

Većina ljudi s HCM-om vode normalne i produktivne živote, ali mali broj osoba ima značajne simptome i postoji rizik od komplikacija vezanih za bolest. Bez obzira na ozbiljnost njihove bolesti, važno je da pojedinci dobiju podršku i tačne savete od porodičnih lekara i drugih zdravstvenih profesionalaca koji će ih ohrabriti da sami razumeju bolest i njome upravljaju. Tabela 10 sažima neke od ključnih pitanja koja bi trebalo raspraviti sa pacijentima, rodbinom i starateljima. Kada je svrsishodno (npr. Pri razmatranju trudnoće), bolesnike treba uputiti na druge specijalističke službe.

14. Dodatak

ESC Nacionalna udruženja kardiologa aktivno uključena u process recenzije 2014. ESC Preporuke za dijagnozu i lečenje hipertrofične kardiomiopatije. Austria: Austrian Society of Cardiology, Matthias Frick; Azerbaijan: Azerbaijan Society of Cardiology, Farid Aliyev; Belarus: Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Svetlana Komissarova; Belgium: Belgian Society of Cardiology, Georges Mairesse; Bosnia and Herzegovina: Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina, Elnur Smajić; Bulgaria: Bulgarian Society of Cardiology, Vasil Velchev; Cyprus: Cyprus Society of Cardiology, Loizos Antoniadis; Czech Republic: Czech Society of Cardiology, Ales Linhart; Denmark: Danish Society of Cardiology, Henning Bundgaard; Finland: Finnish Cardiac Society, Tiina Helio; France: French Society of Cardiology, Antoine Leenhardt; Germany: German Cardiac Society, Hugo A. Katus; Greece: Hellenic Cardiological Society, George Efthymiadis; Hungary: Hungarian Society of Cardiology, Robert Sepp; Iceland: Icelandic Society of Cardiology, Gunnar Thor Gunnarsson; Israel: Israel Heart Society, Shemy Carasso; Kyrgyzstan: Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; Latvia: Latvian Society of Cardiology, Ginta Kamzola; Lebanon: Lebanese Society of Cardiology, Hady Skouri; Libya: Libyan Cardiac Society, Ghada Eldirsi; Lithuania:

Lithuanian Society of Cardiology, Ausra Kavoliuniene; Malta: Maltese Cardiac Society, Tiziana Felice; Netherlands: Netherlands Society of Cardiology, Michelle Michels; Norway: Norwegian Society of Cardiology, Kristina Hermann Haugaa; Poland: Polish Cardiac Society, Radosław Lenarczyk; Portugal: Portuguese Society of Cardiology, Dulce Brito; Romania: Romanian Society of Cardiology, Eduard Apetrei; Russia: Russian Society of Cardiology, Leo Bokheria; Serbia: Cardiology Society of Serbia, Dragan Lovic; Slovakia: Slovak Society of Cardiology, Robert Hatala; Spain: Spanish Society of Cardiology, Pablo Garcia Pavia; Sweden: Swedish Society of Cardiology, Maria Eriksson; Switzerland: Swiss Society of Cardiology, Stephanie Noble; The Former Yugoslav Republic of Macedonia: Macedonian FYR Society of Cardiology, Elizabeta Srbinovska; Turkey: Turkish Society of Cardiology, Murat Ozdemir; Ukraine: Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay; United Kingdom: British Cardiovascular Society, Neha Sekhri.

CME tekst 2014 ESC Preporuke za dijagnozu i lečenje hipertrofične kardiomiopatije je akreditovan od strane Evropskog borda za akreditaciju (EBAC). EBAC deluje prema standardima za kvalitet Evropskog saveta za akreditaciju kontinuirane medicinske edukacije (EACCME), koja je institucija Evropske Unije medicinskih stručnjaka (UEMS). U skladu sa EBAC/EACCME, svi autori koji su učestvovali u ovom programu su otkrili eventualne sukobe interesa koje su mogle uzrokovati pristrasnost u članku. Organizacioni komitet je odgovoran za obezbeđenje svih potencijalnih konflikta interesa relevantnih za program pre CME aktivnosti. CME pitanja u vezi ovog članka su dostupna na : [European Heart Journal](http://www.oxforde-learning.com/eurheartj) <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> i [European Society of Cardiology](http://www.escardio.org/guidelines) <http://www.escardio.org/guidelines>

Reference

- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kuhl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Panikvar S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270–276.
- Spoladore R, Maron MS, D'Amato R, Camici PG, Olivetto I. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. *Eur Heart J* 2012;33:1724–1733.
- Hada Y, Sakamoto T, Amano K, Yamaguchi T, Takenaka K, Takahashi H, Takikawa R, Hasegawa I, Takahashi T, Suzuki J. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening. *Am J Cardiol* 1987;59:183–184.
- Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ III. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975–1984. *Circulation* 1989;80:564–572.
- 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;92:785–789.
- Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998;339:364–369.
- 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;33:1590–1595.
- Nistri S, Thiene G, Basso C, Corrado D, Vitolo A, Maron BJ. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in a young male military population. *Am J Cardiol* 2003; 91:1021–1023, A8.
- Zou Y, Song L, Wang Z, Ma A, Liu T, Gu H, Lu S, Wu P, Zhang Y, Shen L, Cai Y, Zhen Y, Liu Y, Hui R. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *Am J Med* 2004;116:14–18.
- Maron BJ, Spirito P, Roman MJ, Paranicas M, Okin PM, Best LG, Lee ET, Devereux RB. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population-based sample of American Indians aged 51 to 77 years (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2004;93:1510–1514.
- Maro EE, Janabi M, Kaushik R. Clinical and echocardiographic study of hypertrophic cardiomyopathy in Tanzania. *Trop Doct* 2006;36:225–227.
- Ng CT, Chee TS, Ling LF, Lee YP, Ching CK, Chua TS, Cheok C, Ong HY. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy on an electrocardiogram-based pre-participation screening programme in a young male South-East Asian population: results from the Singapore Armed Forces Electrocardiogram and Echocardiogram screening protocol. *Europace* 2011; 13:883–888.
- Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, Lurie PR, McCoy KL, McDonald MA, Messere JE, Colan SD. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med* 2003;348: 1647–1655.
- Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M, Davis AM, Chow CW, Weintraub RG. Clinical features and outcomes of childhood hypertrophic cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation* 2005;112:1332–1338.
- Van Driest SL, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ. Yield of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2005;80:739–744.
- Morita H, Rehm HL, Menesses A, McDonough B, Roberts AE, Kucherlapati R, Towbin JA, Seidman JG, Seidman CE. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med* 2008;358:1899–1908.
- Brito D, Miltenberger-Miltenyi G, Vale PS, Silva D, Diogo AN, Madeira H. Sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy: genetic profile in a Portuguese population. *Rev Port Cardiol* 2012;31:577–587.
- Kassem HS, Azer RS, Saber-Ayad M, Moharem-Elgamal S, Magdy G, Elguindy A, Cecchi F, Olivetto I, Yacoub MH. Early results of sarcomeric gene screening from the Egyptian National BA-HCM Program. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6: 65–80.
- Lopes LR, Zekavati A, Syrris P, Hubank M, Giambartolomei C, Dalageorgou C, Jenkins S, McKenna W, Plagnol V, Elliott PM. Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing. *J Med Genet* 2013;50: 228–239.
- Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2011;364:1643–1656.
- Coats CJ, Elliott PM. Genetic biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy. *Biomark Med* 2013;7:505–516.
- Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD, Gertz MA, Dispenziera A, Oh JK, Bellavia D, Tajik AJ, Grogan M. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:155–164.
- Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, Biagini E, Lorenzini M, Grigioni F, Leone O, Cappelli F, Palladini G, Rimessi P, Ferlini A, Arpesella G, Pinna AD, Merlini G, Perlini S. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J* 2013;34:520–528.
- Olivetto I, Girolami F, Ackerman MJ, Nistri S, Bos JM, Zachara E, Ommen SR, Theis JL, Vaubel RA, Re F, Armentano C, Poggesi C, Torricelli F, Cecchi F. Myofibrillar protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2008;83:630–638.
- Olivetto I, Girolami F, Sciacca R, Ackerman MJ, Sotgia B, Bos JM, Nistri S, Sgalambro A, Grifoni C, Torricelli F, Camici PG, Cecchi F. Microvascular function is selectively impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and sarcomere myofibrillar gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:839–848.
- Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, Suk HJ, Anan R, O'Donoghue A, Spirito P, Matsumori A, Moravec CS, Seidman JG. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995;332: 1058–1064.

27. Pasquale F, Syrris P, Kaski JP, Mogensen J, McKenna WJ, Elliott P. Long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in the cardiac troponin T gene. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:10–17.
28. Moolman JC, Corfield VA, Posen B, Ngumbela K, Seidman C, Brink PA, Watkins H. Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:549–555.
29. Anan R, Shono H, Kisanuki A, Arima S, Nakao S, Tanaka H. Patients with familial hypertrophic cardiomyopathy caused by a Phe110Ile missense mutation in the cardiac troponin T gene have variable cardiac morphologies and a favorable prognosis. *Circulation* 1998;98:391–397.
30. Torricelli F, Girolami F, Olivotto I, Passerini I, Frusconi S, Vargiu D, Richard P, Cecchi F. Prevalence and clinical profile of troponin T mutations among patients with hypertrophic cardiomyopathy in tuscany. *Am J Cardiol* 2003;92:1358–1362.
31. Nakajima-Taniguchi C, Matsui H, Fujio Y, Nagata S, Kishimoto T, Yamauchi-Takahara K. Novel missense mutation in cardiac troponin T gene found in Japanese patient with hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:839–843.
32. Lopes LR, Rahman MS, Elliott PM. A systematic review and meta-analysis of genotype-phenotype associations in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations. *Heart* 2013;99:1800–1811.
33. Ingles J, Doolan A, Chiu C, Seidman J, Seidman C, Semsarian C. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet* 2005;42:pe59.
34. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, Benaiche A, Isnard R, Dubourg O, Burbani M, Gueffet JP, Millaire A, Desnos M, Schwartz K, Hainque B, Komajda M. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003;107:2227–2232.
35. Girolami F, Ho CY, Semsarian C, Baldi M, Will ML, Baldini K, Torricelli F, Yeates L, Cecchi F, Ackerman MJ, Olivotto I. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1444–1453.
36. Elliott P, Baker R, Pasquale F, Quarta G, Ebrahim H, Mehta AB, Hughes DA. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. *Heart* 2011;97:1957–1960.
37. Murphy RT, Mogensen J, McGarry K, Bahl A, Evans A, Osman E, Syrris P, Gorman G, Farrell M, Holton JL, Hanna MG, Hughes S, Elliott PM, MacRae CA, McKenna WJ. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome: natural history. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:922–930.
38. Charron P, Villard E, Sebillon P, Laforet P, Maisonobe T, Duboscq-Bidou L, Romero N, Drouin-Garraud V, Frebourg T, Richard P, Eymard B, Komajda M. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey. *Heart* 2004;90:842–846.
39. Limongelli G, Masarone D, D'Alessandro R, Elliott PM. Mitochondrial diseases and the heart: an overview of molecular basis, diagnosis, treatment and clinical course. *Future Cardiol* 2012;8:71–88.
40. Filla A, De Michele G, Cavalcanti F, Pianese L, Monticelli A, Campanella G, Coccozza S. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet* 1996;59:554–560.
41. Lagedrost SJ, Sutton MS, Cohen MS, Satou GM, Kaufman BD, Perlman SL, Rummey C, Meier T, Lynch DR. Idebeneone in Friedreich ataxia cardiomyopathy results from a 6-month phase III study (IONIA). *Am Heart J* 2011;161: 639–645.
42. Limongelli G, D'Alessandro R, Maddaloni V, Rea A, Sarkozy A, McKenna WJ. Skeletal muscle involvement in cardiomyopathies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2013; 14:837–861.
43. Friedrich FW, Wilding BR, Reichsmann S, Crocini C, Lang P, Charron P, Muller OJ, McGrath MJ, Vollert I, Hansen A, Linke WA, Hengstenberg C, Bonne G, Morner S, Wichter T, Madeira H, Arbustini E, Eschenhagen T, Mitchell CA, Isnard R, Carrier L. Evidence for FHL 1 as a novel disease gene for isolated hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet* 2012;21:3237–3254.
44. Olive M, Goldfarb L, Moreno D, Laforet E, Dagvadorj A, Sambuughin N, Martinez-Matos JA, Martinez F, Alio J, Farrero E, Vicart P, Ferrer I. Desmin-related myopathy: clinical, electrophysiological, radiological, neuropathological and genetic studies. *J Neurol Sci* 2004;219:125–137.
45. Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, Towbin JA, Connuck DM, Messere JE, Lipshultz SE. Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J* 2012;164:442–448.
46. Limongelli G, Pacileo G, Marino B, Digilio MC, Sarkozy A, Elliott P, Versacci P, Calabro P, De Zorzi A, Di Salvo G, Syrris P, Patton M, McKenna WJ, Dallapiccola B, Calabro R. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am J Cardiol* 2007;100: 736–741.
47. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3:13.
48. Lin AE, Grossfeld PD, Hamilton RM, Smoot L, Gripp KW, Proud V, Weksberg R, Wheeler P, Picker J, Irons M, Zackai E, Marino B, Scott CI Jr., Nicholson L. Further delineation of cardiac abnormalities in Costello syndrome. *Am J Med Genet* 2002;111:115–129.
49. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005; 112:2047–2060.
50. Hiramitsu S, Morimoto S, Kato S, Uemura A, Kubo N, Kimura K, Sugiura A, Itoh T, Hishida H. Transient ventricular wall thickening in acute myocarditis: a serial echocardiographic and histopathologic study. *Jpn Circ J* 2001;65:863–866.
51. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy JP, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1475–1487.
52. Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, Roth-Kleiner M, Mivelaz Y, Sekarski N, Ruiz J, Meijboom EJ. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J* 2007;28:1319–1325.
53. Huddle KR, Kalliatakis B, Skoularigis J. Pheochromocytoma associated with clinical and echocardiographic features simulating hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Chest* 1996;109:1394–1397.
54. Hradec J, Marek J, Petrsek J. The nature of cardiac hypertrophy in acromegaly: an echocardiographic study. *Cor Vasa* 1988;30:186–199.
55. Jarzembowski TM, John E, Panaro F, Manzelli A, Cabrera A, Greco A, Varga P, Sankary H, Testa G, Benedetti E. Reversal of tacrolimus-related hypertrophic obstructive cardiomyopathy 5 years after kidney transplant in a 6-year-old recipient. *Pediatr Transplant* 2005;9:117–121.
56. Sachtleben TR, Berg KE, Elias BA, Cheatham JP, Felix GL, Hofschire PJ. The effects of anabolic steroids on myocardial structure and cardiovascular fitness. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:1240–1245.
57. Sumpter MD, Tatro LS, Stoecker WV, Rader RK. Evidence for risk of cardiomyopathy with hydroxychloroquine. *Lupus* 2012;21:1594–1596.
58. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, Huth RG, Habermehl P, Knuf M, Emschermann T, Stopfkuchen H. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart* 2000;83:667–672.
59. McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komajda M. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart* 1997;77:130–132.
60. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Isnard R, Hagege A, Millaire A, Carrier L, Bonne G, Tesson F, Richard P, Bouhour JB, Schwartz K, Komajda M. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population. *Circulation* 1997;96:214–219.
61. Charron P, Forissier JF, Amara ME, Dubourg O, Desnos M, Bouhour JB, Isnard R, Hagege A, Benaiche A, Richard P, Schwartz K, Komajda M. Accuracy of European diagnostic criteria for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped population. *Int J Cardiol* 2003;90:33–38.

62. Hagege AA, Dubourg O, Desnos M, Mirochnik R, Isnard G, Bonne G, Carrier L, Guicheney P, Bouhour JB, Schwartz K, Komajda M. Familial hypertrophic cardiomyopathy. Cardiac ultrasonic abnormalities in genetically affected subjects without echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 1998;19: 490–499.
63. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quinones MA, Roberts R, Marian AJ. 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;104:128–130.
64. Cardim N, Perrot A, Ferreira T, Pereira A, Osterziel KJ, Reis RP, Correia JF. Usefulness of Doppler myocardial imaging for identification of mutation carriers of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;90:128–132.
65. Kobashi A, Suwa M, Ito T, Otake Y, Hirota Y, Kawamura K. Solitary papillary muscle hypertrophy as a possible form of hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1998;62: 811–816.
66. Maron MS, Olivetto I, Harrigan C, Appelbaum E, Gibson CM, Lesser JR, Haas TS, Udelson JE, Manning WJ, Maron BJ. Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2011;124:40–47.
67. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Helio T, Linhart A, Mogensen J, Pinto Y, Ristic A, Seggewiss H, Sinagra G, Tavazzi L, Elliott PM. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:1448–1458.
68. McLeod CJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Tajik AJ, Gersh BJ, Ommen SR. Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:229–233.
69. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Nonsustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:873–879.
70. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:697–704.
71. Mulrow JP, Healy MJ, McKenna WJ. Variability of ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy and implications for treatment. *Am J Cardiol* 1986;58: 615–618.
72. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2013;Sept 7 doi: 10.1136/heartjnl-2013-304276. [Epub ahead of print].
73. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, Omar RZ, Elliott PM. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J* 2013;doi: 10.1093/eurheartj/ehd439.
74. Klues HG, Schiffrers 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;26:1699–1708.
75. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539–542.
76. Maron BJ, Gottdiener JS, Bonow RO, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy with unusual locations of left ventricular hypertrophy undetectable by M-mode echocardiography. Identification by wide-angle two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1981;63:409–418.
77. Shapiro LM, McKenna WJ. Distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a two-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:437–444.
78. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;28:1–83.
79. Rakowski H, Sasson Z, Wigle ED. Echocardiographic and Doppler assessment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 1988;1:31–47.
80. Losi MA, Nistri S, Galderisi M, Betocchi S, Cecchi F, Olivetto I, Agricola E, Ballo P, Buralli S, D'Andrea A, D'Errico A, Mele D, Sciommer S, Mondillo S. Echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and pathophysiological assessment. *Cardiovasc Ultrasound* 2010;8:7.
81. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, Nihoyannopoulos P. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10: 194–212.
82. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, Cecchi F, Maron BJ. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:295–303.
83. Elliott P, Gimeno J, Tome M, McKenna W. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27: 3073–3074.
84. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvit JT, Nistri S, Cecchi F, Udelson JE, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006;114: 2232–2239.
85. Shah JS, Esteban MT, Thaman R, Sharma R, Mist B, Pantazis A, Ward D, Kohli SK, Page SP, Demetrescu C, Sevdalis E, Keren A, Pellerin D, McKenna WJ, Elliott PM. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008; 94:1288–1294.
86. 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;84:1188–1197.
87. Klues HG, Proschan MA, Dollar AL, Spirito P, Roberts WC, Maron BJ. Echocardiographic assessment of mitral valve size in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Anatomic validation from mitral valve specimen. *Circulation* 1993;88: 548–555.
88. Harrigan CJ, Appelbaum E, Maron BJ, Buros JL, Gibson CM, Lesser JR, Udelson JE, Manning WJ, Maron MS. Significance of papillary muscle abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;101:668–673.
89. Kwon DH, Setser RM, Thamilaran M, Popovic ZV, Smedira NG, Schoenhagen P, Garcia MJ, Lever HM, Desai MY. Abnormal papillary muscle morphology is independently associated with increased left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008;94:1295–1301.
90. 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;98:2505–2508.
91. Wigle ED. Cardiomyopathy: The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:709–714.
92. Sherrid MV, Wever-Pinzon O, Shah A, Chaudhry FA. Reflections of inflections in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:212–219.
93. Dimitrow PP, Bober M, Michalowska J, Sorysz D. Left ventricular outflow tract gradient provoked by upright position or exercise in treated patients with hypertrophic cardiomyopathy without obstruction at rest. *Echocardiography* 2009;26: 513–520.
94. Marwick TH, Nakatani S, Haluska B, Thomas JD, Lever HM. Provocation of latent left ventricular outflow tract gradients with amyl nitrite and exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995;75:805–809.
95. Nistri S, Olivetto I, Maron MS, Ferrantini C, Coppini R, Grifoni C, Baldini K, Sgalambro A, Cecchi F, Maron BJ. β -blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012;110:715–719.

96. Miranda R, Cotrim C, Cardim N, Almeida S, Lopes L, Loureiro MJ, Simoes O, Cordeiro P, Fazendas P, Joao I, Carrageta M. Evaluation of left ventricular outflow tract gradient during treadmill exercise and in recovery period in orthostatic position, in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound* 2008;6:19.
97. Nistri S, Olivotto I, Maron MS, Grifoni C, Baldini K, Baldi M, Sgambro A, Cecchi F, Maron BJ. Timing and significance of exercise-induced left ventricular outflow tract pressure gradients in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010;106:1301–1306.
98. Joshi S, Patel UK, Yao SS, Castenada V, Isambert A, Winson G, Chaudhry FA, Sherrid MV. Standing and exercise Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the range of gradients with upright activity. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:75–82.
99. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabo P, Badagliacca R, Maron MS, Bongioanni S, Coccolo F, Estes NA, Barilla CS, Biagini E, Quarta G, Conte MR, Bruzzi P, Maron BJ. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2009;119:1703–1710.
100. Nistri S, Olivotto I, Betocchi S, Losi MA, Valsecchi G, Pinamonti B, Conte MR, Casazza F, Galderisi M, Maron BJ, Cecchi F. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 2006;98:960–965.
101. Losi MA, Betocchi S, Barbati G, Parisi V, Tocchetti CG, Pastore F, Migliore T, Contaldi C, Caputi A, Romano R, Chiariello M. Prognostic significance of left atrial volume dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:76–81.
102. Tani T, Yagi T, Kitai T, Kim K, Nakamura H, Konda T, Fujii Y, Kawai J, Kobori A, Ehara N, Kinoshita M, Kaji S, Yamamuro A, Morioka S, Kita T, Furukawa Y. Left atrial volume predicts adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound* 2011;9:34.
103. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165–193.
104. Kubo T, Gimeno JR, Bahl A, Steffensen U, Steffensen M, Osman E, Thaman R, Mogensen J, Elliott PM, Doi Y, McKenna WJ. Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2419–2426.
105. Biagini E, Spirito P, Rocchi G, Ferlito M, Rosmini S, Lai F, Lorenzini M, Terzi F, Bacchi-Reggiani L, Boriani G, Branzi A, Boni L, Rapezzi C. Prognostic implications of the Doppler restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;104:1727–1731.
106. Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR. Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation* 2007;116:2702–2708.
107. Kitaoka H, Kubo T, Okawa M, Takenaka N, Sakamoto C, Baba Y, Hayashi K, Yamasaki N, Matsumura Y, Doi YL. Tissue Doppler imaging and plasma BNP levels to assess the prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:1020–1025.
108. Ha JW, Cho JR, Kim JM, Ahn JA, Choi EY, Kang SM, Rim SJ, Chung N. Tissue Doppler-derived indices predict exercise capacity in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Chest* 2005;128:3428–3433.
109. Maciver DH. A new method for quantification of left ventricular systolic function using a corrected ejection fraction. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:228–234.
110. Urbano-Moral JA, Rowin EJ, Maron MS, Crean A, Pandian NG. Investigation of global and regional myocardial mechanics with 3-dimensional speckle tracking echocardiography and relations to hypertrophy and fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:11–19.
111. 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;98:2415–2421.
112. Nagueh SF, Lakkis NM, He ZX, Middleton KJ, Killip D, Zoghbi WA, Quinones MA, Roberts R, Verani MS, Kleiman NS, Spencer WH III. Role of myocardial contrast echocardiography during non-surgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:225–229.
113. Faber L, Seggewiss H, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Gleichmann U, Horstkotte D. Echo-guided percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: 7 years of experience. *Eur J Echocardiogr* 2004; 5:347–355.
114. 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;36:2219–2225.
115. Oki T, Fukuda N, Iuchi A, Tabata T, Tanimoto M, Manabe K, Kageji Y, Sasaki M, Hama M, Ito S. Transesophageal echocardiographic evaluation of mitral regurgitation in hypertrophic cardiomyopathy: contributions of eccentric left ventricular hypertrophy and related abnormalities of the mitral complex. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8:503–510.
116. 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.
117. Marwick TH, Stewart WJ, Lever HM, Lytle BW, Rosenkranz ER, Duffy CI, Salcedo EE. Benefits of intraoperative echocardiography in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1066–1072.
118. Flachskampf FA, Badano L, Daniel WG, Feneck RO, Fox KF, Fraser AG, Pasquet A, Pepi M, Perez d I, Zamorano JL, Roelandt JR, Pierard L. Recommendations for transoesophageal echocardiography: update 2010. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:557–576.
119. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995;92:1680–1692.
120. 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;342:1778–1785.
121. 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;357:420–424.
122. Kim MS, Klein AJ, Groves BM, Quaife RA, Salcedo EE. Left ventricular outflow tract obstruction in the presence of asymmetric septal hypertrophy and accessory mitral valve tissue treated with alcohol septal ablation. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:720–724.
123. O'Hanlon R, Assomull RG, Prasad SK. Use of cardiovascular magnetic resonance for diagnosis and management in hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2007;9:51–56.
124. Olivotto I, Maron MS, Autore C, Lesser JR, Rega L, Casolo G, De Santis M, Quarta G, Nistri S, Cecchi F, Salton CJ, Udelson JE, Manning WJ, Maron BJ. Assessment and significance of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:559–566.
125. Puntmann VO, Gebker R, Duckett S, Mirelis J, Schnackenburg B, Graefe M, Razavi R, Fleck E, Nagel E. Left ventricular chamber dimensions and wall thickness by cardiovascular magnetic resonance: comparison with transthoracic echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:240–246.
126. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, Casey SA, Panse P, Panse N, Weil J, Zenovich AG, Maron BJ. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112:855–861.
127. Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with nondiagnostic echocardiography. *Heart* 2004;90:645–649.
128. Spiewak M, Chojnowska L, Malek LA, Milosz B, Petryka J, Zabicaka M, Klopotoski M, Dabrowski M, Misko J, Ruzyllo W. Comparison between maximal left ventricular wall thickness and

- left ventricular mass in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiol Pol* 2010;68:763–768.
129. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Haas TS, Lesser JR, Udelson JE, Ackerman MJ, Maron BJ. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008; 118:1541–1549.
 130. Weinsaft JW, Kim HW, Crowley AL, Klem I, Shenoy C, Van Assche L, Brosnan R, Shah DJ, Velazquez EJ, Parker M, Judd RM, Kim RJ. LV thrombus detection by routine echocardiography: insights into performance characteristics using delayed enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:702–712.
 131. Brouwer WP, Germans T, Head MC, van d V, Heymans MW, Christiaans I, Houweling AC, Wilde AA, van Rossum AC. Multiple myocardial crypts on modified long-axis view are a specific finding in pre-hypertrophic HCM mutation carriers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:292–297.
 132. Germans T, Wilde AA, Dijkmans PA, Chai W, Kamp O, Pinto YM, van Rossum AC. Structural abnormalities of the inferoseptal left ventricular wall detected by cardiac magnetic resonance imaging in carriers of hypertrophic cardiomyopathy mutations. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2518–2523.
 133. Maron MS, Rowin EJ, Lin D, Appelbaum E, Chan RH, Gibson CM, Lesser JR, Lindberg J, Haas TS, Udelson JE, Manning WJ, Maron BJ. Prevalence and clinical profile of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:441–447.
 134. Valeti US, Nishimura RA, Holmes DR, Araoz PA, Glockner JF, Breen JF, Ommen SR, Gersh BJ, Tajik AJ, Rihal CS, Schaff HV, Maron BJ. Comparison of surgical septal myectomy and alcohol septal ablation with cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:350–357.
 135. Yuan J, Qiao S, Zhang Y, You S, Duan F, Hu F, Yang W. Follow-up by cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy who underwent percutaneous ventricular septal ablation. *Am J Cardiol* 2010;106:1487–1491.
 136. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, Boye P, Zagrosek A, Dietz R, Schulz-Menger J. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:284–291.
 137. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, Petrou M, Pennell DJ. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 2260–2264.
 138. Prinz C, Schwarz M, Ilic I, Laser KT, Lehmann R, Prinz EM, Bitter T, Vogt J, van Buuren F, Bogunovic N, Horstkotte D, Faber L. Myocardial fibrosis severity on cardiac magnetic resonance imaging predicts sustained arrhythmic events in hypertrophic cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2013;29:358–363.
 139. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM, Nassenstein K, Schlosser T, Sabin GV, Sechtem U, Mahrholdt H. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:875–887.
 140. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, Webb J, Kulkarni M, Dawson D, Sulaimbekh L, Chandrasekaran B, Bucciarrelli-Ducci C, Pasquale F, Cowie MR, McKenna WJ, Sheppard MN, Elliott PM, Pennell DJ, Prasad SK. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:867–874.
 141. Rubinshtein R, Glockner JF, Ommen SR, Araoz PA, Ackerman MJ, Sorajja P, Bos JM, Tajik AJ, Valeti US, Nishimura RA, Gersh BJ. Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2010;3: 51–58.
 142. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros JL, Gibson CM, Lesser JR, Hanna CA, Udelson JE, Manning WJ, Maron MS. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1369–1374.
 143. Maron MS, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros J, Gibson CM, Hanna C, Lesser JR, Udelson JE, Manning WJ, Maron BJ. Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2008;1:184–191.
 144. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:370–377.
 145. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, Leed PJ, Elliott PM. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* 2003;24:2151–2155.
 146. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banyersad SM, Treibel T, Captur G, Fontana M, Maestrini V, Flett AS, Robson MD, Lachmann RH, Murphy E, Mehta A, Hughes D, Neubauer S, Elliott PM, Moon JC. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:392–398.
 147. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, Yilmaz A, Kispert EM, Greulich S, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1022–1030.
 148. Burton H., Alberg C., Stewart A. Heart to Heart: Inherited Cardiovascular Conditions Services – A Needs Assessment and Service Review. PHG Foundation, UK, 2009. ESC Guidelines Page 45 of 55 Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on September 29, 2014
 149. Rare diseases task force. European Reference Networks in the Field of Rare Diseases: State of the Art and Future Directions (third report). http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=1204 2008.
 150. Kwon DH, Smedira NG, Rodriguez ER, Tan C, Setser R, Thamilarasan M, Lytle BW, Lever HM, Desai MY. Cardiac magnetic resonance detection of myocardial scarring in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with histopathology and prevalence of ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:242–249.
 151. White RD, Obuchowski NA, Gunawardena S, Lipchik EO, Lever HM, Van Dyke CW, Lytle BW. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: presurgical and postsurgical evaluation by computed tomography magnetic resonance imaging. *Am J Card Imaging* 1996;10:1–13.
 152. Bravo PE, Zimmerman SL, Luo HC, Pozios I, Rajaram M, Pinheiro A, Steenbergen C, Kamel IR, Wahl RL, Bluemke DA, Bengel FM, Abraham MR, Abraham TP. Relationship of delayed enhancement by magnetic resonance to myocardial perfusion by positron emission tomography in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:210–217.
 153. Fowler SJ, Narula J, Gurudev SV. Review of noninvasive imaging for hypertrophic cardiomyopathy and restrictive physiology. *Heart Fail Clin* 2006;2:215–230.
 154. Knaapen P, van Dockum WG, Gotte MJ, Broeze KA, Kuijper JP, Zwanenburg JJ, Marcus JT, Kok WE, van Rossum AC, Lammertsma AA, Visser FC. Regional heterogeneity of resting perfusion in hypertrophic cardiomyopathy is related to delayed contrast enhancement but not to systolic function: a PET and MRI study. *J Nucl Cardiol* 2006;13:660–667.
 155. Timmer SA, Knaapen P. Coronary microvascular function, myocardial metabolism, and energetics in hypertrophic cardiomyopathy: insights from positron emission tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:95–101.
 156. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Pettinato C, Fanti S, Leone O, Ferlini A, Longhi S, Lorenzini M, Reggiani LB, Gagliardi C, Gallo P, Villani C, Salvi F. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:659–670.
 157. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, Ferlini A, Salvi F, Gallo P, Gagliardi C, Branzi A. Usefulness and limitations of 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:470–478.
 158. Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, Ferlini A, Biagini E, Grigioni F, Bacchi-Reggiani ML, Lorenzini M, Milan-

- dri A, Branzi A, Rapezzi C. Defining the diagnosis in echocardiographically suspected senile systemic amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:755–758.
159. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, Burgstahler C, Cademartiri F, de Feyter P, George R, Kaufmann P, Kopp AF, Knuuti J, Ropers D, Schuijff J, Tops LF, Bax JJ. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:531–556.
 160. Shiozaki AA, Senra T, Arteaga E, Martinelli FM, Pita CG, Avila LF, Parga F Jr, Mady C, Kalil-Filho R, Bluemke DA, Rochitte CE. Myocardial fibrosis detected by cardiac CT predicts ventricular fibrillation/ventricular tachycardia events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2013;7:173–181.
 161. Berliner JJ, Kino A, Carr JC, Bonow RO, Choudhury L. Cardiac computed tomographic imaging to evaluate myocardial scarring/fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:191–197.
 162. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, Bruneval P, Burke M, Butany J, Calabrese F, d'Amati G, Edwards WD, Fallon JT, Fishbein MC, Gallagher PJ, Halushka MK, McManus B, Pucci A, Rodriguez ER, Saffitz JE, Sheppard MN, Steenbergen C, Stone JR, Tan C, Thiene G, van der Wal AC, Winters GL. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012;21:245–274.
 163. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:3076–3093.
 164. Geske JB, McKie PM, Ommen SR, Sorajja P. B-type natriuretic peptide and survival in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2456–2460.
 165. Coats CJ, Gallagher MJ, Foley M, O'Mahony C, Critoph C, Gimeno J, Dawnay A, McKenna WJ, Elliott PM. Relation between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2013;34:2529–2537.
 166. Niemann M, Rolfs A, Giese A, Mascher H, Breunig F, Ertl G, Wanner C, Weidemann F. Lyso-Gb3 Indicates that the Alpha-Galactosidase A Mutation D313Y is not Clinically Relevant for Fabry Disease. *JIMD Rep* 2013;7:99–102.
 167. Van Driest SL, Ellsworth EG, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ. Prevalence and spectrum of thin filament mutations in an outpatient referral population with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003;108:445–451.
 168. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, Helio T, Keren A, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Perrot A, Rapezzi C, Ristic A, Seggewiss H, van L I, Tavazzi L. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;31:2715–2726.
 169. Godard B, Kaariainen H, Kristoffersson U, Tranebjaerg L, Coviello D, Ayme S. Provision of genetic services in Europe: current practices and issues. *Eur J Hum Genet* 2003;11 Suppl 2:S13–S48.
 170. Godard B, ten Kate L, Evers-Kiebooms G, Ayme S. Population genetic screening programmes: principles, techniques, practices, and policies. *Eur J Hum Genet* 2003;11 Suppl 2:S49–S87.
 171. Godard B, Raeburn S, Pembrey M, Bobrow M, Fardon P, Ayme S. Genetic information and testing in insurance and employment: technical, social and ethical issues. *Eur J Hum Genet* 2003;11 Suppl 2:S123–S142.
 172. Cassiman JJ. Research network: EuroGentest: a European Network of Excellence aimed at harmonizing genetic testing services. *Eur J Hum Genet* 2005;13: 1103–1105.
 173. American Society of Human Genetics Board of Directors ACoMGBOD. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet* 1995;57:1233–1241.
 174. Bortot B, Athanasakis E, Brun F, Rizzotti D, Mestroni L, Sinagra G, Severini GM. High-throughput genotyping robot-assisted method for mutation detection in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Diagn Mol Pathol* 2011;20:175–179. 175. Fokstuen S, Munoz A, Melacini P, Illiceto S, Perrot A, Ozelic C, Jeanrenaud X, Rieubland C, Farr M, Faber L, Sigwart U, Mach F, Lerch R, Antonarakis SE, Blouin JL. Rapid detection of genetic variants in hypertrophic cardiomyopathy by customDNA resequencing array in clinical practice. *J Med Genet* 2011;48:572–576.
 176. Faita F, Vecoli C, Foffa I, Andreassi MG. Next generation sequencing in cardiovascular diseases. *World J Cardiol* 2012;4:288–295.
 177. Meder B, Haas J, Keller A, Heid C, Just S, Borries A, Boisguerin V, Scharfenberger-Schmeer M, Stahler P, Beier M, Weichenhan D, Strom TM, Pfeufer A, Korn B, Katus HA, Rottbauer W. Targeted next-generation sequencing for the molecular genetic diagnostics of cardiomyopathies. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:110–122.
 178. Christiaans I, Birnie E, Bonnel GJ, Mannens MM, Michels M, Majoer-Krakauer D, Dooijes D, van Tintelen JP, van den Berg MP, Volders PG, Arens YH, van den WA, Atsma DE, Helderma-van den Enden AT, Houweling AC, de Boer K, van der Smagt JJ, Hauer RN, Marcelis CL, Timmermans J, van Langen IM, Wilde AA. Manifest disease, risk factors for sudden cardiac death, and cardiac events in a large nationwide cohort of predictively tested hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers: determining the best cardiological screening strategy. *Eur Heart J* 2011;32:1161–1170.
 179. Andersen PS, Havndrup O, Hougs L, Sorensen KM, Jensen M, Larsen LA, Hedley P, Thomsen AR, Moolman-Smook J, Christiansen M, Bundgaard H. Diagnostic yield, interpretation, and clinical utility of mutation screening of sarcomere encoding genes in Danish hypertrophic cardiomyopathy patients and relatives. *Hum Mutat* 2009;30:363–370.
 180. Havndrup O, Bundgaard H, Andersen PS, Allan LL, Vuust J, Kjeldsen K, Christiansen M. Outcome of clinical versus genetic family screening in hypertrophic cardiomyopathy with focus on cardiac beta-myosin gene mutations. *Cardiovasc Res* 2003;57:347–357.
 181. Bagnall RD, JD K, Duflo J, Semsarian C. Exome analysis based molecular autopsy in cases of sudden unexplained death in the young. *Heart Rhythm* 2014.
 182. Basso C, Burke M, Fornes P, Gallagher PJ, De Gouveia RH, Sheppard M, Thiene G, Van Der WA. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Pathologica* 2010;102:391–404.
 183. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Guidelines for quality assurance in molecular genetic testing. <http://www.oecd.org/dataoecd/43/6/38839788.pdf> 2007.
 184. van der Roest WP, Pennings JM, Bakker M, van den Berg MP, van Tintelen JP. Family letters are an effective way to inform relatives about inherited cardiac disease. *Am J Med Genet A* 2009;149A:357–363.
 185. Ingles J, McGaughan J, Scuffham PA, Atherton J, Semsarian C. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012;98:625–630.
 186. Wordsworth S, Leal J, Blair E, Legood R, Thomson K, Seller A, Taylor J, Watkins H. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model. *Eur Heart J* 2010;31:926–935. Page 46 of 55 ESC Guidelines Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on September 29, 2014
 187. Hershberger RE, Cowan J, Morales A, Siegfried JD. Progress with genetic cardiomyopathies: screening, counseling, and testing in dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2009;2: 253–261.
 188. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document

- was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011;8:1308–1339.
189. Jensen MK, Havndrup O, Christiansen M, Andersen PS, Diness B, Axelsson A, Skovby F, Kober L, Bundgaard H. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents: a 12-year follow-up study of clinical screening and predictive genetic testing. *Circulation* 2013;127:48–54.
 190. Borry P, Stultiens L, Nys H, Cassiman JJ, Dierickx K. Presymptomatic and predictive genetic testing in minors: a systematic review of guidelines and position papers. *Clin Genet* 2006;70:374–381.
 191. Bratt EL, Ostman-Smith I, Axelsson A, Berntsson L. Quality of life in asymptomatic children and adolescents before and after diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy through family screening. *J Clin Nurs* 2013;22:211–221.
 192. Ross LF, Saal HM, David KL, Anderson RR. Technical report: Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Genet Med* 2013;15:234–245.
 193. Gray B, Ingles J, Semsarian C. Natural history of genotype positive-phenotype negative patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2011;152:258–259.
 194. Poutanen T, Tikanoja T, Jaaskelainen P, Jokinen E, Silvast A, Laakso M, Kuusisto J. Diastolic dysfunction without left ventricular hypertrophy is an early finding in children with hypertrophic cardiomyopathy-causing mutations in the beta-myosin heavy chain, alpha-tropomyosin, and myosin-binding protein C genes. *Am Heart J* 2006;151:725.
 195. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Bouhour JB, Isnard R, Hagege A, Carrier L, Bonne G, Tesson F, Richard P, Hainque B, Schwartz K, Komajda M. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in genotyped children. *Eur Heart J* 1998;19:1377–1382.
 196. Gandjbakhch E, Gackowski A, Tezenas du MS, Isnard R, Hamroun A, Richard P, Komajda M, Charron P. Early identification of mutation carriers in familial hypertrophic cardiomyopathy by combined echocardiography and tissue Doppler imaging. *Eur Heart J* 2010;31:1599–1607.
 197. Christiaans I, Lekanne dit Deprez RH, van Langen IM, Wilde AA. Ventricular fibrillation in MYH 7-related hypertrophic cardiomyopathy before onset of ventricular hypertrophy. *Heart Rhythm* 2009;6:1366–1369.
 198. Maron BJ, Kragel AH, Roberts WC. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy with normal left ventricular mass. *Br Heart J* 1990;63:308–310.
 199. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, Watkins H, Chudley AE, McKenna W, Kristinsson A, Roberts R, Sole M, Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;338:1248–1257.
 200. Oliva-Sandoval MJ, Ruiz-Espejo F, Monserrat L, Hermida-Prieto M, Sabater M, Garcia-Molina E, Ortiz M, Rodriguez-Garcia MI, Nunez L, Gimeno JR, Castro-Beiras A, Valdes M. Insights into genotype-phenotype correlation in hypertrophic cardiomyopathy. Findings from 18 Spanish families with a single mutation in MYBPC3. *Heart* 2010;96:1980–1984.
 201. Page SP, Kounas S, Syrris P, Christiansen M, Frank-Hansen R, Andersen PS, Elliott PM, McKenna WJ. Cardiac myosin binding protein-C mutations in families with hypertrophic cardiomyopathy: disease expression in relation to age, gender, and long term outcome. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:156–166.
 202. Pelliccia A, Corrado D, Bjornstad HH, Panhuyzen-Goedkoop N, Urhausen A, Carre F, Anastasakis A, Vanhees L, Arbustini E, Priori S. Recommendations for participation in competitive sport and leisure-time physical activity in individuals with cardiomyopathies, myocarditis and pericarditis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13:876–885.
 203. Charron P, Heron D, Gargiulo M, Feingold J, Oury JF, Richard P, Komajda M. Prenatal molecular diagnosis in hypertrophic cardiomyopathy: report of the first case. *Prenat Diagn* 2004;24:701–703.
 204. Donnai D, Elles R. Integrated regional genetic services: current and future provision. *BMJ* 2001;322:1048–1052.
 205. Gilligan DM, Nihoyannopoulos P, Fletcher A, Sbarouni E, Dritsas A, Oakley CM. Symptoms of hypertrophic cardiomyopathy, with special emphasis on syncope and postprandial exacerbation of symptoms. *Clin Cardiol* 1996;19:371–378.
 206. Feiner E, Arabadjian M, Winson G, Kim B, Chaudhry F, Sherrid MV. Post-prandial upright exercise echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2487–2488.
 207. Paz R, Jortner R, Tunick PA, Sclarovsky S, Eilat B, Perez JL, Kronzon I. The effect of the ingestion of ethanol on obstruction of the left ventricular outflow tract in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1996;335:938–941.
 208. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, Berger PB, Tajik AJ. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation* 2003;108:2342–2348.
 209. Mohiddin SA, Begley D, Shih J, Fananapazir L. Myocardial bridging does not predict sudden death in children with hypertrophic cardiomyopathy but is associated with more severe cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2270–2278.
 210. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, Tajik AJ, Holmes DR. Myocardial bridging in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:889–894.
 211. Basso C, Thiene G, Mackey-Bojack S, Frigo AC, Corrado D, Maron BJ. Myocardial bridging, a frequent component of the hypertrophic cardiomyopathy phenotype, lacks systematic association with sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2009;30:1627–1634.
 212. Yamada M, Elliott PM, Kaski JC, Prasad K, Kane JN, Lowe CM, Doi Y, McKenna WJ. Dipyridamole stress thallium-201 perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Relationship to clinical presentation and outcome. *Eur Heart J* 1998;19:500–507.
 213. Elliott PM, Kaski JC, Prasad K, Seo H, Slade AK, Goldman JH, McKenna WJ. Chest pain during daily life in patients with hypertrophic cardiomyopathy: an ambulatory electrocardiographic study. *Eur Heart J* 1996;17:1056–1064.
 214. Elliott PM, Rosano GM, Gill JS, Poole-Wilson PA, Kaski JC, McKenna WJ. Changes in coronary sinus pH during dipyridamole stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 1996;75:179–183.
 215. Romero-Farina G, Candell-Riera J, Galve E, Armadans L, Ramos F, Castell J, Aguade S, Nogales JM, Soler-Soler J. Do myocardial perfusion SPECT and radionuclide angiography studies in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy have prognostic implications? *J Nucl Cardiol* 2004;11:578–586.
 216. Soler R, Rodriguez E, Monserrat L, Mendez C, Martinez C. Magnetic resonance imaging of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy: relationship with left ventricular perfusion and contractile function. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:412–420.
 217. Barbosa CA, Castro CC, Avila LF, Parga F Jr., Hattem DM, Fernandez EA. Late enhancement and myocardial perfusion in hypertrophic cardiomyopathy (comparison between groups). *Arq Bras Cardiol* 2009;93:426–25.
 218. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
 219. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Priori SG, Blanc JJ,

- Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8:746–837.
220. Okayama S, Uemura S, Soeda T, Horii M, Saito Y. Role of cardiac computed tomography in planning and evaluating percutaneous transluminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2010;4:62–65.
221. Mitsutake R, Miura S, Sako H, Nishikawa H, Saku K. Usefulness of multi-detector row computed tomography for the management of percutaneous transluminal septal myocardial ablation in patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008;129:e61–e63.
222. Melacini P, Basso C, Angelini A, Calore C, Bobbo F, Tokajuk B, Bellini N, Smaniotto G, Zucchetto M, Iliceto S, Thiene G, Maron BJ. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2010;31:2111–2123.
223. 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; 104:2517–2524.
224. Thaman R, Gimeno JR, Murphy RT, Kubo T, Sachdev B, Mogensen J, Elliott PM, McKenna WJ. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2005;91:920–925.
225. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, Mackey-Bojack S, Manning WJ, Udelson JE, Maron BJ. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006;114:216–225.
226. Olivetto I, Cecchi F, Poggesi C, Yacoub MH. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging. *Circ Heart Fail* 2012;5:535–546.
227. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, Mohacs P, Augustine S, Aaronson K, Barr M. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates - 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1024–1042.
228. Lindelow B, Andersson B, Waagstein F, Bergh CH. High and low pulmonary vascular resistance in heart transplant candidates. A 5-year follow-up after heart transplantation shows continuous reduction in resistance and no difference in complication rate. *Eur Heart J* 1999;20:148–156.
229. Chen JM, Levin HR, Michler RE, Prusmack CJ, Rose EA, Aaronson KD. Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation: determination of optimal thresholds and quantification of the effect of reversibility on perioperative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:627–634.
230. Geske JB, Cullen MW, Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA. Assessment of left ventricular outflow gradient: hypertrophic cardiomyopathy versus aortic valvular stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:675–681.
231. Sharma S, Elliott PM, Whyte G, Mahon N, Virdee MS, Mist B, McKenna WJ. Utility of metabolic exercise testing in distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from physiologic left ventricular hypertrophy in athletes. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:864–870.
232. Elliott PM, Hanna MG, Ward SA, Chinnery PF, Turnbull DM, Wood NW, McKenna WJ. Diagnostic utility of metabolic exercise testing in a patient with cardiovascular disease. *Heart* 1999;81:441–443.
233. Sharma S, Elliott P, Whyte G, Jones S, Mahon N, Whipp B, McKenna WJ. Utility of cardiopulmonary exercise in the assessment of clinical determinants of functional capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;86:162–168.
234. Diodati JG, Schenke WH, Waclawiw MA, McIntosh CL, Cannon RO III. Predictors of exercise benefit after operative relief of left ventricular outflow obstruction by the myotomy-myectomy procedure in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;69:1617–1622.
235. Arena R, Owens DS, Arevalo J, Smith K, Mohiddin SA, McAreavey D, Ullisney KL, Tripodi D, Fananapazir L, Plehn JF. Ventilatory efficiency and resting hemodynamics in hypertrophic cardiomyopathy. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:799–805.
236. Olivetto I, Maron BJ, Monterege 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: 2044–2051.
237. 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;96:2987–2991.
238. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778–786.
239. Barriales-Villa R, Centurion-Inda R, Fernandez-Fernandez X, Ortiz MF, Perez-Alvarez L, Rodriguez G I, Hermida-Prieto M, Monserrat L. Severe cardiac conduction disturbances and pacemaker implantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:985–988.
240. McCully RB, Nishimura RA, Tajik AJ, Schaff HV, Danielson GK. Extent of clinical improvement after surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1996;94:467–471.
241. Counihan PJ, Frenneaux MP, Webb DJ, McKenna WJ. Abnormal vascular responses to supine exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991;84:686–696.
242. Prasad K, Williams L, Campbell R, Elliott PM, McKenna WJ, Frenneaux M. Episodic syncope in hypertrophic cardiomyopathy: evidence for inappropriate vasodilation. *Heart* 2008;94:1312–1317.
243. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, Deharo JC, Gajek J, Gjesdal K, Krahn A, Massin M, Pepi M, Pezawas T, Granell RR, Sarasin F, Ungar A, van Dijk JG, Walma EP, Wieling W, Abe H, Benditt DG, Decker WW, Grubb BP, Kaufmann H, Morillo C, Olshansky B, Parry SW, Sheldon R, Shen WK, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Auricchio A, Acarturk E, Andreotti F, Asteggiano R, Bauersfeld U, Bellou A, Benetos A, Brandt J, Chung MK, Cortelli P, Da Costa A, Extramiana F, Ferro J, Gorenek B, Hedman A, Hirsch R, Kaliska G, Kenny RA, Kjeldsen KP, Lampert R, Molgard H, Paju R, Puodziukynas A, Raviela A, Roman P, Scherrer M, Schondorf R, Sicari R, Vanbrabant P, Wolpert C, Zamorano JL. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009;30:2631–2671.
244. Kofflard MJ, Ten Cate FJ, van der LC, 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;41:987–993.
245. Elliott PM, Gimeno JR, Tome MT, Shah J, Ward D, Thaman R, Mogensen J, McKenna WJ. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:1933–1941.
246. Gimeno JR, Tome-Esteban M, Lofiego C, Hurtado J, Pantazis A, Mist B, Lambiase P, McKenna WJ, Elliott PM. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009;30:2599–2605.
247. Efthimiadis GK, Parcharidou DG, Giannakoulas G, Pagourelis ED, Charalampidis P, Savvopoulos G, Ziakas A, Karvounis H, Styliadis IH, Parcharidis GE. Left ventricular outflow tract obstruction as a risk factor for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;104:695–699.

248. Dimitrow PP, Chojnowska L, Rudzinski T, Piotrowski W, Ziolkowska L, Wojtarowicz A, Wycisk A, Dabrowska-Kugacka A, Nowalany-Kozielska E, Sobkowicz B, Wrobel W, Aleszewicz-Baranowska J, Rynkiewicz A, Lobo-Grudzien K, Marchel M, Wysokinski A. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: old risk factors re-assessed in a new model of maximalized follow-up. *Eur Heart J* 2010;31:3084–3093.
249. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendra M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bansch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerstrand S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendra M, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34:2281–2329.
250. Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, Sulke N, Wieling W, Auricchio A, Lip GY, Almendral J, Kirchhof P, Aliot E, Gasparini M, Braunschweig F, Lip GY, Almendral J, Kirchhof P, Botto GL. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 2009;11:671–687.
251. Macatrao-Costa MF, Arteaga-Fernandez E, de Brito FS, Darrieux F, de Melo SL, Scanavacca M, Sosa E, Hachul D. Evaluation of the autonomic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy with and without syncope. *Arq Bras Cardiol* 2013;100:180–186.
252. Gilligan DM, Nihoyannopoulos P, Chan WL, Oakley CM. Investigation of a hemodynamic basis for syncope in hypertrophic cardiomyopathy. Use of a head-up tilt test. *Circulation* 1992;85:2140–2148.
253. Raviele A, Giada F, Bergfeldt L, Blanc JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Mont L, Morgan JM, Raatikainen MJ, Steinbeck G, Viskin S, Kirchhof P, Braunschweig F, Borggrefe M, Hocini M, Della BP, Shah DC. Management of patients with palpitations: a position paper from the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2011;13:920–934.
254. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerman BB, Miller DD, Shaeffer CW, Stevenson WG, Tomaselli GF, Antman EM, Smith SC Jr., Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Russell RO Jr., Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Burgos EF, Cowie M, Deckers JW, Garcia MA, Klein WW, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais JC, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias: executive summary. 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 (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1493–1531.
255. Fananapazir L, Tracy CM, Leon MB, Winkler JB, Cannon RO III, Bonow RO, Maron BJ, Epstein SE. Electrophysiologic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. A consecutive analysis in 155 patients. *Circulation* 1989;80: 1259–1268.
256. Inada K, Seiler J, Roberts-Thomson KC, Steven D, Rosman J, John RM, Sobieszcyk P, Stevenson WG, Tedrow UB. Substrate characterization and catheter ablation for monomorphic ventricular tachycardia in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:41–48.
257. Lim KK, Maron BJ, Knight BP. Successful catheter ablation of hemodynamically unstable monomorphic ventricular tachycardia in a patient with hypertrophic cardiomyopathy and apical aneurysm. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:445–447.
258. Stauffer JC, Ruiz V, Morard JD. Subaortic obstruction after sildenaflin in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1999;341:700–701.
259. Braunwald E, Brockenbrough EC, Frye RL. Studies on digitalis.V. Comparison of the effects of ouabain on left ventricular dynamics in valvular aortic stenosis and hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 1962;26:166–173.
260. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J Jr., Morrow AG. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. i) a description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation* 1964;30:SUPPL-119.
261. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719–2747.
262. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12: 1360–1420.
263. Adelman AG, Shah PM, Gramiak R, Wigle ED. Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J* 1970;32:804–811.
264. Stenson RE, Flamm MD Jr., Harrison DC, Hancock EW. Hypertrophic subaortic stenosis. Clinical and hemodynamic effects of long-term propranolol therapy. *Am J Cardiol* 1973;31:763–773.
265. Flamm MD, Harrison DC, Hancock EW. Muscular subaortic stenosis. Prevention of outflow obstruction with propranolol. *Circulation* 1968;38:846–858.
266. Tendra M, Wycisk A, Schneeweiss A, Polonski L, Wodniecki J. Effect of sotalol on arrhythmias and exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology* 1993;82:335–342.
267. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, Casey S, Maron BJ. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1251–1258.
268. Sherrid MV, Shetty A, Winson G, Kim B, Musat D, Alviar CL, Homel P, Balam SK, Swistel DG. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with beta-blockade or verapamil. *Circ Heart Fail* 2013;6:694–702.
269. Epstein SE, Rosing DR. Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981;64:437–441.
270. Rosing DR, Kent KM, Borer JS, Seides SF, Maron BJ, Epstein SE. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic effects. *Circulation* 1979;60:1201–1207.
271. Bonow RO, Rosing DR, Epstein SE. The acute and chronic effects of verapamil on left ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1983;4 Suppl F:57–65.
272. Spicer RL, Rocchini AP, Crowley DC, Vasiliades J, Rosenthal A. Hemodynamic effects of verapamil in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1983;67:413–420.
273. Rosing DR, Idanpaan-Heikkila U, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Use of calcium channel blocking drugs in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985;55: 185B–195B.
274. Toshima H, Koga Y, Nagata H, Toyomasu K, Itaya K, Matoba T. Comparable effects of oral diltiazem and verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Double-blind crossover study. *Jpn Heart J* 1986;27:701–715.
275. Betocchi S, Cannon RO III, Watson RM, Bonow RO, Ostrow HG, Epstein SE, Rosing DR. Effects of sublingual nifedipine on hemodynamics and systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1985;72: 1001–1007.
276. Hopf R, Kaltenbach M. Effects of nifedipine and propranolol combined therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Z Kardiol* 1987;76 Suppl 3:105–112.
277. Menon SC, Ackerman MJ, Ommen SR, Cabalka AK, Hagler DJ, O'Leary PW, Dearani JA, Cetta F, Eidem BW. Impact of septal myectomy on left atrial volume and left ventricular diastolic filling patterns: an echocardiographic study of young patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:684–688.

278. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, Henry WL, Conkle DM, Itscoitz SB, Redwood DR. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation* 1975;52:88–102.
279. 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;80:157–164.
280. 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.
281. Robbins RC, Stinson EB. Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:586–594.
282. Schonbeck MH, Brunner-La Rocca HP, Vogt PR, Lachat ML, Jenni R, Hess OM, Turina MI. Long-term follow-up in hypertrophic obstructive cardiomyopathy after septal myectomy. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1207–1214.
283. 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;47:213–218.
284. Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, Maron MS, Cecchi F, Betocchi S, Gersh BJ, Ackerman MJ, McCully RB, Dearani JA, Schaff HV, Danielson GK, Tajik AJ, Nishimura RA. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:470–476.
285. Woo A, Williams WG, Choi R, Wigle ED, Rozenblyum E, Fedwick K, Siu S, Ralph-Edwards A, Rakowski H. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;111:2033–2041.
286. Smedira NG, Lytle BW, Lever HM, Rajeswaran J, Krishnaswamy G, Kaple RK, Dolney DO, Blackstone EH. Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2008;85:127–133.
287. Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, Naji P, Thamilarasan M, Lytle BW, Lever HM. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2013;128:209–216.
288. Altarabsheh SE, Dearani JA, Burkhart HM, Schaff HV, Deo SV, Eidem BW, Ommen SR, Li Z, Ackerman MJ. Outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children and young adults. *Ann Thorac Surg* 2013;95:663–669.
289. Iacovoni A, Spirito P, Simon C, Iacone M, Di Dedda G, De Filippo P, Pentiricci S, Boni L, Senni M, Gavazzi A, Ferrazzi P. A contemporary European experience with surgical septal myectomy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012;33:2080–2087.
290. Dearani JA, Ommen SR, Gersh BJ, Schaff HV, Danielson GK. Surgery insight: Septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy - the Mayo Clinic experience. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:503–512.
291. Kofflard MJ, van Herwerden LA, Waldstein DJ, Ruygrok P, Boersma E, Taams MA, Ten Cate FJ. Initial results of combined anterior mitral leaflet extension and myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:197–202.
292. 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;86:1160–1167.
293. Reis RL, Bolton MR, King JF, Pugh DM, Dunn MI, Mason DT. Anterior-superior displacement of papillary muscles producing obstruction and mitral regurgitation in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Operative relief by posterior-superior realignment of papillary muscles following ventricular septal myectomy. *Circulation* 1974;50:11181–11188.
294. 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;92:1122–1127.
295. Kaple RK, Murphy RT, DiPaola LM, Houghtaling PL, Lever HM, Lytle BW, Blackstone EH, Smedira NG. Mitral valve abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic features and surgical outcomes. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1527–1535.
296. Stassano P, Di Tommaso L, Triggiani D, Contaldo A, Gagliardi C, Spampinato N. Mitral valve replacement and limited myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a 25-year follow-up. *Tex Heart Inst J* 2004;31:137–142.
297. Minakata K, Dearani JA, Nishimura RA, Maron BJ, Danielson GK. Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy with anomalous mitral papillary muscles or chordae. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:481–489.
298. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995;346:211–214.
299. Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewiss H. One-year follow-up of percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy in 312 patients: predictors of hemodynamic and clinical response. *Clin Res Cardiol* 2007;96:864–873.
300. Fernandes VL, Nielsen C, Nagueh SF, Herrin AE, Slifka C, Franklin J, Spencer WH III. Follow-up of alcohol septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy the Baylor and Medical University of South Carolina experience 1996 to 2007. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:561–570.
301. Kuhn H, Lawrenz T, Lieder F, Leuner C, Strunk-Mueller C, Obergassel L, Bartelsmeier M, Stellbrink C. Survival after transcatheter ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (TASH): a 10 year experience. *Clin Res Cardiol* 2008;97:234–243.
302. Sorajja P, Valeti U, Nishimura RA, Ommen SR, Rihal CS, Gersh BJ, Hodge DO, Schaff HV, Holmes DR Jr. Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:131–139.
303. Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR Jr., Dearani JA, Rihal CS, Gersh BJ, Lennon RJ, Nishimura RA. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2012;126:2374–2380.
304. Ten Cate FJ, Soliman OI, Michels M, Theuns DA, de Jong PL, Geleijnse ML, Serruys PW. Long-term outcome of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of caution. *Circ Heart Fail* 2010;3:362–369.
305. Durand E, Mousseaux E, Coste P, Pilliere R, Dubourg O, Trinquart L, Chatellier G, Hagege A, Desnos M, Lafont A. Non-surgical septal myocardial reduction by coil embolization for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: early and 6 months follow-up. *Eur Heart J* 2008;29:348–355.
306. Iacob M, Pinte F, Tintoiu I, Cotuna L, Caroescu M, Popa A, Cristian G, Goleanu V, Greere V, Moscaliuc I, Neagoe G, Crisan P, Garjeu A, Chiriac L, Bolohan R, Murgu V, Lobont B, Filip S, Roates J, Hila G, Postolea E. Microcoil embolisation for ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Kardiologia Pol* 2004;61:350–355.
307. Gross CM, Schulz-Menger J, Kramer J, Siegel I, Pilz B, Waigand J, Friedrich MG, Uhlich F, Dietz R. Percutaneous transluminal septal artery ablation using polyvinyl alcohol foam particles for septal hypertrophy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute and 3-year outcomes. *J Endovasc Ther* 2004;11:705–711.
308. Oto A, Aytemir K, Okutucu S, Kaya EB, Deniz A, Cil B, Peynircioglu B, Kabakci G. Cyanoacrylate for septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Interv Cardiol* 2011;24:77–84.
309. Lawrenz T, Borchert B, Leuner C, Bartelsmeier M, Reinhardt J, Strunk-Mueller C, Meyer ZV, Schloesser M, Beer G, Lieder F, Stellbrink C, Kuhn H. Endocardial radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results and 6 months' follow-up in 19 patients. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:572–576.
310. Keane D, Hynes B, King G, Shiels P, Brown A. Feasibility study of percutaneous transvalvular endomyocardial cryoablation for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Invasive Cardiol* 2007;19:247–251.

311. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, Smedira N, Lever HM, Lytle BW, Kapadia SR. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:823–834.
312. Alam M, Dokainish H, Lakkis NM. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy alcohol septal ablation vs. myectomy: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2009;30: 1080–1087.
313. Zeng Z, Wang F, Dou X, Zhang S, Pu J. Comparison of percutaneous transluminal septal myocardial ablation versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a meta analysis. *Int J Cardiol* 2006; 112:80–84.
314. Leonardi RA, Kransdorf EP, Simel DL, Wang A. Meta-analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:97–104.
315. Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewiss H. Percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: managing the risk of procedure-related AV conduction disturbances. *Int J Cardiol* 2007;119:163–167.
316. Orme NM, Sorajja P, Dearani JA, Schaff HV, Gersh BJ, Ommen SR. Comparison of surgical septal myectomy to medical therapy alone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and syncope. *Am J Cardiol* 2013;111:388–392.
317. Cooley DA, Wukasch DC, Leachman RD. Mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Results in 27 patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1976;17:380–387.
318. Slade AK, Sadoul N, Shapiro L, Chojnowska L, Simon JP, Saumarez RC, Dodinot B, Camm AJ, McKenna WJ, Aliot E. DDD pacing in hypertrophic cardiomyopathy: a multicentre clinical experience. *Heart* 1996;75:44–49.
319. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN, Allison TG, Tajik AJ. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:435–441.
320. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, Chojnowska L, Guize L, Gras D, Jeanrenaud X, Ryden L. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group. *Eur Heart J* 1997;18:1249–1256.
321. 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, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999;99:2927–2933.
322. Mickelsen S, Bathina M, Hsu P, Holmes J, Kusumoto FM. Doppler evaluation of the descending aorta in patients with hypertrophic cardiomyopathy: potential for assessing the functional significance of outflow tract gradients and for optimizing pacemaker function. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;11:47–53.
323. Gao YC, Li Y, Han ZH, Zhang XL, Zhao H, Jiang TY. [Transcoronary ablation of septal hypertrophy versus dual-chamber cardiac pacing for the treatment of aged patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2007;35:333–336.
324. Qintar M, Morad A, Alhawasli H, Shorbaji K, Firwana B, Essali A, Kadro W. Pacing for drug-refractory or drug-intolerant hypertrophic cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD008523.
325. Topilski I, Sherez J, Keren G, Copperman I. Long-term effects of dual-chamber pacing with periodic echocardiographic evaluation of optimal atrioventricular delay in patients with hypertrophic cardiomyopathy .50 years of age. *Am J Cardiol* 2006;97:1769–1775.
326. 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.
327. O'Mahony C, Lambiase PD, Quarta G, Cardona M, Calcagnino M, Tsovolas K, Al Shaikh S, Rahman SM, Arnous S, Jones S, McKenna W, Elliott P. The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012;98:116–125.
328. Minami Y, Kajimoto K, Terajima Y, Yashiro B, Okayama D, Haruki S, Nakajima T, Kawashiro N, Kawana M, Hagiwara N. Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:2346–2355.
329. Efthimiadis GK, Pagourelis ED, Parcharidou D, Gossios T, Kamperidis V, Theofilogiannakos EK, Pappa Z, Meditskou S, Hadjimiliades S, Pliakos C, Karvounis H, Styliadis IH. Clinical characteristics and natural history of hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction. *Circ J* 2013;77:2366–2374.
330. Shah A, Duncan K, Winson G, Chaudhry FA, Sherrid MV. Severe symptoms in mid and apical hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography* 2009;26:922–933.
331. Alfonso F, Frenneaux MP, McKenna WJ. Clinical sustained uniform ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: association with left ventricular apical aneurysm. *Br Heart J* 1989;61:178–181.
332. Said SM, Schaff HV, Abel MD, Dearani JA. Transapical approach for apical myectomy and relief of midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Surg* 2012;27:443–448.
333. Kunkala MR, Schaff HV, Nishimura RA, Abel MD, Sorajja P, Dearani JA, Ommen SR. Transapical approach to myectomy for midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2013;96:564–570.
334. Gao XJ, Kang LM, Zhang J, Dou KF, Yuan JS, Yang YJ. Mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy with apical aneurysm and sustained ventricular tachycardia: a case report and literature review. *Chin Med J (Engl)* 2011;124: 1754–1757.
335. Takeda I, Sekine M, Matsushima H, Hosomi N, Nakamura T, Ohtsuki T, Yamawaki T, Matsumoto M. Two cases of cerebral embolism caused by apical thrombi in midventricular obstructive cardiomyopathy. *Intern Med* 2011;50:1059–1060.
336. Sato Y, Matsumoto N, Matsuo S, Yoda S, Tani S, Kasamaki Y, Takayama T, Kunimoto S, Saito S. Mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy associated with an apical aneurysm: evaluation of possible causes of aneurysm formation. *Yonsei Med J* 2007;48:879–882.
337. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiger A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.
338. Rosing DR, Condit JR, Maron BJ, Kent KM, Leon MB, Bonow RO, Lipson LC, Epstein SE. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy: III. Effects of long-term administration. *Am J Cardiol* 1981;48:545–553.
339. Rogers DP, Marazia S, Chow AW, Lambiase PD, Lowe MD, Frenneaux M, McKenna WJ, Elliott PM. Effect of biventricular pacing on symptoms and cardiac remodelling in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2008;10:507–513.
340. Kato TS, Takayama H, Yoshizawa S, Marboe C, Schulze PC, Farr M, Naka Y, Mancini D, Maurer MS. Cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012;110:568–574.
341. Biagini E, Spirito P, Leone O, Picchio FM, Cocco F, Ragni L, Lofiego C, Grigioni F, Potena L, Rocchi G, Bacchi-Reggiani L, Boriani G, Prandstraller D, Arbustini E, Branzi A, Rapezzi C. Heart transplantation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;101:387–392.
342. Ragni L, Biagini E, Picchio FM, Prandstraller D, Leone O, Berardini A, Perolo A, Grigioni F, di Diodoro L, Gargiulo G, Arbustini E, Rapezzi C. Heart transplantation in infants with idiopathic

- hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Transplant* 2009;13:650–653.
343. Coutu M, Perrault LP, White M, Pelletier GB, Racine N, Poirier NC, Carrier M. Cardiac transplantation for hypertrophic cardiomyopathy: a valid therapeutic option. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:413–417.
 344. Maron MS, Kalsmith BM, Udelson JE, LiW, DeNofrio D. Survival after cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2010;3: 574–579.
 345. Wynne E, Bergin JD, Ailawadi G, Kern JA, Kennedy JL. Use of a left ventricular assist device in hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Surg* 2011;26:663–665.
 346. Topilsky Y, Pereira NL, Shah DK, Boilson B, Schirger JA, Kushaha SS, Joyce LD, Park SJ. Left ventricular assist device therapy in patients with restrictive and hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2011;4:266–275.
 347. Bourmayan C, Razavi A, Fournier C, Dussaule JC, Baragan J, Gerbaux A, GayJ. Effect of propranolol on left ventricular relaxation in hypertrophic cardiomyopathy: an echographic study. *Am Heart J* 1985;109:1311–1316.
 348. Alvares RF, Goodwin JF. Non-invasive assessment of diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy on and off beta adrenergic blocking drugs. *Br Heart J* 1982;48:204–212.
 349. Wilmshurst PT, Thompson DS, Juul SM, Jenkins BS, Webb-Peploe MM. Effects of verapamil on haemodynamic function and myocardial metabolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1986;56:544–553.
 350. Udelson JE, Bonow RO, O’Gara PT, Maron BJ, Van Lingen A, Bacharach SL, Epstein SE. Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989;79:1052–1060.
 351. Pacileo G, De Cristofaro M, Russo MG, Sarubbi B, Pisacane C, Calabro R. Hypertrophic cardiomyopathy in pediatric patients: effect of verapamil on regional and global left ventricular diastolic function. *Can J Cardiol* 2000;16:146–152.
 352. Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, Conte MR, Cecchi F, Flyngrengr BP, Casey SA, Gohman TE, Bongioanni S, Spirito P. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:301–307.
 353. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, LipGY. Anovel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093–1100.
 354. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1279–1285
 355. Cecchi F, Olivetto I, Montereggi A, Santoro G, Dolara A, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1529–1536.
 356. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amarena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanan F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsanyi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH. Dronedronone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268–2276.
 357. Di Donna P, Olivetto I, Delcre SD, Caponi D, Scaglione M, Nault I, Montefusco A, Girolami F, Cecchi F, Haissaguerre M, Gaita F. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodelling, and disease progression. *Europace* 2010;12:347–355.
 358. Bunch TJ, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Brady PA, Cha YM, Rea RF, Shen WK, Powell BD, Ommen SR, Monahan KH, Haroldson JM, Packer DL. Substrate and procedural predictors of outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:1009–1014.
 359. Gaita F, Di Donna P, Olivetto I, Scaglione M, Ferrero I, Montefusco A, Caponi D, Conte MR, Nistri S, Cecchi F. Usefulness and safety of transcatheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007;99:1575–1581.
 360. Kilicaslan F, Verma A, Saad E, Themistoclakis S, Bonso A, Ravielle A, Bozbas H, Andrews MW, Beheiry S, Hao S, Cummings JE, Marrouche NF, Lakkireddy D, Wazni O, Yamaji H, Saenz LC, SalibaW, Schweikert RA, Natale A. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2006;3:275–280.
 361. McCreadyJW, SmedleyT, Lambiase PD, AhsanSY, Segal OR, Rowland E, LoweMD, ChowAW. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:355–361.
 362. Chen MS, McCarthy PM, Lever HM, Smedira NG, Lytle BL. Effectiveness of atrial fibrillation surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;93:373–375.
 363. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066–2078.
 364. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
 365. Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Calvo-Rojas G, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillon E. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis* 2013;2013:640723.
 366. Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, Shah J, Ward D, Dickie S, Tome Esteban MT, McKenna WJ. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2006;92:785–791.
 367. 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;33:1596–1601.
 368. Nicod P, Polikar R, Peterson KL. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death. *N Engl J Med* 1988;318:1255–1257.
 369. 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;7:701–704.
 370. 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;43:245–251.
 371. Joseph S, Balcon R, McDonald L. Syncope in hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to asystole. *Br Heart J* 1972;34:974–976.
 372. Maki S, Ikeda H, Muro A, Yoshida N, Shibata A, Koga Y, Imaizumi T. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82: 774–778.
 373. Autore C, Bernabo P, Barilla CS, Bruzzi P, Spirito P. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1076–1080.
 374. D’Andrea A, Caso P, Severino S, Cuomo S, Capozzi G, Calabro P, Cice G, Ascione L, Scherillo M, Calabro R. Prognostic value of intra-left ventricular electromechanical asynchrony in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:1311–1318.
 375. Maron BJ, Casey SA, Hurrell DG, Aeppli DM. Relation of left ventricular thickness to age and gender in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91: 1195–1198.
 376. Cecchi F, Olivetto I, Montereggi 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 nonreferral based patient population. *Heart* 1998;79:331–336.
 377. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, Mahon NG, McKenna WJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2212–2218.

378. Louie EK, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy with extreme increase in left ventricular wall thickness: functional and morphologic features and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:57–65.
379. Williams L, Frenneaux M. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and consequences for treatment. *Europace* 2007;9:817–822.
380. Olivotto I, Maron MS, Adabag AS, Casey SA, Vargiu D, Link MS, Udelson JE, Cecchi F, Maron BJ. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:480–487.
381. Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio AL, Chikamori T, McKenna WJ. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990;82:1995–2002.
382. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000;21:2071–2078.
383. Lee DS, Green LD, Liu PP, Dorian P, Newman DM, Grant FC, Tu JV, Alter DA. Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1573–1582.
384. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shah PM, Spencer WH III, Spirito P, Ten Cate FJ, Wigle ED. 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 Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1687–1713.
385. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, Naidu SS, Nishimura RA, Ommen SR, Rakowski H, Seidman CE, Towbin JA, Udelson JE, Yancy CW. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124:e783–e831.
386. O'Mahony C, Tome-Esteban M, Lambiase PD, Pantazis A, Dickie S, McKenna WJ, Elliott PM. A validation study of the 2003 American College of Cardiology/European Society of Cardiology and 2011 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association risk stratification and treatment algorithms for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2013; 99:534–541.
387. O'Mahony C, Lambiase PD, Rahman SM, Cardona M, Calcagnino M, Quarta G, Tsovolas K, Al Shaikh S, McKenna WJ, Elliott P. The relation of ventricular arrhythmia electrophysiological characteristics to cardiac phenotype and circadian patterns in hypertrophic cardiomyopathy. *Europace* 2012;14:724–733.
388. Kiernan TJ, Weivoda PL, Somers VK, Ommen SR, Gersh BJ. Circadian rhythm of appropriate implantable cardioverter defibrillator discharges in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:1253–1258.
389. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM, Goodwin JF. Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985;53:412–416.
390. Melacini P, Maron BJ, Bobbo F, Basso C, Tokajuk B, Zucchetto M, Thiene G, Iliceto S. Evidence that pharmacological strategies lack efficacy for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2007;93:708–710.
391. Cecchi F, Maron BJ, Epstein SE. Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1283–1288.
392. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, Lawrenz T, Boriani G, Estes NA III, Favale S, Piccininno M, Winters SL, Santini M, Betocchi S, Arribas F, Sherrid MV, Buja G, Semsarian C, Bruzzi P. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007;298:405–412.
393. Syska P, Przybylski A, Chojnowska L, Lewandowski M, Sterlinski M, Maciag A, Gepner K, Pytkowski M, Kowalik I, Maczynska-Mazuruk R, Ruzyllo W, Szwed H. Implantable cardioverter-defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy: efficacy and complications of the therapy in long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:883–889.
394. Schinkel AF, Vriesendorp PA, Sijbrands EJ, Jordaens LJ, Ten Cate FJ, Michels M. Outcome and complications after implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2012;5:552–559.
395. Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, Biffi A, Borjesson M, Carre F, Corrado D, Delise P, Dorwarth U, Hirth A, Heidbuchel H, Hoffmann E, Mellwig KP, Panhuyzen-Goedkoop N, Pisani A, Solberg EE, van Buuren F, Vanhees L, Blomstrom-Lundqvist C, Deligiannis A, Dugmore D, Glikson M, Hoff PI, Hoffmann A, Hoffmann E, Horstkotte D, Nordrehaug JE, Oudhof J, McKenna WJ, Penco M, Priori S, Reybrouck T, Senden J, Spataro A, Thiene G. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1422–1445.
396. Lin G, Nishimura RA, Gersh BJ, Phil D, Ommen SR, Ackerman MJ, Brady PA. Device complications and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2009;95:709–714.
397. Almquist AK, Montgomery JV, Haas TS, Maron BJ. Cardioverter-defibrillator implantation in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2005;2:814–819.
398. Quin EM, Cuoco FA, Forcina MS, Coker JB, Yoe RH, Spencer WH II, Fernandes VL, Nielsen CD, Sturdivant JL, Leman RB, Wharton JM, Gold MR. Defibrillation thresholds in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:569–572.
399. Roberts BD, Hood RE, Saba MM, Dickfeld TM, Saliaris AP, Shorofsky SR. Defibrillation threshold testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:1342–1346.
400. Nagai T, Kurita T, Satomi K, Noda T, Okamura H, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Kobayashi J, Kamakura S. QRS prolongation is associated with high defibrillation thresholds during cardioverter-defibrillator implantations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2009;73:1028–1032.
401. Cha YM, Gersh BJ, Maron BJ, Boriani G, Spirito P, Hodge DO, Weivoda PL, Trusty JM, Friedman PA, Hammill SC, Rea RF, Shen WK. Electrophysiologic manifestations of ventricular tachyarrhythmias provoking appropriate defibrillator interventions in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:483–487.
402. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes NA III, Greenberg H, Hall WJ, Huang DT, Kautzner J, Klein H, McNitt S, Olshansky B, Shoda M, Wilber D, Zareba W. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012;367:2275–2283.
403. Braunschweig F, Boriani G, Bauer A, Hatala R, Herrmann-Lingen C, Kautzner J, Pedersen SS, Pehrson S, Ricci R, Schali J. Management of patients receiving implantable cardiac defibrillator shocks: recommendations for acute and long-term patient management. *Europace* 2010;12:1673–1690.
404. Bardy GH, Smith WM, Hood MA, Crozier IG, Melton IC, Jordaens L, Theuns D, Park RE, Wright DJ, Connelly DT, Fynn SP, Murgatroyd FD, Sperzel J, Neuzner J, Spitzer SG, Ardashev AV, Oduro A, Boersma L, Maass AH, Van Gelder IC, Wilde AA, van Dessel PF, Knops RE, Barr CS, Lupo P, Cappato R, Grace AA. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med* 2010; 363:36–44.
405. Jarman JW, Todd DM. United Kingdom national experience of entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator technology: important lessons to learn. *Europace* 2013;15:1158–1165.
406. Olde Nordkamp LR, Dabiri AL, Boersma LV, Maass AH, de Groot JR, van Oostrom AJ, Theuns DA, Jordaens LJ, Wilde AA, Knops

- RE. The entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: initial clinical experience in a large Dutch cohort. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1933–1939.
407. Lambiase PD, Barr C, Theuns DA, Knops R, Neuzil P, Johansen JB, Hood M, Pedersen S, Kaab S, Murgatroyd F, Reeve HL, Carter N, Boersma L. Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry. *Eur Heart J* 2014.
 408. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, Sleeper LA, Messere J, Cox GF, Lurie PR, Orav EJ, Towbin JA. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2007;115:773–781.
 409. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, Casey SA, Semsarian C, Estes NA III, Shannon KM, Ashley EA, Day SM, Pacileo G, Formisano F, Devoto E, Anastakis A, Bos JM, Woo A, Autore C, Pass RH, Boriani G, Garberich RF, Almquist AK, Russell MW, Boni L, Berger S, Maron MS, Link MS. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61: 1527–1535.
 410. Decker JA, Rossano JW, Smith EO, Cannon B, Clunie SK, Gates C, Jefferies JL, Kim JJ, Price JF, Dreyer WJ, Towbin JA, Denfield SW. Risk factors and mode of death in isolated hypertrophic cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:250–254.
 411. Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, Riesenfeld T, Holmgren D, Ergander U. Echocardiographic and electrocardiographic identification of those children with hypertrophic cardiomyopathy who should be considered at high-risk of dying suddenly. *Cardiol Young* 2005;15:632–642.
 412. Dewland TA, Pellegrini CN, Wang Y, Marcus GM, Keung E, Varosy PD. Dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator selection is associated with increased complication rates and mortality among patients enrolled in the NCDR implantable cardioverter-defibrillator registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58: 1007–1013.
 413. Wilson WR, Greer GE, Grubb BP. Implantable cardioverter-defibrillators in children: a single-institutional experience. *Ann Thorac Surg* 1998;65:775–778.
 414. Kaski JP, Tome Esteban MT, Lowe M, Sporton S, Rees P, Deanfield JE, McKenna WJ, Elliott PM. Outcomes after implantable cardioverter-defibrillator treatment in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2007;93:372–374.
 415. Efthimiadis GK, Giannakoulas G, Parcharidou DG, Pagourelas ED, Kouidi EJ, Spanos G, Kamperidis V, Gavrielides S, Karvounis H, Styliadis I, Parcharidis GE. Chronotropic incompetence and its relation to exercise intolerance in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2011;153:179–184.
 416. Berrueto A, Vatasescu R, Mont L, Sitges M, Perez D, Papiashvili G, Vidal B, Francino A, Fernandez-Armenta J, Silva E, Bijmens B, Gonzalez-Juanatey JR, Brugada J. Biventricular pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a pilot study. *Heart Rhythm* 2011;8:221–227.
 417. Savage DD, Seides SF, Maron BJ, Myers DJ, Epstein SE. Prevalence of arrhythmias during 24-hour electrocardiographic monitoring and exercise testing in patients with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1979;59:866–875.
 418. Spirito P, Rapezzi C, Autore C, Bruzzi P, Bellone P, Ortolani P, Fraga PV, Chiarella F, Zoni-Berisso M, Branzi A. Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *Circulation* 1994;90:2743–2747.
 419. Morner S, Johansson B, Henein M. Arrhythmogenic left ventricular apical aneurysm in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2011;151:e8–e9.
 420. Bordignon S, Chun KR, Schmidt B. Epicardial ablation of monomorphic ventricular tachycardia storm in hypertrophic cardiomyopathy. *Europace* 2013;15:346.
 421. Wong KC, Qureshi N, Jones M, Betts TR. Epicardial ablation of monomorphic ventricular tachycardia in a case of hypertrophic cardiomyopathy with apical aneurysm. *Europace* 2013;15:296.
 422. Dukkupati SR, d'Avila A, Soejima K, Bala R, Inada K, Singh S, Stevenson WG, Marchlinski FE, Reddy VY. Long-term outcomes of combined epicardial and endocardial ablation of monomorphic ventricular tachycardia related to hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:185–194.
 423. Sorajja P, Nishimura RA, Gersh BJ, Dearani JA, Hodge DO, Wiste HJ, Ommen SR. Outcome of mildly symptomatic or asymptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:234–241.
 424. Todiere G, Aquaro GD, Piaggi P, Formisano F, Barison A, Masci PG, Strata E, Bacigalupo L, Marzilli M, Pingitore A, Lombardi M. Progression of myocardial fibrosis assessed with cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:922–929.
 425. Olivetto I, Monterege A, Mazzuoli F, Cecchi F. Clinical utility and safety of exercise testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *G Ital Cardiol* 1999;29:11–19.
 426. Sorajja P, Allison T, Hayes C, Nishimura RA, Lam CS, Ommen SR. Prognostic utility of metabolic exercise testing in minimally symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012;109:1494–1498.
 427. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:3147–3197.
 428. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving Mothers Lives: Reviewing Maternal Deaths to make motherhood safer – 2003–2005. The seventh report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. 2008.
 429. Silversides CK, Sermer M, Siu SC. Choosing the best contraceptive method for the adult with congenital heart disease. *Curr Cardiol Rep* 2009;11:298–305.
 430. Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, Kells CM, Bergin ML, Kiess MC, Marcotte F, Taylor DA, Gordon EP, Spears JC, Tam JW, Amankwah KS, Smallhorn JF, Farine D, Sorensen S. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001;104: 515–521.
 431. Autore C, Conte MR, Piccinino M, Bernabo P, Bonfiglio G, Bruzzi P, Spirito P. Risk associated with pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1864–1869.
 432. Avila WS, Amaral FM, Ramires JA, Rossi EG, Grinberg M, Bortolotto MR, Mady C, Krieger JE, Zugaib M. Influence of pregnancy on clinical course and fetal outcome of women with hypertrophic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol* 2007;88:480–485.
 433. Thaman R, Varnava A, Hamid MS, Firoozi S, Sachdev B, Condon M, Gimeno JR, Murphy R, Elliott PM, McKenna WJ. Pregnancy related complications in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2003;89:752–756.
 434. Krul SP, van der Smagt JJ, van den Berg MP, Sollie KM, Pieper PG, Spaendonck-Zwarts KY. Systematic review of pregnancy in women with inherited cardiomyopathies. *Eur J Heart Fail* 2011;13:584–594.
 435. Schuler PK, Herrey A, Wade A, Brooks R, Peebles D, Lambiase P, Walker F. Pregnancy outcome and management of women with an implantable cardioverter defibrillator: a single centre experience. *Europace* 2012;14:1740–1745.
 436. Drenthen W, Boersma E, Balci A, Moons P, Roos-Hesselink JW, Mulder BJ, Vliegen HW, van Dijk AP, Voors AA, Yap SC, van Veldhuisen DJ, Pieper PG. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2010;31:2124–2132.
 437. Lui GK, Silversides CK, Khairy P, Fernandes SM, Valente AM, Nickolaus MJ, Earing MG, Aboulhosn JA, Rosenbaum MS, Cook S, Kay JD, Jin Z, Gersony DR. Heart rate response during exercise and pregnancy outcome in women with congenital heart disease. *Circulation* 2011;123:242–248.
 438. Tadmor OP, Keren A, Rosenak D, Gal M, Shaia M, Hornstein E, Yaffe H, Graff E, Stern S, Diamant YZ. The effect of disopyramide on uterine contractions during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:482–486.
 439. Magee LA, Downar E, Sermer M, Boulton BC, Allen LC, Koren G. Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1307–1311.

440. Joglar JA, Page RL. Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf* 1999;20:85–94. 441. Tromp CH, Nanne AC, Pernet PJ, Tukkie R, Bolte AC. Electrical cardioversion during pregnancy: safe or not? *Neth Heart J* 2011;19:134–136.
442. Walker D, Kaur N, Bell R, Walker F. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and pregnancy: University College London Hospital experience. *Minerva Anesthesiol* 2007;73:485–486.
443. Pelliccia A, Maron MS, Maron BJ. Assessment of left ventricular hypertrophy in a trained athlete: differential diagnosis of physiologic athlete's heart from pathologic hypertrophy. *Prog Cardiovasc Dis* 2012;54:387–396.
444. Maron BJ, Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation* 2006;114:1633–1644.
445. Spirito P, Pelliccia A, Proschan MA, Granata M, Spataro A, Bellone P, Caselli G, Biffi A, Vecchio C, Maron BJ. Morphology of the "athlete's heart" assessed by echocardiography in 947 elite athletes representing 27 sports. *Am J Cardiol* 1994;74: 802–806.
446. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschan MA, Spirito P. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med* 1991;324: 295–301.
447. Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F, Spataro A, Caselli G. Athlete's heart in women. Echocardiographic characterization of highly trained elite female athletes. *JAMA* 1996;276:211–215.
448. Biffi A, Maron BJ, Culasso F, Verdile L, Fernando F, Di Giacinto B, Di Paolo FM, Spataro A, Delise P, Pelliccia A. Patterns of ventricular tachyarrhythmias associated with training, deconditioning and retraining in elite athletes without cardiovascular abnormalities. *Am J Cardiol* 2011;107:697–703.
449. Biffi A, Maron BJ, Di Giacinto B, Porcaccia P, Verdile L, Fernando F, Spataro A, Culasso F, Casasco M, Pelliccia A. Relation between training-induced left ventricular hypertrophy and risk for ventricular tachyarrhythmias in elite athletes. *Am J Cardiol* 2008;101:1792–1795.
450. Wilson MG, Sharma S, Carre F, Charron P, Richard P, O'Hanlon R, Prasad SK, Heidbuchel H, Brugada J, Salah O, Sheppard M, George KP, Whyte G, Hamilton B, Chalabi H. Significance of deep T-wave inversions in asymptomatic athletes with normal cardiovascular examinations: practical solutions for managing the diagnostic conundrum. *Br J Sports Med* 2012;46 Suppl 1:i51–i58.
451. Konno T, Fujino N, Hayashi K, Uchiyama K, Masuta E, Katoh H, Sakamoto Y, Tsubokawa T, Ino H, Yamagishi M. Differences in the diagnostic value of various criteria of negative T waves for hypertrophic cardiomyopathy based on a molecular genetic diagnosis. *Clin Sci (Lond)* 2007;112:577–582.
452. Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, Sharma S, Link M, Basso C, Biffi A, Buja G, Delise P, Gussac I, Anastasakis A, Borjesson M, Bjornstad HH, Carre F, Deligiannis A, Dugmore D, Fagard R, Hoogsteen J, Mellwig KP, Panhuyzen-Goedkoop N, Solberg E, Vanhees L, Drezner J, Estes NA III, Illiceto S, Maron BJ, Peidro R, Schwartz PJ, Stein R, Thiene G, Zeppilli P, McKenna WJ. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J* 2010;31:243–259.
453. Afonso LC, Bernal J, Bax JJ, Abraham TP. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: the role of conventional and emerging technologies. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:787–800.
454. 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;10:733–742.
455. Pelliccia A, Maron BJ, De Luca R, Di Paolo FM, Spataro A, Culasso F. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation* 2002;105:944–949.
456. Maron BJ, Pelliccia A, Spataro A, Granata M. Reduction in left ventricular wall thickness after deconditioning in highly trained Olympic athletes. *Br Heart J* 1993;69: 125–128.
457. Papadakis M, Carre F, Kervio G, Rawlins J, Panoulas VF, Chandra N, Basavarajaiah S, Carby L, Fonseca T, Sharma S. The prevalence, distribution, and clinical outcomes of electrocardiographic repolarization patterns in male athletes of African/Afro-Caribbean origin. *Eur Heart J* 2011;32:2304–2313.
458. Sheikh N, Papadakis M, Carre F, Kervio G, Panoulas VF, Ghani S, Zaidi A, Gati S, Rawlins J, Wilson MG, Sharma S. Cardiac adaptation to exercise in adolescent athletes of African ethnicity: an emergent elite athletic population. *Br J Sports Med* 2013;47:585–592.
459. Pagourelis ED, Efthimiadis GK, Kouidi E, Zorou P, Giannoglou G, Deligiannis A, Athyros VG, Karagiannis A, Geleris P. Efficacy of various "classic" echocardiographic and laboratory indices in distinguishing the "gray zone" between athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study. *Echocardiography* 2013;30: 131–139.
460. Gruner C, Ivanov J, Care M, Williams L, Moravsky G, Yang H, Laczay B, Siminovitch K, Woo A, Rakowski H. Toronto hypertrophic cardiomyopathy genotype score for prediction of a positive genotype in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;6:19–26.
461. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996;275:1507–1513.
462. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41–46.
463. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlöf B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292: 2343–2349.
464. Skudicky D, Sareli P, Libhaber E, Candy G, Radevski I, Valtchanova Z, Tshel E, Thijs L, Wang JG, Staessen JA. Relationship between treatment-induced changes in left ventricular mass and blood pressure in black african hypertensive patients: results of the Baragwanath Trial. *Circulation* 2002;105:830–836.
465. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, Cherif PC, Smith BA, Dahlöf B. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009;119:530–537.
466. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, Mureddu G, Pede S, Maggioni AP, Lucci D, Reboldi G. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;374:525–533.
467. Pewsner D, Juni P, Egger M, Battaglia M, Sundstrom J, Bachmann LM. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ* 2007;335:711.
468. Olsen MH, Wachtell K, Hermann KL, Frandsen E, Dige-Petersen H, Rokkedal J, Devereux RB, Ibsen H. Is cardiovascular remodeling in patients with essential hypertension related to more than high blood pressure? A LIFE substudy. Losartan Intervention For Endpoint-Reduction in Hypertension. *Am Heart J* 2002;144: 530–537.
469. Tang W, Devereux RB, Rao DC, Oberman A, Hopkins PN, Kitzman DW, Arnett DK. Associations between angiotensinogen gene variants and left ventricular mass and function in the HyperGEN study. *Am Heart J* 2002;143:854–860.
470. Brady TM, Fivush B, Flynn JT, Parekh R. Ability of blood pressure to predict left ventricular hypertrophy in children with primary hypertension. *J Pediatr* 2008;152: 73–78.
471. Petersen SE, Selvanayagam JB, Francis JM, Myerson SG, Wiesmann F, Robson MD, Ostman-Smith I, Casadei B, Watkins H, Neubauer S. Differentiation of athlete's heart from pathological forms of cardiac hypertrophy by means of geometric indices derived from cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005;7:551–558.
472. Sipola P, Magga J, Husso M, Jaaskelainen P, Peuhkurinen K, Kuusisto J. Cardiac MRI assessed left ventricular hypertrophy in differentiating hypertensive heart disease from hypertrophic cardiomyopathy attributable to a sarcomeric gene mutation. *Eur Radiol* 2011;21:1383–1389.
473. Puntmann VO, Jahnke C, Gebker R, Schnackenburg B, Fox KF, Fleck E, Paetsch I. Usefulness of magnetic resonance imaging to distinguish hypertensive and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010;106:1016–1022.

474. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Sardone M, Porcellati C. Asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in essential hypertension: prevalence, determinants, and prognostic value. *Hypertension* 2005;45:412–418.
475. Gerds E, Okin PM, Boman K, Wachtell K, Nieminen MS, Dahlöf B, Devereux RB. Association of heart failure hospitalizations with combined electrocardiography and echocardiography criteria for left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 2012;25:678–683.
476. Cuspidi C, Negri F, Muiesan ML, Capra A, Lonati L, Milan A, Sala C, Longo M, Morganti A. Prevalence and severity of echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients in clinical practice. *Blood Press* 2011;20:3–9.
477. Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Lazzari P, Zoppi A, Preti P, Derosa G. Losartan and amlodipine on myocardial structure and function: a prospective, randomized, clinical trial. *Diabet Med* 2012;29:24–31.
478. Peterson GE, de Backer T, Contreras G, Wang X, Kendrick C, Greene T, Appel LJ, Randall OS, Lea J, Smogorzewski M, Vagaonescu T, Phillips RA. Relationship of left ventricular hypertrophy and diastolic function with cardiovascular and renal outcomes in African Americans with hypertensive chronic kidney disease. *Hypertension* 2013;62:518–525.
479. Vinereanu D, Florescu N, Sculthorpe N, Tweddel AC, Stephens MR, Fraser AG. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am J Cardiol* 2001;88: 53–58.
480. Kato TS, Noda A, Izawa H, Yamada A, Obata K, Nagata K, Iwase M, Murohara T, Yokota M. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation* 2004;110:3808–3814.
481. Faber L, Heemann A, Surig M, Michalowski Z, Gleichmann U, Klempt HW. Outflow acceleration assessed by continuous-wave doppler echocardiography in left ventricular hypertrophy: an analysis of 103 consecutive cases. *Cardiology* 1998;90: 220–226.
482. Zywicka K, Jenni R, Pellikka PA, Faeh-Gunz A, Seifert B, Attenhofer Jost CH. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction evoked by exercise echocardiography: prevalence and predictive factors in a prospective study. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9:665–671.
483. Savage DD, Seides SF, Clark CE, Henry WL, Maron BJ, Robinson FC, Epstein SE. Electrocardiographic findings in patients with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1978;58:402–408.
484. Montgomery JV, Harris KM, Casey SA, Zenovich AG, Maron BJ. Relation of electrocardiographic patterns to phenotypic expression and clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005;96:270–275.
485. McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987;317: 787–792.
486. Siegel D, Cheitlin MD, Black DM, Seeley D, Hearst N, Hulley SB. Risk of ventricular arrhythmias in hypertensive men with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1990;65:742–747.
487. Hennersdorf MG, Strauer BE. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias. *J Hypertens* 2001;19:167–177.
488. Binder J, Ommen SR, Gersh BJ, Van Driest SL, Tajik AJ, Nishimura RA, Ackerman MJ. Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: septal morphological features predict the presence of myofibrillar mutations. *Mayo Clin Proc* 2006;81:459–467.
489. Konishi C, Shiraishi J, Muraguchi N, Ohtsuki K, Inoue M, Tatsumi T, Azuma A, Matsubara H. Beneficial effect of cibenzoline on left ventricular pressure gradient with sigmoid septum. *Circ J* 2004;68:968–971.
490. Ranasinghe I, Yeoh T, Yiannikas J. Negative inotropic agents for the treatment of left ventricular outflow tract obstruction due to sigmoid septum and concentric left ventricular hypertrophy. *Heart Lung Circ* 2011;20:579–586.
491. Tuset N, Cramariuc D, Rieck AE, Wachtell K, Gerds E. Asymmetric septal hypertrophy - a marker of hypertension in aortic stenosis (a SEAS substudy). *Blood Press* 2010;19:140–144.
492. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Gulati A, Alpendurada F, Jabbour A, Maceira A, Roussin I, Northridge DB, Kilner PJ, Cook SA, Boon NA, Pepper J, Mohiaddin RH, Newby DE, Pennell DJ, Prasad SK. Left ventricular remodeling and hypertrophy in patients with aortic stenosis: insights from cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:50.
493. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451–2496.
494. Di Tommaso L, Stassano P, Mannacio V, Russolillo V, Monaco M, Pinna G, Vosa C. Asymmetric septal hypertrophy in patients with severe aortic stenosis: the usefulness of associated septal myectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:171–175.
495. Kar AK, Roy S, Panja M. Aortic regurgitation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Assoc Physicians India* 1993;41:576–578.
496. Shiota T, Sakamoto T, Takenaka K, Amano K, Hada Y, Hasegawa I, Suzuki J, Takahashi H, Sugimoto T. Aortic regurgitation associated with hypertrophic cardiomyopathy: a colour Doppler echocardiographic study. *Br Heart J* 1989;62: 171–176.
497. 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: 365–371.
498. Brown PS Jr, Roberts CS, McIntosh CL, Clark RE. Aortic regurgitation after left ventricular myotomy and myectomy. *Ann Thorac Surg* 1991;51:585–592.
499. Sasson Z, Prieur T, Skrobik Y, Fulop JC, Williams WG, Henderson MA, Gresser C, Wigle ED, Rakowski H. Aortic regurgitation: a common complication after surgery for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:63–67.
500. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin JL, Badano L, Zamorano JL. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010; 11:307–332.
501. Spirito P, Rapezzi C, Bellone P, Betocchi S, Autore C, Conte MR, Bezante GP, Bruzzi P. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, and indications for antibiotic prophylaxis. *Circulation* 1999;99:2132–2137.
502. Alessandri N, Pannarale G, del Monte F, Moretti F, Marino B, Reale A. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and infective endocarditis: a report of seven cases and a review of the literature. *Eur Heart J* 1990;11:1041–1048.
503. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus AM, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Muller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30:2369–2413.
504. Vijgen J, Botto G, Camm J, Hoijer CJ, Jung W, Le Heuzey JY, Lubinski A, Norekval TM, Santomauro M, Schalij M, Schmid JP, Vardas P. Consensus statement of the European Heart Rhythm Association: updated recommendations for driving by patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2010;9:3–14.
505. Smith D, Toff W, Joy M, Dowdall N, Johnston R, Clark L, Gibbs S, Boon N, Hackett D, Aps C, Anderson M, Cleland J. Fitness to fly for passengers with cardiovascular disease. *Heart* 2010;96 Suppl 2:ii1–16.
506. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 201–211.