

# Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i postępowania w kardiomiopatii przerostowej w 2014 roku

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i postępowania w kardiomiopatii przerostowej

## Spis treści

Skróty i akronimy .....	1055
<b>1. Przedmowa.....</b>	<b>1056</b>
<b>2. Wprowadzenie .....</b>	<b>1057</b>
2.1. Definicja .....	1057
2.2. Zakres wytycznych.....	1057
<b>3. Epidemiologia.....</b>	<b>1058</b>
<b>4. Etiologia.....</b>	<b>1058</b>
4.1. Mutacje genów białek sarkomeru .....	1058
4.2. Choroby metaboliczne .....	1058
4.3. Kardiomiopatie mitochondrialne .....	1058
4.4. Choroby nerwowo-mięśniowe.....	1058
4.5. Zespoły wad wrodzonych.....	1059
4.6. Choroby naciekowe/zapalne.....	1059
4.7. Choroby endokrynologiczne.....	1059
4.8. Leki .....	1060
<b>5. Rozpoznanie.....</b>	<b>1060</b>
5.1. Kryteria diagnostyczne .....	1060
5.1.1. Dorośli.....	1060
5.1.2. Dzieci .....	1060
5.1.3. Krewni .....	1060
5.2. Badanie podmiotowe i przedmiotowe .....	1061
5.3. Elektrokardiografia spoczynkowa i monitorowanie ambulatoryjne .....	1062
5.4. Echokardiografia.....	1063
5.4.1. Ocena grubości ściany lewej komory.....	1063
5.4.2. Powiązane nieprawidłowości zastawki mitralnej oraz drogi odpływu lewej komory.....	1063
5.4.3. Ocena utajonego zwężenia.....	1064
5.4.4. Powiększenie lewego przedsionka.....	1065
5.4.5. Ocena funkcji rozkurczowej.....	1065
5.4.6. Funkcja skurczowa .....	1065
5.4.7. Wartość echokardiografii w diagnostyce różnicowej .....	1065
5.4.8. Echokardiografia kontrastowa.....	1066
5.4.9. Echokardiografia przezprzelykowa.....	1067
5.5. Obrazowanie metodą sercowo-naczyniowego rezonansu magnetycznego .....	1067
5.5.1. Ocena morfologii i funkcji komory .....	1067
5.5.2. Włóknienie miokardium.....	1067
5.5.3. Późne wzmocnienie gadolinium a rokowanie .....	1068
5.5.4. Rozpoznanie różnicowe .....	1068
5.6. Obrazowanie metodami medycyny nuklearnej i tomografii komputerowej.....	1069
5.7. Biopsja endomiokardialna.....	1069
5.8. Badania laboratoryjne .....	1069

<b>6. Badania genetyczne oraz badania przesiewowe krewnych.....</b>	<b>1070</b>
6.1. Poradnictwo genetyczne.....	1070
6.2. Metody genetyki molekularnej w badaniach przesiewowych pacjentów.....	1071
6.3. Wskazania do badań genetycznych pacjentów .....	1071
6.4. Genetyczne i kliniczne badania przesiewowe krewnych.....	1072
6.4.1. Rodziny, w których określono rodzaj mutacji odpowiedzialnej za chorobę .....	1072
6.4.2. Rodziny, w których nie określono rodzaju mutacji odpowiedzialnej za chorobę.....	1073
6.5. Kliniczne i genetyczne badania przesiewowe dzieci .....	1073
6.6. Obserwacja nosicieli mutacji bez fenotypu choroby .....	1074
6.7. Przedimplantacyjne i prenatalne badania genetyczne .....	1074
<b>7. Zapewnienie opieki .....</b>	<b>1075</b>
7.1. Edukacja i szkolenie .....	1075
<b>8. Ocena objawów.....</b>	<b>1075</b>
8.1. Ból w klatce piersiowej.....	1075
8.2. Niewydolność serca.....	1076
8.2.1. Inwazyjna ocena ciśnień.....	1076
8.2.2. Ocena wydolności sercowo-płucnej .....	1077
8.3. Omdlenia.....	1077
8.4. Kołatania serca .....	1078
8.5. Rola badania elektrofizjologicznego.....	1079
<b>9. Postępowanie w przypadku wystąpienia objawów lub powikłań.....</b>	<b>1079</b>
9.1. Zwężenie drogi odpływu lewej komory.....	1079
9.1.1. Ogólne zasady .....	1079
9.1.2. Leczenie farmakologiczne .....	1080
9.1.3. Leczenie inwazyjne zwężenia drogi odpływu lewej komory.....	1081
9.1.3.1. Leczenie chirurgiczne.....	1081
9.1.3.2. Ablacja alkoholowa przegrody międzykomorowej .....	1082
9.1.3.3. Leczenie chirurgiczne a ablacja alkoholowa.....	1082
9.1.3.4. Minimalne wymagania stawiane operatorom .....	1083
9.1.3.5. Stymulacja dwujamowa.....	1084
9.2. Zwężenie śródkomorowe lewej komory oraz tętniaki koniuszka.....	1084
9.3. Postępowanie u pacjentów z objawami klinicznymi, bez zwężenia drogi odpływu lewej komory .....	1085
9.3.1. Niewydolność serca .....	1085
9.3.1.1. Leczenie farmakologiczne .....	1085
9.3.1.2. Terapia resynchronizująca serca.....	1086
9.3.1.3. Przeszczep serca .....	1086
9.3.1.4. Urządzenia do wspomagania lewej komory.....	1087
9.3.2. Dławica piersiowa.....	1087
9.4. Przedśionkowe zaburzenia rytmu serca.....	1088
9.4.1. Leczenie doraźne .....	1088
9.4.2. Profilaktyka incydentów zakrzepowo-zatorowych.....	1088
9.4.3. Kontrola częstotliwości rytmu komór .....	1090
9.4.4. Kontrola rodzaju rytmu serca.....	1090
9.5. Nagły zgon sercowy.....	1090
9.5.1. Kliniczna ocena ryzyka .....	1090
9.5.2. Modele oceny ryzyka nagłego zgonu sercowego.....	1091
9.5.3. Prewencja nagłych zgonów sercowych .....	1092
9.5.3.1. Ograniczenie wysiłku .....	1092
9.5.3.2. Leki antyarytmiczne .....	1092
9.5.3.3. Wszczepialne kardiowertery–defibrylatory.....	1092
9.5.3.3.1. Profilaktyka wtórna.....	1092
9.5.3.3.2. Profilaktyka pierwotna .....	1092
9.5.3.3.3. Praktyczne aspekty wszczepienia ICD .....	1094
9.5.4. Ryzyko nagłego zgonu sercowego u dzieci .....	1096

9.6. Objawowa bradykardia i blok przedsionkowo-komorowy.....	1096
9.7. Częstoskurcz komorowy.....	1096
<b>10. Zalecenia dotyczące rutynowej obserwacji.....</b>	<b>1096</b>
<b>11. Posiadanie potomstwa i antykoncepcja .....</b>	<b>1097</b>
11.1. Wprowadzenie .....	1097
11.2. Antykoncepcja i przerywanie ciąży.....	1097
11.3. Leczenie bezpłodności .....	1098
11.4. Poradnictwo przedkoncepcyjne.....	1098
11.5. Postępowanie w czasie ciąży i porodu .....	1099
<b>12. Zagadnienia szczególne .....</b>	<b>1100</b>
12.1. Rozpoznanie kardiomiopatii przerostowej u sportowców .....	1100
12.2. Nadciśnienie tętnicze .....	1100
12.2.1. Metody obrazowe.....	1100
12.2.2. Elektrokardiogram .....	1101
12.3. Izolowany przerost części podstawnej przegrody międzykomorowej (przegroda sigmoidalna) u osób w podeszłym wieku .....	1101
12.4. Rozpoznanie i postępowanie w przypadku wad zastawkowych u pacjentów z kardiomiopatią przerostową .....	1101
12.4.1. Wady zastawki aortalnej.....	1101
12.4.2. Wady zastawki mitralnej.....	1101
12.4.3. Zapobieganie zapaleniu wsierdza .....	1103
<b>13. Życie z kardiomiopatią — porady dla pacjentów .....</b>	<b>1103</b>
<b>14. Dodatek.....</b>	<b>1103</b>
<b>15. Dodatek internetowy.....</b>	<b>1104</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>1114</b>

# Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i postępowania w kardiomiopatii przerostowej w 2014 roku

## Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i postępowania w kardiomiopatii przerostowej

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Perry M. Elliott\*, przewodniczący (Wielka Brytania), Aris Anastasakis (Grecja), Michael A. Borger (Niemcy), Martin Borggrefe (Niemcy), Franco Cecchi (Włochy), Phillippe Charron (Francja), Albert Alain Hagege (Francja), Antoine Lafont (Francja), Giuseppe Limongelli (Włochy), Heiko Mahrholdt (Niemcy), Wiliam J. McKenna (Wielka Brytania), Jens Mogensen (Dania), Petros Nihoyannopoulos (Wielka Brytania), Stefano Nistri (Włochy), Petronella G. Pieper (Holandia), Burkert Pieske (Austria), Claudio Rapezzi (Włochy), Frans H. Rutten (Holandia), Christoph Tillmanns (Niemcy), Hugh Watkins (Wielka Brytania)

Dodatkowo: Constantinos O'Mahony (Wielka Brytania)

Komisja Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw Wytycznych Postępowania (*ESC Committee for Practice Guidelines*):

Jose Luis Zamorano, przewodniczący (Hiszpania), Stephan Achenbach (Niemcy), Helmut Baumgartner (Niemcy), Jeroen J. Bax (Holandia), Héctor Bueno (Hiszpania), Veronica Dean (Francja), Christi Deaton (Wielka Brytania), Çetin Erol (Turcja), Robert Fagard (Belgia), Roberto Ferrari (Włochy), David Hasdai (Izrael), Arno W. Hoes (Holandia), Paulus Kirchhof (Niemcy/Wielka Brytania), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Belgia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Ales Linhart (Czechy), Petros Nihoyannopoulos (Wielka Brytania), Massimo F. Piepoli (Włochy), Piotr Ponikowski (Polska), Per Anton Sirnes (Norwegia), Juan Luis Tamargo (Hiszpania), Michał Tendera (Polska), Adam Torbicki (Polska), Wiliam Wijns (Belgia), Stephan Windecker (Szwajcaria)

Recenzenci dokumentu: David Hasdai, koordynator z ramienia CPG (Izrael), Piotr Ponikowski, koordynator z ramienia CPG (Polska), Stephan Achenbach (Niemcy), Fernando Alfonso (Hiszpania), Cristina Basso (Włochy), Nuno Miguel Cardim (Portugalia), Juan Ramon Gimeno (Hiszpania), Stephane Heymans (Holandia), Per Johan Holm (Szwecja), Andre Keren (Izrael), Paulus Kirchhof (Niemcy/Wielka Brytania), Philippe Kolh (Belgia), Christos Lionis (Grecja), Claudio Muneretto (Włochy), Silvia Priori (Włochy), Maria Jesus Salvador (Hiszpania), Christian Wolpert (Niemcy), Jose Luis Zamorano (Hiszpania)

\***Autor, do którego należy kierować korespondencję:** Perry M. Elliott, Cardiology Department, The Heart Hospital, 16–18 Westmoreland Street, London W1G 8PH, United Kingdom, tel: +44 203 456 7898; e-mail: perry.elliott@ucl.ac.uk

**W opracowaniu tego dokumentu uczestniczyły również inne organizacje ESC:**

Stowarzyszenia ESC: *European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)*, *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*, *European Heart Rhythm Association (EHRA)*, *Heart Failure Association (HFA)*

Grupy Robocze ESC: *Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy*, *Cardiovascular Surgery*, *Developmental Anatomy and Pathology*, *Grown-up Congenital Heart Disease*, *Myocardial and Pericardial Diseases*, *Myocardial and Pericardial Diseases*

Rady ESC: *CCP, Council for Cardiology Practice*, *CPC, Cardiovascular Primary Care*

Niniejsze wytyczne ESC (European Society of Cardiology) opublikowano wyłącznie do użytku prywatnego w celach edukacyjnych. Nie zezwala się na komercyjne wykorzystanie. Żadna z części Wytycznych ESC nie może być przetłumaczona ani kopiowana w żadnej postaci bez pisemnej zgody ESC. Pozwolenie można uzyskać po przesłaniu pisemnej prośby do Oxford University Press, wydawcy *European Heart Journal*, który w imieniu ESC udziela takiego zezwolenia.

**Oświadczenie:** Wytyczne ESC reprezentują stanowisko tego towarzystwa i powstały po dokładnej ocenie dowodów naukowych dostępnych w czasie, kiedy przygotowywano niniejszy dokument. ESC nie ponosi odpowiedzialności w przypadku jakichkolwiek sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności między wytycznymi ESC a jakimikolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami lub wytycznymi wydanymi przez odpowiednie instytucje zdrowia publicznego, zwłaszcza w odniesieniu do właściwego wykorzystywania strategii opieki zdrowotnej lub leczenia. Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali te wytyczne ESC, gdy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem oraz, jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne, z opiekunem pacjenta. Wytyczne ESC nie zwalniają też pracowników opieki zdrowotnej z konieczności pełnego i dokładnego rozważenia odpowiednich oficjalnych uaktualnionych zaleceń lub wytycznych wydanych przez kompetentne instytucje zdrowia publicznego w celu odpowiedniego postępowania z każdym pacjentem w świetle naukowo akceptowanych danych odnoszących się do ich zobowiązań etycznych i zawodowych. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich stosowania (przepisywania).

© *The European Society of Cardiology* 2014. Wszystkie prawa zastrzeżone. Prośby o zezwolenia prosimy kierować na adres e-mail: journals.permissions@oup.com.

Tłumaczenie: dr n. med. Anna Wysocka; korekty: dr n. med. Urszula Grochowicz, dr hab. n. med. Bronisław Bednarz, prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, dr hab. n. med. Radosław Lenarczyk

Recenzentów dokumentu ze strony narodowych towarzystw kardiologicznych wchodzących w skład ESC wymieniono w Dodatku.

Formularze dotyczące potencjalnych konfliktów interesów autorów i recenzentów są dostępne na stronie internetowej ESC pod adresem [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

**Słowa kluczowe:** wytyczne, rozpoznanie, obrazowanie serca, genetyka, objawy, niewydolność serca, zaburzenia rytmu, zwężenie drogi odpływu lewej komory, nagły zgon sercowy, wszczepialny kardiowerter–defibrylator, ciąża, sportowcy, nadciśnienie tętnicze, choroby zastawkowe

## Skróty i akronimy

2D	dwuwymiarowy	FHL1	białko 1 FHL ( <i>four and half LIM</i> )
99m-Tc-DPD	kwasy 99mTechnetu-3,3-difosfo-1,2-propa- nodikarboksyłowy	HAS-BLED	nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa funkcja wątroby/nerek (1 pkt każda), udar mózgu, krwawienie w wywiadzie lub skłonność do krwawień, niestabilny poziom INR, podeszły wiek (> 64 lat), leki/alkohol (1 pkt każdy)
ACE	konwertaza angiotensyny	HCM	kardiomiopatia przerostowa
AF	migotanie przedsionków	HF	niewydolność serca
AL	łańcuch lekki amyloidu	hs-cTnT	wysokoczuła sercowa troponina T
AR	niedomykalność zastawki aortalnej	HTS	wysoko wydajne testy przesiewowe
ARB	antagonista receptora angiotensynowego	ICD	wszczepialny kardiowerter–defibrylator
ATTR	skrobiawica transtyretynowa	ILR	wszczepialny rejestrator pętłowy
AV	przedsionkowo-komorowy	INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany
BiVAD	dwukomorowe urządzenie wspomagające pracę serca	LA	lewy przedsionek
BNP	peptyd natriuretyczny typu B	LAMP-2	błonowe białko 2 związane z lizosomami
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>	LBBB	blok lewej odnogi pęczka Hisa
CFC	sercowo-twarzowo-skórny	LEOPARD	plamy soczewicowate, nieprawidłowy obraz EKG, hiperteloryzm oczny, zwężenie pnia płucnego, nieprawidłowości narzą- dów płciowych zewnętrznych, zahamowa- nie wzrostu, głuchota czuciowo-nerwowa
CHA <sub>2</sub> -DS <sub>2</sub> -VASc	przewlekła niewydolność serca, nadciśnie- nie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 pkt), cukrzy- ca, udar mózgu (2 pkt), choroba układu naczyniowego, wiek 65–74 lata, płeć żeńską	LGE	późne wzmocnienie gadolinium
CMR	sercowy rezonans magnetyczny	LV	lewa komora
CPG	<i>Committee for Practice Guidelines</i>	LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory
CRT	terapia resynchronizująca serce	LVAD	urządzenie wspomagające lewą komorę
CRT-D	terapia resynchronizująca serce z możliwością defibrylacji	LVH	przerost lewej komory
CRT-P	terapia resynchronizująca serce z funkcją rozrusznika	LVOTO	zwężenie drogi odpływu lewej komory
CT	tomografia komputerowa	MADIT-RIT	<i>Multicenter Automatic Defibrillator Im- plantation Trial — Reduce Inappropriate Therapy</i>
DC	kardiowersja elektryczna	MCS	mechaniczne wspomaganie krążenia
DNA	kwasy dezoksyrybonukleinowy	MAPK	kinaza białkowa aktywowana mitogenami
E/A	stosunek maksymalnej prędkości fazy wczesnego napełniania (E) do maksymal- nej prędkości późnej fazy napełniania w czasie skurczu przedsionka	MELAS	miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa, występowanie incy- dentów podobnych do udarów
E/e'	stosunek maksymalnej prędkości fazy wczesnego napełniania (E) do prędkości wczesnorozkurczowej pierścienia mitralnego (e')	MERF	padaczka miokloniczna z obecnością włókien „poszarpanych” („szmatowatych”)
EACT	<i>European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>	MRA	antagonista receptora mineralo- kortykoidowego
EF	frakcja wyrzutowa	MYBPC3	białko C wiążące miozynę, typu sercowego
EKG	elektrokardiogram	MYH7	miozyna-7 (łańcuch ciężki β-miozyny)/ łańcuch ciężki miozyny 7
EPS	badanie elektrofizjologiczne	MYL3	łańcuch lekki miozyny 3
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>	NOAC	doustne leki przeciwzakrzepowe nienale- żące do grupy antagonistów witaminy K
FDA	(US) <i>Food and Drug Administration</i>		

NSVT	nieutralony częstoskurcz komorowy
NT-proBNP	N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OAC	doustne antykoagulanty
PC-CMR	sercowy rezonans magnetyczny z kontrastem
PDE <sub>5</sub>	fosfodiesteraza typu 5
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PRKAG2	podjednostka gamma2 kinazy proteinowej aktywowanej adenozyonomonofosforanem
RAAS	układ renina–angiotensyna–aldosteron
RV	prawa komora
SAM	skurczowy ruch przedniego płata zastawki mitralnej
SCD	nagły zgon sercowy
SAA	alkoholowa ablacja przegrody
S-ICD™	podskórny implantowany kardiowerter–defibrylator
SPECT	tomografia emisyjna pojedynczego fotonu
SVT	częstoskurcz nadkomorowy
TEE	echokardiografia przezprzełykowa
TNNI3	sercowa troponina I
TNNT2	sercowa troponina T
TPM1	łańcuch $\alpha_1$ tropomiozyny
TTE	echokardiografia przezklatkowa
TTR	transtyretyna
VF	migotanie komór
VKA	antagonista witaminy K
VT	częstoskurcz komorowy
WHO	<i>World Health Organization</i>

## 1. Przedmowa

W wytycznych eksperci w danej dziedzinie podsumowują i oceniają aktualnie dostępne dane dotyczące określonego zagadnienia, aby ułatwić lekarzom klinicyzom wybór najlepszej strategii postępowania u poszczególnych chorych, obciążonych danym schorzeniem, biorąc pod uwagę zarówno wynik leczenia, jak również współczynnik korzyści i ryzyka związany z określonym sposobem diagnostyki i leczenia. Wytyczne i zalecenia powinny pomagać lekarzom w podejmowaniu decyzji w codziennej praktyce, ale ostateczne decyzje dotyczące indywidualnych pacjentów muszą być

podejmowane przez lekarza odpowiedzialnego za leczenie po konsultacji z pacjentem lub w razie potrzeby jego opiekunem.

W ostatnich latach Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC), podobnie jak wiele innych towarzystw i organizacji przedstawiło wiele wytycznych dotyczących różnych zagadnień. Ze względu na istotny wpływ na praktykę kliniczną ustalono kryteria jakości danych w celu ułatwienia ich oceny osobom korzystającym z wytycznych. Zalecenia dotyczące formułowania i wydawania wytycznych ESC znajdują się na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/escguidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Wytyczne wyrażają oficjalne stanowisko ESC dotyczące danego zagadnienia i są systematycznie aktualizowane.

Członków niniejszej Grupy Roboczej wybrano spośród specjalistów zaangażowanych w opiekę medyczną nad chorymi obciążonymi omawianą patologią. Wybrani eksperci z danej dziedziny dokonali szerokiego przeglądu opublikowanych danych dotyczących postępowania (w tym rozpoznawania, leczenia, zapobiegania i rehabilitacji) w opisywanym schorzeniu zgodnie z polityką Komitetu ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG). Dokonano krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, w tym również współczynnika ryzyka i korzyści. Przy dostępności odpowiednich danych oceniano przewidywany wpływ danego sposobu postępowania na stan zdrowia większych populacji. Poziom dowodów oraz siłę zaleceń dotyczących konkretnego sposobu postępowania stopniowano, posługując się uprzednio zdefiniowanymi klasyfikacjami, które przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Eksperti uczestniczący w opracowywaniu wytycznych są zobowiązani do przedstawienia wszelkich związków, które mogą być odebrane jako rzeczywisty lub potencjalny konflikt interesów. Niniejsze formularze wykluczenia zebrane w jednym dokumencie dostępne są na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Jakikolwiek konflikt interesów powstający w czasie przygotowywania wytycznych musi być zgłaszany do ESC, a formularze odpowiednio uaktualniane. Grupa Robocza zajmująca się danym problemem otrzymuje wsparcie finansowe ze strony ESC i pracuje bez jakiegokolwiek zaangażowania przemysłu medycznego.

**Tabela 1.** Klasy zaleceń

Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się

**Tabela 2.** Poziomy wiarygodności danych

Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

Komitet ESC ds. Wytycznych Postępowania nadzoruje i koordynuje przygotowanie nowych wytycznych przez grupy robocze, grupy ekspertów czy konsensusy panelowe. Komitet ponadto odpowiada za procesy zaakceptowania wypracowanych wytycznych. Przygotowany dokument zostaje poddany ocenie ekspertów wchodzących w skład grupy roboczej oraz zewnętrznych recenzentów. Po wprowadzeniu odpowiednich zmian wytyczne są akceptowane przez wszystkich ekspertów będących członkami grupy roboczej. Ostateczna wersja dokumentu jest zatwierdzana przez CPG do publikacji w czasopiśmie *European Heart Journal*. Niniejszy dokument powstał w wyniku starannego uwzględnienia wszelkich danych naukowych i medycznych dostępnych w czasie jego powstawania.

Zadanie ESC nie ogranicza się jedynie do podsumowania w wytycznych wyników najnowszych badań, ale także do stworzenia narzędzi edukacyjnych oraz programów rozpowszechniających zalecenia. W celu rozpowszechnienia wytycznych opracowywane są kieszonkowe oraz elektroniczne wersje zaleceń dla użytkowników urządzeń cyfrowych (typu smartfony itd.), prezentacje, broszury, karty z podsumowaniem informacji skierowane do osób niebędących specjalistami w danej dziedzinie. Są to wersje skrócone, a osoby zainteresowane zagadnieniem powinny, w razie potrzeby, sięgnąć do pełnej wersji wytycznych, dostępnej bezpłatnie na stronie internetowej ESC. Krajowe towarzystwa naukowe będące członkami ESC zachęca się do propagowania, tłumaczenia oraz rozpowszechniania wytycznych. Należy podkreślić konieczność programowego wprowadzania do praktyki klinicznej nowych wytycznych, ponieważ wykazano, że może to wpływać korzystnie na wyniki leczenia danej choroby.

Stosowanie wytycznych umożliwia weryfikację wyników badań klinicznych i rejestrów w praktyce klinicznej, co zamyka pętlę, składającą się z wyników badań klinicznych, utworzonych na ich podstawie wytycznych oraz rozpowszechniania ich i wprowadzenia do codziennej praktyki klinicznej.

Zachęca się pracowników ochrony zdrowia do uwzględniania w pełni wytycznych w trakcie oceny klinicznej oraz korzystania ze strategii dotyczących zapobiegania, rozpoznawania i postępowania leczniczego. Wytyczne nie zdejmują jednak z lekarzy klinicystów indywidualnej odpowiedzialności za podejmowanie właściwych decyzji w zależności od konkretnych okoliczności po konsultacji z zainteresowanym chorym, a jeśli to wskazane i konieczne, również jego opiekunem. Lekarze mają również obowiązek w momencie

podejmowania leczenia weryfikować obowiązujące zasady i przepisy prawne odnoszące się do stosowanych leków i urządzeń terapeutycznych.

## 2. Wprowadzenie

### 2.1. DEFINICJA

Kardiomiopatie definiuje się jako strukturalne oraz funkcjonalne nieprawidłowości mięśnia komór, które nie wynikają z niedokrwienia na skutek choroby wieńcowej czy nieprawidłowych warunków obciążenia [1]. Historycznie opisywaną grupę chorób dzielono na podgrupę kardiomiopatii pierwotnych, w których serce jest jedynym narządem objętym patologią oraz postaci wtórne, kiedy kardiomiopatia stanowi objaw choroby ogólnoustrojowej. W aktualnych wytycznych zaadaptowano system klasyfikacji zaproponowany w ostatnim stanowisku ESC, w którym kardiomiopatie zdefiniowano na podstawie specyficznych kryteriów morfologicznych i czynnościowych oraz podzielono na podtypy uwarunkowanych genetycznie/występujących rodzinnie oraz bez podłoża genetycznego/rodzinnego, niezależnie od obecności choroby pozasercowej [1].

**Kardiomiopatia przerostowa (HCM) jest definiowana jako pogrubienie ściany lewej komory (LV), które nie wynika jedynie z nieprawidłowych warunków obciążenia.**

Powyższa definicja odnosi się do dzieci, jak i dorosłych i nie uwzględnia *a priori* przyczyny nieprawidłowości mięśnia sercowego. Ten sposób podejścia rozszerza zakres wytycznych i powoduje, że część zaleceń staje się bardziej uniwersalna, co ułatwia postępowanie w codziennej praktyce i umożliwia dokładniejsze rozpoznanie i leczenie.

### 2.2. ZAKRES WYTYCZNYCH

Inaczej niż w przypadku powszechnie występujących chorób układu sercowo-naczyniowego opublikowano bardzo niewielką liczbę randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych obejmujących pacjentów z HCM [2]. Z tego powodu większość zaleceń niniejszego dokumentu opiera się na badaniach obserwacyjnych grup pacjentów oraz zgodnych opiniach specjalistów. Celem wytycznych jest dostarczenie lekarzom praktycznych schematów postępowania diagnostycznego i leczniczego u pacjentów niezależnie od wieku, a ponieważ większość omawianych schorzeń ma podłoże genetyczne, w zaleceniach uwzględniono również diagnostykę krewnych pacjentów oraz zagadnienia związane z posiadaniem potomstwa i antykoncepcją.

Przyjęcie czysto morfologicznej definicji choroby powoduje, że należy rozważać wiele możliwych przyczyn leżących u podłoża etiologicznego, zwłaszcza u małych dzieci. Ponieważ tworzenie wyczerpującego kompendium wszystkich możliwych przyczyn HCM byłoby niepraktyczne, w wytycznych skupiono się na najczęściej występujących rodzinnych i nierodzinnych podtypach HCM, dodatkowo umieszczając

piśmiennictwo odnoszące się do rzadziej występujących schorzeń. Podobnie zalecenia dotyczące leczenia skupiają się głównie na ogólnych zasadach postępowania, ale, gdy jest to właściwe, odnoszą się do rzadkich chorób.

### 3. Epidemiologia

W kilku metodologicznie odmiennych badaniach prowadzonych w Ameryce Północnej, Europie, Azji oraz Afryce oszacowano częstość występowania niewyjaśnionego pogrubienia LV wśród dorosłych na 0,02–0,23% (dodatkowa tab. 1) [3–12]. W wielu wykazano częstość występowania zależną od wieku, z dużo niższym odsetkiem pacjentów, u których rozpoznanie postawiono przed 25. rokiem życia [9]. Na podstawie rejestrów pediatrycznych częstość występowania HCM u dzieci pozostaje nieznana, ale w badaniach populacyjnych podaje się liczby 0,3–0,5/100 000 rocznie [13, 14] (dodatkowa tab. 1). Chociaż HCM najczęściej dziedziczy się autosomalnie dominująco (patrz punkt 6), w większości badań podaje się niewielką przewagę wśród chorych płci męskiej (dodatkowa tab. 1). Nie wyjaśniono przyczyn tego zjawiska, ale może ono odzwierciedlać błąd badań przesiewowych lub wpływ genetycznych lub hormonalnych czynników modyfikujących. Z podobną częstością HCM występuje u różnych grup rasowych [3–12].

### 4. Etiologia

**U ponad 60% dorosłych pacjentów z HCM choroba jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący i wynika z mutacji genów sercowych białek sarkomeru [15–19].**

Od 5 do 10% przypadków HCM u dorosłych wynika z innych schorzeń genetycznych, w tym wrodzonych chorób metabolicznych i nerwowo-mięśniowych, nieprawidłowości chromosomalnych lub zespołów uwarunkowanych genetycznie (ryc. 1, dodatkowe tab. 2, 3) [20–21]. U niektórych pacjentów występują schorzenia nieuwarunkowane genetycznie, które naśladują postaci choroby o podłożu genetycznym, na przykład skrobiawica starcza transtyretynowa, związana z gromadzeniem się w sercu TTR typu „dzikiego” lub pierwotna, związana z łańcuchem lekkiego amyloidu (AL) [22, 23].

#### 4.1. MUTACJE GENÓW BIAŁEK SARKOMERU

Mutacje genów kodujących łańcuch ciężki  $\beta$ -miozyny (MYH7) oraz białko C wiążące miozynę (MYBPC3) przyczyniają się do większości przypadków HCM; rzadziej mutacje dotyczą genów sercowych troponin I oraz T (TNNI3, TNNT2), łańcucha  $\alpha_1$  tropomiozyny (TPM1) oraz łańcucha lekkiego miozyny 3 (MYL3). Ogólnie, u pacjentów z obecnością mutacji białek sarkomeru wcześniej występują objawy choroby, częściej stwierdza się HCM w wywiadzie rodzinnym oraz częściej obserwuje się nagłe zgonu sercowe (SCD) niż u chorych bez tych mutacji [19, 24]. W tej grupie chorych bardziej nasilone są również cechy przerostu, zaburzenia funkcji drobnych naczyń oraz włóknienie miokardium [25]. W kilku badaniach

sugerowano, że pewne mutacje białek sarkomeru wiążą się z gorszym rokowaniem, ale oparto je na obserwacji małych grup pacjentów, w niektórych przypadkach wyniki obserwacji pozostają sprzeczne, a ogranicza je rzadkie występowanie poszczególnych mutacji [26–32]. Można spodziewać się dokładniejszych danych w miarę gromadzenia informacji dotyczących poszczególnych mutacji w międzynarodowych bazach, jak na przykład ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) Wielokrotne mutacje białek sarkomeru występują nawet u 5% chorych i wiążą się z wcześniejszym wystąpieniem objawów choroby oraz bardziej nasilonym obrazem fenotypowym [33–35].

#### 4.2. CHOROBY METABOLICZNE

Wiele wrodzonych chorób metabolicznych wiąże się z przerostem lewej komory (LVH). Większość dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny, a kilka w sposób związany z chromosomem X (ryc. 1, dodatkowa tab. 3) [21]. Najczęściej występującym schorzeniem metabolicznym u dorosłych pacjentów z HCM jest choroba Andersona-Fabry'ego, która występuje z częstością około 0,5–1% pacjentów powyżej 35.–40. roku życia [36] i jest spowodowana przez mutację genu kodującego podjednostkę  $\gamma$ 2 kinazy białkowej aktywowanej adenozyntomonofosforanem (PRKAG2), występującą z częstością około 1% [37]. Opisywana częstość występowania mutacji błonowego białka-2 związanego z lizosomami (LAMP-2), która odpowiada za chorobę Danona wynosi 0,7–2,7% [38]. Mimo rzadkiego występowania choroby metaboliczne odpowiadają za obraz HCM u dzieci i młodzieży w większym odsetku niż u dorosłych.

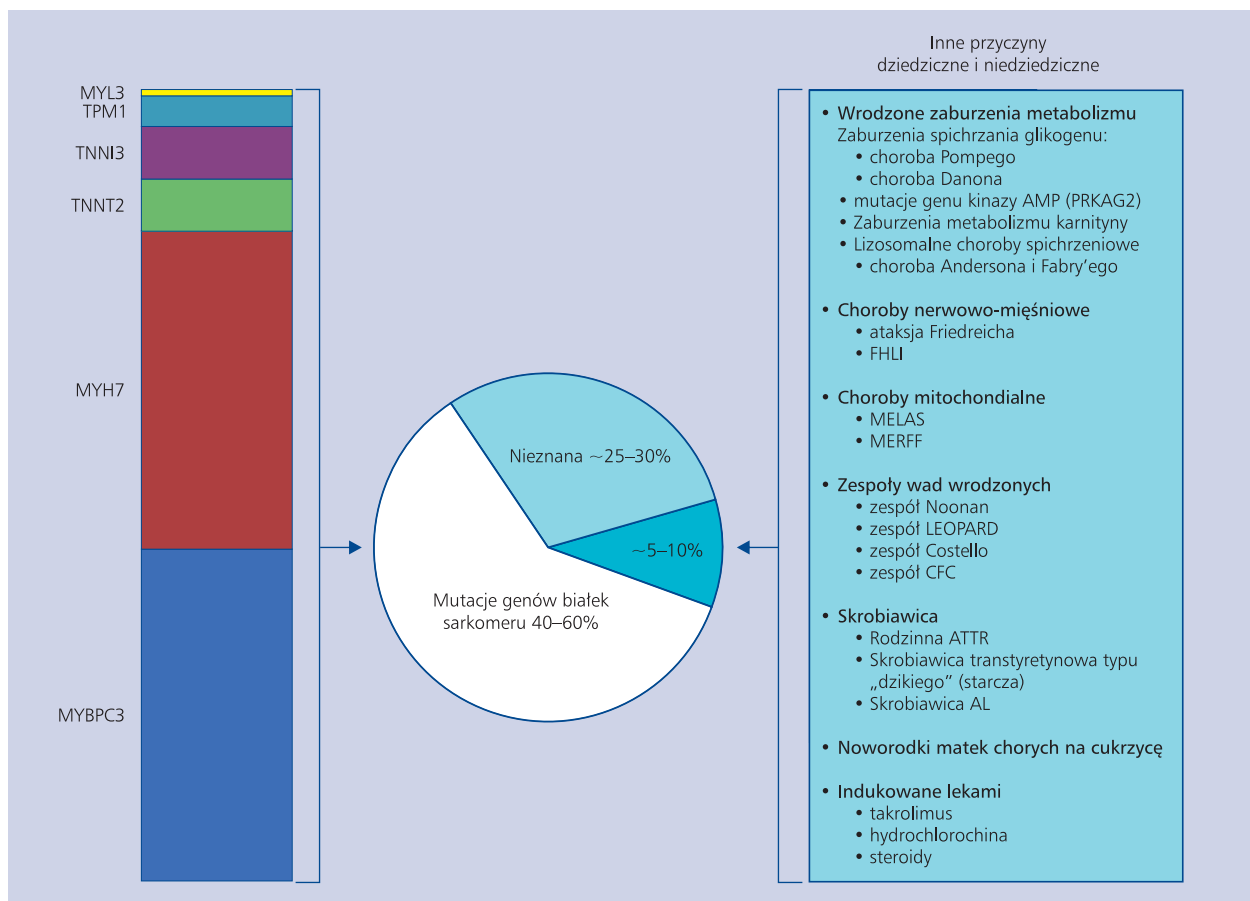
#### 4.3. KARDIOMIOPATIE MITOCHONDRIALNE

Pierwotne choroby mitochondrialne są spowodowane przez mutacje DNA jądrowego lub mitochondrialnego i dziedziczone autosomalnie dominująco, autosomalnie recesywnie, w sposób związany z chromosomem X lub z DNA matczynym [39]. Najczęściej są spowodowane przez mutacje genów kodujących składniki łańcucha oddechowego (dodatkowa tab. 3) [21]. Objawy kliniczne chorób mitochondrialnych różnią się w zależności od wieku pacjenta i w różnym stopniu obejmuje narządy wewnętrzne.

#### 4.4. CHOROBY NERWOWO-MIĘŚNIOWE

Poza ataksją Friedreicha [40, 41], HCM rzadko występuje w przebiegu chorób nerwowo-mięśniowych (ryc. 1, dodatkowa tab. 3) [21]. Opisywano obraz HCM w niektórych dystrofiach mięśniowych oraz wrodzonych miopatiach szkieletowych (np. miopatia nitkowata) [42] (dodatkowa tab. 3) [21] i związek z osłabieniem mięśni oraz przykurczami spowodowanymi przez mutację genu białka-1 FHL [43]. Mutacje genu desminy typowo powodują kardiomiopatię rozstrzeniową i restrykcyjną, ale mogą również objawiać się w postaci HCM lub bloku AV [44].





**Rycina 1.** Różnorodna etiologia kardiomiopatii przerostowej; Większość przypadków HCM u młodzieży i dorosłych wynika z mutacji genów białek sarkomeru; AL — łańcuch lekki amyloidu; ATTR — skrobiawica transtyretynowa; CFC — sercowo-twarzowo-skróny; FHL-I — białko 1 FHL; LEOPARD — plamy soczewicowate, nieprawidłowy obraz EKG, hiperteloryzm oczny, zwężenie pnia płucnego, nieprawidłowości narządów płciowych zewnętrznych, zahamowanie wzrostu, głuchota czuciowo-nerwowa; MELAS — miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa, występowanie incydentów podobnych do udarów; MERF — padaczka miokloniczna z obecnością włókien „poszarpanych” („szmatowatych”); MYL3 — łańcuch lekki miozyny 3; MYBPC3 — białko C wiążące miozynę, typu sercowego; MYH7 — łańcuch ciężki miozyny 7; TNNI3 — sercowa troponina I; TNNT2 — troponina T; TPM1 — łańcuch  $\alpha_1$  tropomiozyny

#### 4.5. ZESPOŁY WAD WRODZONYCH

Kilka zespołów wad wrodzonych wiąże się z HCM (dodatkowa tab. 3). Najczęściej są spowodowane mutacjami genów kodujących białka szlaku kinaz białkowych aktywowanych Ras/mitogenami, wśród nich można wymienić zespoły: Noonan [45], LEOPARD (plamy soczewicowate, nieprawidłowy obraz EKG, hiperteloryzm oczny, zwężenie pnia płucnego, nieprawidłowości narządów płciowych zewnętrznych, zahamowanie wzrostu, głuchota czuciowo-nerwowa) [46, 47] oraz Costello [48]. Większość jest rozpoznawana w dzieciństwie, ale niektóre łagodne przypadki (zwłaszcza zespołu Noonan) wymykają się wczesnej diagnozie i są wykrywane w późniejszych latach życia.

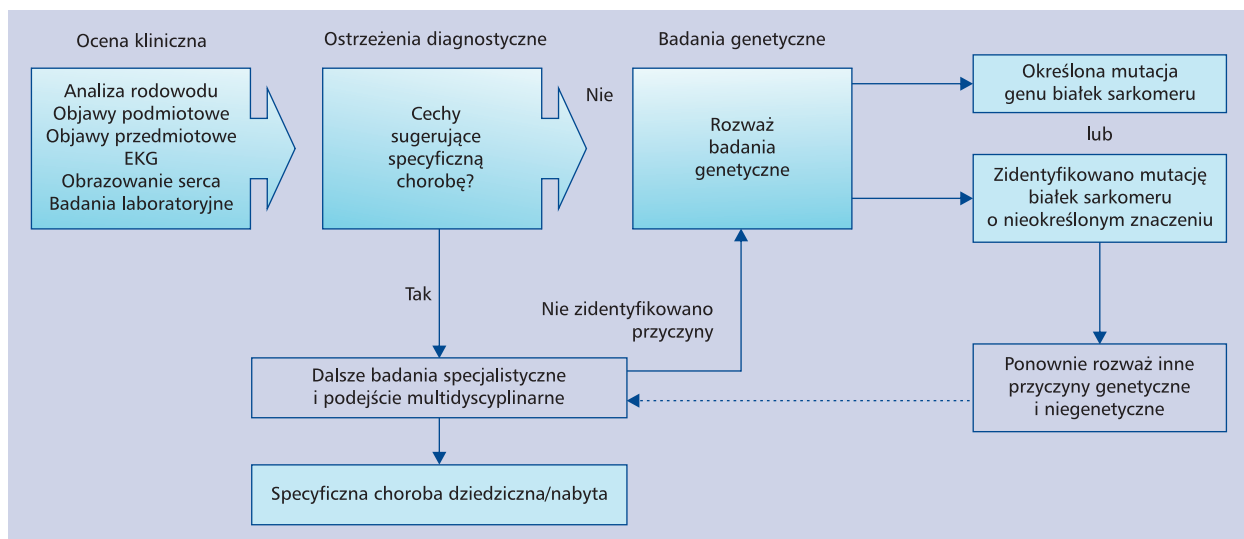
#### 4.6. CHOROBY NACIEKOWE/ZAPALNE

Skrobiawica serca powoduje postępujący przyrost grubości miokardium lewej i prawej komory, przegrody międzykomorowej oraz pogrubienie zastawek AV [49]. Amyloidoza

łańcuchów lekkich (AL) oraz rodzinna skrobiawica transtyretynowa (ATTR) mogą dotyczyć wyłącznie serca lub obejmować wiele narządów, podczas gdy skrobiawica transtyretynowa typu „dzikiego” (starcza) najczęściej dotyka serce oraz więzadło kanału nadgarstka. Obrzęk miokardium oraz nacieki komórkowe w ostrym zapaleniu mięśnia sercowego mogą naśladować obraz HCM, ale zazwyczaj jest to przemijające zjawisko, któremu towarzyszą inne kliniczne i laboratoryjne nieprawidłowości sugerujące właściwe rozpoznanie [50, 51].

#### 4.7. CHOROBY ENDOKRYNOLOGICZNE

Przemijający przerost ścian komór obserwuje się u niemowląt matek chorych na cukrzycę, nawet przy właściwej kontroli cukrzycy podczas ciąży [52]. U dorosłych LVH opisywano w przypadkach guza chromochłonnego [53] i akromegalii [54], a leczenie zaburzeń endokrynologicznych leżących u podłoża schorzenia zazwyczaj powoduje cofnięcie się LVH.



**Rycina 2.** Schemat podsumowujący ogólne zasady rozpoznawania kardiomiopatii przerostowej. UWAGI: 1. Poradnictwo należy prowadzić przed badaniami genetycznymi i po nich. 2. Badania genetyczne zaleca się u pacjentów spełniających kryteria diagnostyczne HCM, aby umożliwić kaskadowe badania przesiewowe ich krewnych. 3. Zalecenia dotyczące poszczególnych badań zawarto w odpowiednich rozdziałach; EKG — elektrokardiogram

#### 4.8. LEKI

Długotrwałe stosowanie niektórych leków, w tym steroïdów anabolicznych, takrolimusu oraz hydroksychlorochiny, może powodować LVH, aczkolwiek grubość ściany LV rzadko wynosi  $\geq 1,5$  cm [55–57].

## 5. Rozpoznanie

Rozpoznanie HCM polega na stwierdzeniu zwiększonej grubości ściany LV przy użyciu jakiegokolwiek techniki obrazowej, ale fenotyp choroby obejmuje również zwłóknienie miokardium, nieprawidłowości morfologiczne aparatu zastawki mitralnej, nieprawidłową funkcję mikrokrążenia wieńcowego oraz nieprawidłowości elektrokardiograficzne. Na skutek różnorodnej etiologii choroby, wykrycie zwiększonej grubości ściany LV, której nie można wyjaśnić poprzez nieprawidłowe warunki napełniania, powinno skłonić do systematycznych poszukiwań przyczyn leżących u podłoża nieprawidłowości. U wielu pacjentów postępowanie diagnostyczne powinno objąć specjalistyczne badania laboratoryjne, a w niektórych przypadkach, analizę genetyczną (ryc. 2).

### 5.1. KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE

#### 5.1.1. Dorośli

U dorosłych HCM definiuje się jako grubość  $\geq 15$  mm jednego lub więcej segmentów ściany LV — zmierzonej przy użyciu dowolnej techniki obrazowej [echokardiografia, sercowy rezonans magnetyczny (CMR) lub tomografia komputerowa (CT)] — której nie można wyjaśnić wyłącznie przez warunki obciążenia LV.

Kardiomiopatie dziedziczne i niedziedziczne mogą objawiać się mniejszym stopniem przerostu ściany LV (13–14 mm),

w tych przypadkach rozpoznanie HCM wymaga oceny innych czynników, w tym wywiadu rodzinnego, podmiotowych i przedmiotowych objawów pozasercowych, nieprawidłowości elektrokardiogramu (EKG), badań laboratoryjnych oraz obrazowania serca różnymi metodami.

Spośród często występujących trudności diagnostycznych można wymienić:

- rozpoznanie w późnej fazie choroby, kiedy występuje rozstrzeń i/lub hipokineza LV i ścieńczenie ściany LV (patrz punkt 8.2);
- fizjologiczny przerost, występujący u intensywnie trenujących sportowców (patrz punkt 12.1);
- pacjenci ze współistniejącymi patologiami (patrz punkt 12.2 dotyczący nadciśnienia tętniczego oraz punkt 12.4 dotyczący rozpoznawania i postępowania w wadach zastawkowych);
- izolowany przerost części podstawnej przegrody międzykomorowej u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 12.3).

#### 5.1.2. Dzieci

Podobnie jak u dorosłych rozpoznanie HCM wymaga stwierdzenia grubości ściany LV przekraczającej normę o dwa odchylenia standardowe ( $Z\text{-score} > 2$ , gdzie  $Z\text{-score}$  definiuje się jako liczbę odchylenia standardowego od średniej określonej dla danej populacji) [58].

#### 5.1.3. Krewni

Kliniczne rozpoznanie HCM u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z jednoznacznie potwierdzoną chorobą (LVH  $\geq 15$  mm) opiera się na stwierdzeniu niewyjaśnionej w inny sposób zwiększonej grubości jednego lub kilku seg-

### mentów ściany LV $\geq 13$ mm, zmierzonej dowolną techniką obrazowania serca (echokardiografia, CMR lub CT).

W rodzinach obciążonych postaciami genetycznymi HCM, u nosicieli mutacji mogą występować nieprawidłowości morfologiczne, niespełniające kryteriów rozpoznania, które czasami wiążą się z nieprawidłowym obrazem EKG. Aczkolwiek specyficzność tych zmian nie jest duża, jednak w kontekście rodzinnej kardiomiopatii mogą one być wyrazem wczesnej lub łagodnej ekspresji choroby, a obecność wielu cech zwiększa prawdopodobieństwo potwierdzenia choroby wśród osób poddanych badaniu genetycznemu [59–61]. Uogólniając, obecność jakichkolwiek nieprawidłowości [np. nieprawidłowy obraz doplera tkankowego i odkształceń miokardium [62–64], niepełny skurczowy ruch przedniego płata zastawki mitralnej (SAM) lub wydłużenie płata(ów) zastawki mitralnej i nieprawidłowe mięśnie brodawkowate], szczególnie przy współistnieniu nieprawidłowości w zapisie EKG, zwiększa prawdopodobieństwo choroby u krewnych pacjenta [59, 65, 66].

## 5.2. BADANIE PODMIOTOWE I PRZEDMIOTOWE

Rozważając możliwe przyczyny HCM, jako jeden z najważniejszych czynników należy wziąć pod uwagę wiek pacjenta. Na przykład, wrodzone zaburzenia metaboliczne oraz wrodzone zespoły dysmorficzne częściej można stwierdzić u noworodków i niemowląt niż u starszych dzieci czy dorosłych, podczas gdy starcza skrobiawica zależna od TTR jest schorzeniem dotykającym głównie mężczyzn po 65. roku życia.

Stworzenie 3- lub 4-pokoleniowego drzewa genealogicznego pomaga odnaleźć genetyczny początek choroby oraz zidentyfikować innych członków rodziny obciążonych ryzykiem rozwoju choroby. Specyficzne czynniki, które należy odnotować w wywiadzie rodzinnym to przypadki SCD, niewyjaśnionej niewydolności serca, przeszczepienia serca, wszczepienie stymulatorów lub defibrylatorów i występowanie chorób układowych (udar mózgu w młodym wieku, osłabienie mięśni szkieletowych, choroba nerek, głuchota i tym podobne). Analiza rodowodu może również określić prawdopodobny sposób dziedziczenia. Większość postaci rodzinnych HCM jest dziedziczona autosomalnie dominująco (dodatkowa tab. 2) i dlatego w każdym pokoleniu stwierdza się osoby chore, dziedziczące schorzenie od rodziców niezależnie od płci (zarówno mężczyzn, jak i kobiety), a ryzyko odziedziczenia choroby wynosi 50%. Dziedziczenie sprzężone z chromosomem X można podejrzewać, jeśli chorują tylko mężczyźni lub cięższe postaci schorzenia występują u mężczyzn, a nie stwierdza się dziedziczenia w linii męskiej. Najrzadziej występujący, autosomalny recesywny sposób dziedziczenia jest prawdopodobny, kiedy oboje rodzice probanda są zdrowi i spokrewnieni. Kiedy kobiety — ale **nie** mężczyźni — przekazują chorobę dzieciom obu płci, należy rozważyć dziedziczenie z mitochondrialnym DNA.

Wielu pacjentów z HCM nie odczuwa albo zgłasza bardzo niewiele dolegliwości. W takich sytuacjach rozpoznanie może być przypadkowe lub stanowić efekt badań przesiewowych. U niektórych chorych występują bóle dławicowe, duszność, kołatania serca, omdlenia (patrz punkt 8). Część objawów pozasercowych ułatwia ustalenie swoistego rozpoznania (tab. 3) [67]. Podobnie, ogólne badanie przedmiotowe może dostarczyć kluczowych informacji u pacjentów z chorobami metabolicznymi czy wrodzonymi zespołami

**Tabela 3.** Przykłady objawów podmiotowych i przedmiotowych sugerujące specyficzne schorzenie. Zmodyfikowano na podstawie Rapezzi i wsp. [67]

Objawy podmiotowe/ /przedmiotowe	Rozpoznanie
Trudności w nauce, opóźnienie umysłowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroby mitochondrialne</li> <li>• Zespoły Noonan/LEOPARD/Costello</li> <li>• Choroba Danona</li> </ul>
Głuchota czuciowo-nerwowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroby mitochondrialne (szczególnie we współistnieniu z cukrzycą)</li> <li>• Choroba Andersona-Fabry'ego</li> <li>• Zespół LEOPARD</li> </ul>
Zaburzenia widzenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroby mitochondrialne (choroby siatkówki, zanik nerwu wzrokowego)</li> <li>• Skrobiawica TTR (watowate zmętnienia ciała szklistego)</li> <li>• Choroba Danona (barwnikowe zwyrodnienie siatkówki)</li> <li>• Choroba Andersona-Fabry'ego (zaćma, zmętnienia rogówki)</li> </ul>
Zaburzenia chodu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ataksja Friedreicha</li> </ul>
Parastezje/zaburzenia czucia/bóle neuropatyczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skrobiawica</li> <li>• Choroba Andersona-Fabry'ego</li> </ul>
Zespół cieśni kanału nadgarstka	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skrobiawica TTR (szczególnie gdy występuje obustronnie i u mężczyzn)</li> </ul>
Oslabienie mięśni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroby mitochondrialne</li> <li>• Zaburzenia spichrzania glikogenu</li> <li>• Mutacje genu FHL I</li> <li>• Ataksja Friedreicha</li> </ul>
Opadanie powiek	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroby mitochondrialne</li> <li>• Zespoły Noonan/LEOPARD</li> <li>• Dystrofia miotoniczna</li> </ul>
Plamy soczewicowate/ko- loru kawy z mlekiem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zespoły Noonan/LEOPARD</li> </ul>
Naczyniaki skóry z rogowaceniem Zmniejszenie wydzielania potu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroba Andersona-Fabry'ego</li> </ul>

FHL1 — białko 1 FHL; LEOPARD — plamy soczewicowate, nieprawidłowy obraz EKG, hiperteloryzm oczny, zwężenie pnia płucnego, nieprawidłowości narządów płciowych zewnętrznych, zahamowanie wzrostu, głuchota czuciowo-nerwowa; TTR — transtyretyna

**Tabela 4.** Nieprawidłowości elektrokardiograficzne sugerujące specyficzne rozpoznanie lub warianty morfologiczne [67]

Nieprawidłowości EKG	Komentarz
Krótki odstęp PQ/preeksytacja	Cechy preeksytacji często występują w chorobach spichrzeniowych (Pompego, PRKAG2 i Danona) oraz zaburzeniach mitochondrialnych (MELAS, MERFF). Krótki odstęp PR bez cech preeksytacji stwierdza się w chorobie Andersona-Fabry'ego
Blok przedsionkowo-komorowy	Postępujące opóźnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego często występuje w zaburzeniach mitochondrialnych, niektórych chorobach spichrzeniowych (w tym chorobie Andersona-Fabry'ego), skrobiawicy, desminopatiach i u pacjentów z mutacjami genu PRKAG2
Ekstremalny LVH (wskaźnik Sokolowa $\geq 50$ )	Ekstremalnie wysoka amplituda QRS typowo występuje w chorobach spichrzeniowych, takich jak choroby Pompego i Danona, ale może być również spowodowana preeksytacją
Niska amplituda zespołów QRS (lub prawidłowa amplituda pomimo zwiększonej grubości ściany LV)	Niska amplituda zespołów QRS, gdy nie stwierdza się płynu w worku osierdziowym, otyłości lub choroby płuc rzadko występuje w HCM (ogranicza się do przypadków schyłkowej postaci), ale może być obserwowana nawet u 50% pacjentów ze skrobiawicą AL i u 20% ze skrobiawicą TTR. Diagnostykę różnicową między HCM a skrobiawicą serca może ułatwić ocena stosunku amplitudy zespołów QRS i grubości ściany LV
Skrajne odchylenie osi serca („północ-południe”, prawogram patologiczny)	Obserwowane u pacjentów z zespołem Noonan, u których występuje ciężki przerost części podstawnej obejmującej drogę odpływu prawej komory
Głębokie ujemne załamki T (> 10 mm)	Głębokie ujemne załamki T w odprowadzeniach przedsercowych oraz w odprowadzeniach znad ściany dolno-bocznej sugerują objęcie przerostem koniuszka LV
Nieprawidłowe załamki Q o czasie trwania $\geq 40$ ms i/lub głębokości stanowiącej $\geq 25\%$ załamka R i/lub głębokości $\geq 3$ mm w przynajmniej dwóch sąsiednich odprowadzeniach z wyjątkiem aVR	Nieprawidłowo głębokie załamki Q w odprowadzeniach znad ściany dolno-bocznej, najczęściej z dodatnimi załawkami T wiążą się z niesymetrycznym przerostem LV. Załamki Q o nieprawidłowej szerokości ( $\geq 40$ ms) wiążą się z występowaniem zastępczego włóknienia
Wklęsłe uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach znad ściany bocznej	U niektórych pacjentów z przerostem segmentów koniuszkowych lub dystalnych dochodzi do powstania małych tętniaków koniuszka, czasami z towarzyszącym bliznowaceniem mięśnia sercowego. Można je wykryć na podstawie obrazów CMR, wentrikulografii lub echokardiografii kontrastowej, a czasami towarzyszą im uniesienia ST w odprowadzeniach znad ściany bocznej

AL — łańcuch lekki amyloidu; CMR — rezonans magnetyczny serca; EKG — elektrokardiogram; HCM — kardiomiopatia przerostowa; LV — lewa komora; LVH — przerost lewej komory; MELAS — miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa, występowanie incydentów podobnych do udarów; MERF — padaczka miokloniczna z obecnością włókien „poszarpanych” („szmatowatych”); PRKAG2 — podjednostka gamma-2 kinazy proteinowej aktywowanej adenozymonofosforanem; TTR — transtyretyna

dysmorficznymi. Paradoksalnie, w badaniu układu sercowo-naczyniowego zazwyczaj nie stwierdza się nieprawidłowości, jakkolwiek u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu lewej komory (LVOTO) występują pewne charakterystyczne cechy, umożliwiające identyfikację patologii, w tym tętno dwubitne i skurczowy szmer wyrzutu wzdłuż lewego brzegu mostka, promieniujący do prawej górnej krawędzi mostka oraz do koniuszka. Głośność szmeru wzrasta podczas manewrów zmniejszających obciążenie wstępne lub następcze, takich jak powstanie z pozycji kucznej lub próba nasilonego wydechu przy zamkniętych drogach oddechowych (manewr Valsalvy). U większości pacjentów z LVOTO występują również objawy niedomykalności zastawki mitralnej.

### 5.3. ELEKTROKARDIOGRAFIA SPOCZYNKOWA I MONITOROWANIE AMBULATORYJNE

U pacjentów z HCM w chwili rozpoznania standardowe 12-odprowadzeniowe EKG może być prawidłowe

(6% pacjentów w badaniach kohortowych), ale ogólnie wykazuje różnorodne złożone nieprawidłowości, składające się z cech LVH, nieprawidłowych załamek T i odcinka ST oraz obecności patologicznych załamek Q [68]. Elektrokardiograficzne cechy innych patologii, takich jak martwica lub niedokrwienie mięśnia sercowego, interpretowane łącznie z obrazem echokardiograficznym lub obrazem CMR, mogą sugerować — biorąc pod uwagę wiek pacjenta, sposób dziedziczenia oraz inne objawy kliniczne — prawdopodobne rozpoznanie lub pozwolić na umiejscowienie przerostu i blizny w obrębie miokardium (tab. 4). Z tego powodu zaleca się wykonanie badania EKG podczas pierwszej wizyty u wszystkich pacjentów z rozpoznaną lub podejrzaną HCM. Badanie należy powtarzać w przypadku pojawienia się nowych objawów u pacjentów z potwierdzoną chorobą. Badanie EKG stanowi również czuły — aczkolwiek mało swoisty — wczesny marker choroby u krewnych pacjenta [61].

**Zalecenia dotyczące elektrokardiografii**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
U pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii przerostowej zaleca się wykonanie 12-odprowadzeniowego EKG ułatwiającego postawienie rozpoznania i ustalenie możliwej etiologii choroby	I	B	[61, 67, 68]
We wstępnej ocenie klinicznej zaleca się wykonanie 48-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania EKG w celu wykrycia przedsińkowych i komorowych zaburzeń rytmu serca	I	B	[69–73]

EKG — elektrokardiogram

<sup>a</sup>Klasa zaleceń<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

Częstość zaburzeń rytmu serca wykrywanych podczas ambulatoryjnego monitorowania EKG zależy od wieku pacjenta. Bezobjawowy nieutralony częstoskurcz komorowy (NSVT), o częstości 120–200 uderzeń/minutę, występuje u 25% dorosłych chorych z HCM [69, 70]. Napadowe nadkomorowe zaburzenia rytmu serca wykrywa się podczas ambulatoryjnego monitorowania EKG u 38% pacjentów [70]. Zaleca się również monitorowanie EKG podczas wstępnej oceny klinicznej w celu oszacowania ryzyka SCD (patrz punkt 9.5) oraz udaru mózgu (patrz punkt 9.4).

**5.4. ECHOKARDIOGRAFIA**

Badanie echokardiograficzne stanowi podstawę rozpoznania i monitorowania HCM. U większości pacjentów przerost obejmuje przede wszystkim segmenty podstawne przegrody międzykomorowej, ale często szerzy się także na ścianę boczną, tylną część przegrody i koniuszek LV [74]. Ponieważ zwiększoną grubość ściany komory można stwierdzić w każdej lokalizacji (może obejmować również prawą komorę), obecność cech przerostu, lokalizację oraz nasilenie przerostu należy udokumentować za pomocą standaryzowanych protokołów w kilku projekcjach. Zasadniczą rolę odgrywa właściwy przebieg wiązki ultradźwięków w płaszczyznach ortogonalnych, co pozwala uniknąć obrazów ze skośnych przekrojów i przeszacowania grubości ściany. Pomiar grubości ściany LV należy dokonywać w fazie późnorozkurczowej, najlepiej w projekcjach z osi krótkiej. Należy unikać pomiarów metodą *M-mode* w osi przymostkowej długiej, aby nie przeszacować grubości przegrody, mierząc przekrój skośny. W przypadku wszystkich metod obrazowych należy stosować standardową nomenklaturę i podział miokardium na segmenty [75].

**5.4.1. Ocena grubości ściany lewej komory**

Istnieje kilka wskaźników echokardiograficznych, które pozwalają na półilościową ocenę LVH, ale dla celów diagnostycznych najbardziej przydatnym parametrem jest maksymalna grubość ściany LV na którymkolwiek poziomie.

**U pacjentów z rozpozną lub podejrzaną HCM podstawową zasadą jest ocena wszystkich segmentów od podstawy do koniuszka oraz zarejestrowanie grubości ściany na poziomie zastawki mitralnej, środkowej części LV oraz koniuszka.**

Dokładny pomiar grubości ściany LV może stanowić wyzwanie, jeśli przerost ogranicza się do jednego lub dwóch segmentów, szczególnie w obrębie ściany przednio-bocznej oraz koniuszka [74, 76–80]. W tych przypadkach należy dołożyć dodatkowych starań w trakcie badania (np. zmiana kąta przyłożenia sondy w celu uzyskania lepszego obrazowania). Podobnie skrupulatnie należy obrazować koniuszek z projekcji przymostkowych oraz kilku projekcji koniuszkowych w celu uchwycenia koniuszkowej HCM. Jeśli nie udaje się dostatecznie dobrze zobrazować danego segmentu, należy rozważyć zastosowanie kontrastu ultrasonograficznego i/lub CMR [81].

**5.4.2. Powiązane nieprawidłowości zastawki mitralnej oraz drogi odpływu lewej komory**

U około 1/3 pacjentów w spoczynku występuje SAM płatków zastawki mitralnej, co skutkuje zwężeniem drogi odpływu LV, u kolejnej 1/3 zjawisko to występuje w postaci utajonej, podczas manewrów zmieniających warunki obciążenia i kurczliwości LV (patrz punkt 5.4.3) [82–85]. Spośród innych cech morfologicznych, które przyczyniają się do LVOTO można wymienić nieprawidłowości mięśni brodawkowatych (przerost, przemieszczenie ku przodowi lub do wewnątrz, bezpośredni przyczep do przedniego płata zastawki mitralnej) oraz nieprawidłowości płata zastawki mitralnej w postaci jego wydłużenia lub powiększenia [78, 86–90]. Aczkolwiek dynamiczne LVOTO często występuje wśród pacjentów z HCM, może pojawiać się również w innych okolicznościach, jak na przykład przy zwapnieniu tylnego płata zastawki mitralnej, nadciśnieniu tętniczym, przewodnieniu lub stanach zwiększonej kurczliwości serca.

Zwyczajowo LVOTO definiuje się jako chwilowy szczytowy gradient ciśnienia drogi odpływu LV mierzony przy użyciu badania doplerowskiego  $\geq 30$  mm Hg w spoczynku lub w trakcie prowokacji fizjologicznej za pomocą próby Valsalwy, pozycji stojącej lub wysiłku. Gradient  $\geq 50$  mm Hg zazwyczaj uznaje się za granicę, powyżej której LVOTO zaczyna mieć znaczenie hemodynamiczne. Pogląd ten opiera się na badaniach, w których wykazano postępujący wzrost oporu przepływu powyżej tej wartości gradientu [78].

**Po stwierdzeniu gradientu w jamie LV należy kolejno wykluczyć inne niż SAM przyczyny zwężenia, w tym obecność błony podaortalnej, nieprawidłowości płatków**

### **zastawki mitralnej oraz zwężenie śródkomorowe, szczególnie kiedy planuje się interwencje mające na celu zmniejszenie zwężenia drogi odpływu LV.**

Dokładne dwuwymiarowe (2D) badanie echokardiograficzne oraz zastosowanie badania dopplerowskiego zazwyczaj wystarczy, aby określić mechanizm i nasilenie LVOTO, ale kiedy w projekcjach przekłatkowych nie uzyskuje się satysfakcjonujących obrazów, u wybranych pacjentów należy rozważyć echokardiografię przezprzełykową (TEE) lub inwazyjne pomiary ciśnień w połączeniu z obrazowaniem CMR.

Skurczowy ruch do przodu płatków zastawki mitralnej prawie zawsze powoduje upośledzenie koaptacji płatków i niedomykalność zastawki mitralnej, typowo śród- do późno-skurczowej z falą zwrotną skierowaną dolno-boczną; pomiary prędkości i czasu występowania w cyklu pracy serca strumienia fali zwrotnej mogą pomóc odróżnić niedomykalność mitralną od turbulencji drogi odpływu LV. Niedomykalność mitralna związana z SAM zmienia się dynamicznie i zależy od stopnia LVOTO [78, 91, 92].

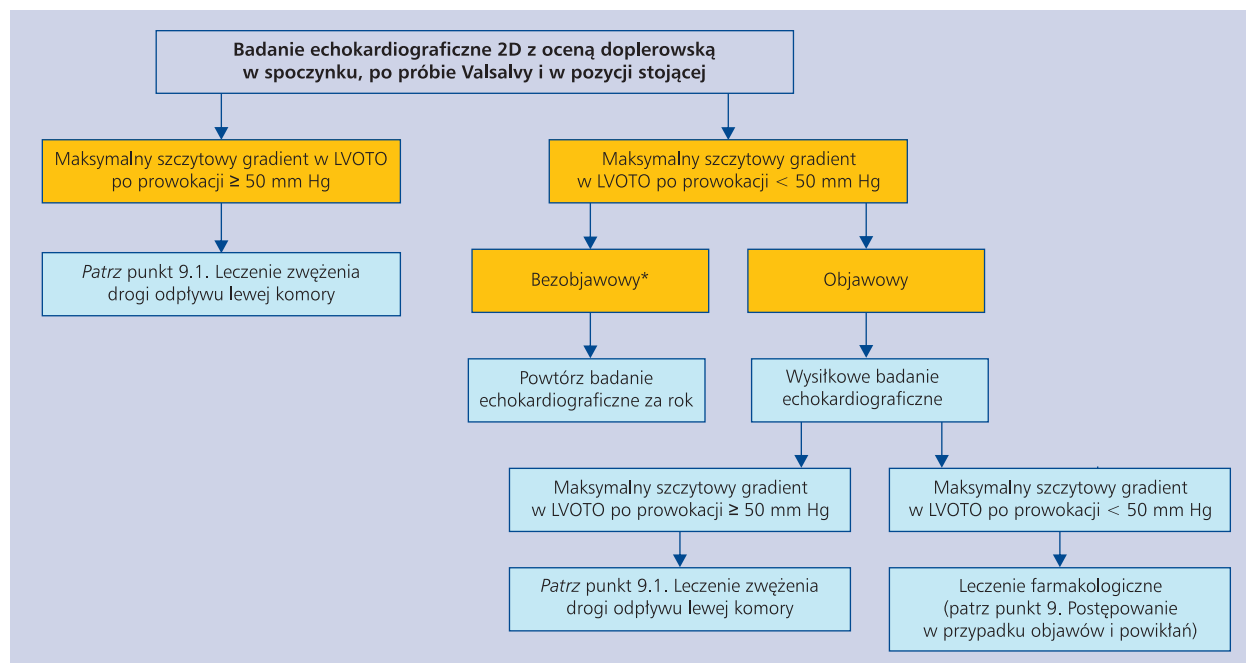
**Obecność skierowanego centralnie lub ku przodowi strumienia niedomykalności mitralnej powinna wzbudzić podejrzenie istotnej nieprawidłowości zastawki mitralnej i w razie konieczności skłaniać do dalszej oceny za pomocą TEE.**

#### **5.4.3. Ocena utajonego zwężenia**

Identyfikacja LVOTO stanowi ważną część postępowania w przypadku wystąpienia objawów klinicznych oraz oceny

ryzyka SCD (patrz punkt 9.5). U wszystkich pacjentów zaleca się wykonanie badania echokardiograficznego metodą 2D z oceną dopplerowską w czasie próby Valsalwy, w pozycji siedzącej i półleżącej — a następnie stojącej, jeśli nie udało się wyzwoić wystąpienia gradientu (ryc. 3) [78, 93]. U pacjentów objawowych zaleca się wysiłkowe badanie echokardiograficzne, jeśli manewry przyłóżkowe nie pozwoliły na prowokację LVOTO  $\geq 50$  mm Hg. Nie zaleca się prowokacji farmakologicznej dobutaminą ze względu na złą tolerancję i nefizjologiczne działanie. Podobnie podawanie azotanów nie pozwala odtworzyć gradientów wyzwalanych przez wysiłek fizyczny, dlatego też tego rodzaju testy prowokacyjne należy zarezerwować dla pacjentów, którzy nie są w stanie wykonać wysiłków fizjologicznych [94]. Istnieją doniesienia, że gradienty mierzone po posiłku są wyższe niż uzyskiwane w pomiarach na czczo oraz że wstępne leczenie  $\beta$ -adrenolitykami często zapobiega wystąpieniu lub redukuje wysokość indukowanych wysiłkiem gradientów drogi odpływu LV [95]. Ponieważ opublikowano stosunkowo niewiele danych porównujących protokoły wysiłkowych badań echokardiograficznych [93, 95–98], w poszczególnych pracowniach należy stworzyć i standaryzować własne protokoły, które powinny być przestrzegane przez odpowiednio wyszkolony personel.

U pacjentów **bezobjawowych** przyłóżkowe próby prowokacyjne odgrywają ważną rolę w stratyfikacji ryzyka (patrz punkt 9.5), ale w tej sytuacji rutynowe wysiłkowe badanie echokardiograficzne nie było oceniane w prospektywnych badaniach i należy je rozważyć u wybranych chorych, u których



**Rycina 3.** Algorytm oceny i leczenia zwężenia drogi odpływu lewej komory (LVOTO)

\*U wybranych pacjentów, u których wykazanie gradientu w LVOTO znacząco wpłynie na porady dotyczące stylu życia oraz decyzje lecznicze można rozważyć echokardiograficzne badanie wysiłkowe

stwierdzenie gradientu w LVOT wpłynie na decyzje dotyczące stylu życia oraz leczenia farmakologicznego.

#### 5.4.4. Powiększenie lewego przedsionka

U pacjentów z HCM często obserwuje się powiększenie lewego przedsionka (LA), a jego wielkość dostarcza ważnych informacji prognostycznych [72, 73, 99]. Chociaż w większości opublikowanych badań mierzono przednio-tylny wymiar LA [100], podobne wyniki osiągnięto oceniając objętość LA w stosunku do masy ciała [101, 102]. Istnieje wiele przyczyn powodujących powiększenie LA u chorych z HCM, ale najczęstszymi mechanizmami są niedomykalność mitralna związana z SAM oraz podwyższone ciśnienie napełniania LV.

#### 5.4.5. Ocena funkcji rozkurczowej

U pacjentów z HCM często występują zaburzenia funkcji rozkurczowej, dlatego też ocena ciśnienia napełniania LV pomaga w ocenie objawów oraz zaawansowania choroby. Czułymi wskaźnikami oceny funkcji rozkurczowej są parametry echokardiografii dopplerowskiej, które zależą od warunków napełniania, częstotliwości rytmu serca i wieku, dlatego też nie ma jednego parametru echokardiograficznego, który można uznać za wskaźnik dysfunkcji rozkurczowej [103]. Tak więc jako część rutynowej diagnostyki HCM zaleca się kompleksową ocenę funkcji rozkurczowej, w tym obrazowanie miokardium metodą doplera tkankowego, pomiary prędkości przepływu w żyłach płucnych, ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej i wielkości LA [103]. Pacjenci z restrykcyjnym typem napełniania LV [stosunek prędkości fali wczesnorozkurczowego (E) do fali późnorozkurczowego napływu mitralnego (A)  $\geq 2$ , czas deceleracji fali E  $\leq 150$  ms] mogą być obciążeni wyższym ryzykiem niekorzystnych zdarzeń, nawet przy zachowanej objętości wyrzutowej (EF) [104,

105]. Dane porównujące ocenę za pomocą nieinwazyjnych metod obrazowania miokardium z zastosowaniem parametrów doplerowskich z inwazyjnymi pomiarami ciśnień są sprzeczne [106], ale w niektórych badaniach potwierdzono korelację między podwyższonym stosunkiem prędkości fali wczesnorozkurczowego napływu mitralnego (E) do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (e') powyżej 12–15 a podwyższonym ciśnieniem końcoworozkurczowym, wydolnością wysiłkową i rokowaniem [107, 108].

#### 5.4.6. Funkcja skurczowa

U pacjentów z HCM funkcja kurczliwa włókien okrężnych (EF oraz frakcja skracania) pozostaje prawidłowa lub jest podwyższona. Jednak pomiar EF nie pozwala na prawidłową ocenę funkcji skurczowej LV przy obecności LVH [109]. Prędkości podłużne miokardium oraz parametry odkształceń (*strain* i *strain rate*), uzyskane na za pomocą dopplerowskiej echokardiografii tkankowej oraz technik śledzenia markerów akustycznych często są obniżone, mimo prawidłowej EF, i mogą być nieprawidłowe jeszcze przed wystąpieniem cech LVH u osób genetycznie obciążonych. W miejscu przerostu ściany typowo obserwuje się obniżenie wartości podłużnego odkształcenia miokardium [110].

#### 5.4.7. Wartość echokardiografii w diagnostyce różnicowej

Kilka cech echokardiograficznych może pozwolić na postawienie specyficznego rozpoznania HCM (tab. 5) [67]. W przypadku chorób metabolicznych i naciekowych częściej występuje przerost koncentryczny, a przerost i zwężenie drogi odpływu obu komór typowo obserwuje się w zespole Noonan oraz podobnych schorzeniach. Obraz sugerujący chorobę spichrzeniową miokardium to cętkowana, ziarnista struktura

**Tabela 5.** Cechy echokardiograficzne sugerujące specyficzną etiologię. Zmodyfikowano na podstawie Rapezzi i wsp. [67]

Obrazy echokardiograficzne	Prawdopodobne specyficzne schorzenie
Pogrubienie przegrody międzyprzedsionkowej	Skrobiawica
Pogrubienie zastawek przedsionkowo-komorowych	Skrobiawica, choroba Andersona-Fabry'ego
Pogrubienie wolnej ściany prawej komory	Skrobiawica, zapalenie mięśnia sercowego, choroba Andersona-Fabry'ego, zespół Noonan i pokrewne schorzenia
Niewielka, umiarkowana ilość płynu w worku osierdziowym	Skrobiawica, zapalenie mięśnia sercowego
Wygląd mętnego szkła mięśnia sercowego komór w echokardiografii 2D	Skrobiawica
Koncentryczny LVH	Zaburzenia spichrzenia glikogenu, choroba Andersona-Fabry'ego, mutacje genu PRKAG2
Ekstremalny koncentryczny LVH (grubość ściany $\geq 30$ mm)	Choroba Danona, choroba Pompego
Uogólniona hipokineza LV (z towarzyszącą rozstrzenią LV lub bez niej)	Choroby mitochondrialne, skrobiawica TTR, mutacje genu PRKAG2, zapalenie mięśnia sercowego, choroba Danona, zaawansowane sarkomerowe HCM, choroba Andersona-Fabry'ego
Zwężenie drogi odpływu prawej komory	Zespół Noonan i pokrewne schorzenia

2D — dwuwymiarowa; HCM — kardiomiopatia przerostowa; LV — lewa komora; LVH — przerost lewej komory; PRKAG2 — podjednostka gamma-2 kinazy proteinowej aktywowanej adenylozynomonofosforanem; TTR — transtyretyna

**Zalecenia dotyczące wykonania przezklatkowego badania echokardiograficznego w ocenie kardiomiopatii przerostowej**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
U wszystkich pacjentów z HCM we wstępnej ocenie należy wykonać echokardiograficzne badanie przezklatkowe 2D i przy użyciu badania dopplerowskiego w spoczynku oraz w czasie próby Valsalwy w pozycji siedzącej oraz półleżącej, a następnie stojącej, jeśli nie udaje się indukować gradientu w drodze odpływu LV	I	B	[72–74, 76, 78, 82, 83, 99, 119–121]
Zaleca się pomiar maksymalnej grubości ściany wszystkich segmentów LV od podstawy do koniuszka w rozkurczu z zastosowaniem obrazowania 2D w osi krótkiej	I	C	[74–80]
Zaleca się pełną ocenę funkcji rozkurczowej LV, w tym ocenę napływu mitralnego za pomocą doplera pulsacyjnego, pomiaru prędkości tkankowych pierścienia mitralnego, prędkości przepływu w żyłach płucnych, ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej oraz pomiar wielkości i objętości LA	I	C	[103–105]
U pacjentów <b>objawowych</b> z chwilowym szczytowym gradientem w drodze odpływu LV w spoczynku lub po prowokacji <sup>d</sup> < 50 mm Hg należy wykonać badanie echokardiograficzne 2D i przy użyciu badania dopplerowskiego <b>w czasie wysiłku</b> w pozycji stojącej, siedzącej i półleżącej w celu wykrycia indukowanego LVOTO i indukowanej wysiłkiem niedomykalności zastawki mitralnej	I	B	[84, 85, 93, 94]
U pacjentów <b>bezbawowych</b> ze szczytowym chwilowym gradientem w drodze odpływu LV w spoczynku lub po prowokacji <sup>d</sup> < 50 mm Hg można rozważyć badanie echokardiograficzne 2D z oceną dopplerowską <b>w czasie wysiłku</b> — w pozycji stojącej, siedzącej i półleżącej — kiedy obecność gradientu w LVOT ma zasadnicze znaczenie dla zalecanego trybu życia oraz decyzji terapeutycznych	IIb	C	[84, 85, 93, 94]
U pacjentów, u których obrazy echokardiograficzne nie są optymalne lub jeśli podejrzewa się przerost lub tętniak koniuszka, jako alternatywę dla obrazowania CMR, należy rozważyć wykonanie TTE z opacyfikacją jamy LV z zastosowaniem kontrastu echokardiograficznego	IIa	C	[81]
U wszystkich pacjentów poddawanych SAA zaleca się wewnątrzwnięcowe badanie echokardiograficzne z kontrastem w celu właściwego zlokalizowania miejsca podawania alkoholu	I	B	[111–113]

2D — dwuwymiarowa; CMR — sercowy rezonans magnetyczny; LA — lewy przedsionek; LV — lewa komora; LVOTO — zwężenie drogi odpływu lewej komory; SAA — alkoholowa abłacja przegrody; TTE — echokardiografia przezklatkowa; <sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych; <sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia; <sup>d</sup>Prowokacja za pomocą próby Valsalwy, pozycji stojącej lub doustnych azotanów

**Zalecenia dotyczące echokardiografii przezprzelykowej**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
U pacjentów poddawanych mikiotomii przegrody międzykomorowej należy okołoperacyjnie wykonywać badanie TEE w celu potwierdzenia mechanizmu LVOTO, monitorowania strategii operacyjnej oraz oceny powikłań pooperacyjnych, jak również wykrycia resztkowego zwężenia drogi odpływu LV	I	C	[114–118]
Należy rozważyć wykonanie TEE u pacjentów z LVOTO o niejasnym mechanizmie lub podczas oceny aparatu zastawki mitralnej przed procedurą redukcji grubości przegrody lub w przypadku ciężkiej niedomykalności mitralnej spowodowanej przez podejrzaną nieprawidłowość budowy zastawki	IIa	C	[114–117]
Należy rozważyć wykonanie TEE z podaniem kontrastu wewnątrzwnięcowego do naczynia uważanego za tętnicę przesywającą przegrodę w celu monitorowania przebiegu alkoholowej abłacji przegrody u pacjentów, u których w badaniu przezklatkowym okno akustyczne nie pozwala na właściwą wizualizację kontrastu echokardiograficznego w obrębie miokardium	IIa	C	[122]

LVOTO — zwężenie drogi odpływu lewej komory; TEE — echokardiografia przezprzelykowa

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

miokardium, niewielka ilość płynu w worku osierdziowym, pogrubienie przegrody międzyprzedsionkowej, guzkowate zgrubienia zastawki aortalnej oraz łagodnie obniżona EF z restrykcyjnym typem napelniania.

**5.4.8. Echokardiografia kontrastowa**

Przerost koniuszka można przeoczyć na skutek artefaktów struktur sąsiadujących. Zła wizualizacja ściany bocznej LV także może nie pozwolić na uwidocznienie przerostu. W przypadku



wątpliwości należy podać dożylnie kontrast ultrasonograficzny, który umożliwi zobrazowanie granic wsierdzia [81].

**U wszystkich pacjentów poddawanych alkoholowej ablacji przegrody (SAA) zaleca się wykonanie badania wewnątrzwnięcowej echokardiografii kontrastowej w celu właściwej lokalizacji miejsca podania alkoholu** (patrz punkt 9.1.3.2) [111–113].

#### 5.4.9. Echokardiografia przezprzełykowa

U pacjentów ze złym oknem akustycznym w echokardiografii przezklatkowej (TTE) jako badanie alternatywne lub uzupełniające dla CMR należy uwzględnić TEE. Jest ono szczególnie użyteczne u pacjentów z LVOTO o niejasnym mechanizmie, kiedy wskazana jest ocena aparatu mitralnego przed zabiegiem zmniejszającym grubość przegrody oraz kiedy podejrzewa się ciężką niedomykalność mitralną spowodowaną przez nieprawidłowości zastawki [114–117]. U pacjentów poddawanych miektomii przegrody należy wykorzystywać TEE okołooperacyjnie w celu planowania strategii zabiegu oraz stwierdzenia ewentualnych powikłań chirurgicznych [ubytek w przegrodzie międzykomorowej lub niedomykalność zastawki aortalnej (AR)] oraz resztkowego LVOTO [116–118]. Od czasu do czasu TEE z wstrzyknięciem wewnątrzwnięcowo kontrastu do przegrodowej tętnicy przesywającej, do której planowane jest podanie etanolu, jest niezbędne w trakcie zabiegu SAA, i to tylko wówczas kiedy przezklatkowe okno akustyczne nie zapewnia wystarczająco dobrej wizualizacji kontrastu w obrębie miokardium.

### 5.5. OBRAZOWANIE METODĄ SERCOWO-NACZYNIOWEGO REZONANSU MAGNETYCZNEGO

Obrazowanie metodą sercowo-naczyniowego rezonansu magnetycznego obejmuje wiele metod, które pozwalają dostarczyć szczegółowych informacji dotyczących morfologii serca, funkcji komór oraz charakterystyki tkanki mięśnia sercowego [123]. Ocena za pomocą sercowo-naczyniowego rezonansu magnetycznego u pacjentów z rozpoznaną lub podejrzewaną HCM powinna odbywać się zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC (<http://www.escardio.org/communities/EACVI>), a badania powinny wykonywać i interpretować zespoły doświadczonych w obrazowaniu serca i ocenie chorób mięśnia sercowego.

#### 5.5.1. Ocena morfologii i funkcji komory

**Jeśli pozwalają na to lokalne zasoby i doświadczenia, należy rozważyć CMR jako badanie wstępne u pacjentów z HCM.**

U pacjentów, u których udaje się osiągnąć dobry obraz echokardiograficzny, CMR dostarcza podobnych informacji dotyczących funkcji i morfologii komór [124, 125], natomiast jest pomocny w ustaleniu rozpoznania HCM u pacjentów, u których nie można uzyskać dobrego okna akustycznego

lub gdy przerost obejmuje segmenty trudne do wizualizacji — ścianę przednio-boczną, koniuszek LV oraz prawą komorę [126, 127]. Podobnie jak w przypadku echokardiografii 2D przeszacowanie grubości ściany może wynikać ze skośnych przekrojów (szczególnie koniuszka serca) lub z włączenia do pomiaru struktur okołoprzegrodowych, takich jak wiązka pośrednia lub struny rzekome. Przeszacowanie grubości ściany ma również miejsce, kiedy preferowane są sekwencje echa gradientowego (ang. *spoiled gradient echo*) i sekwencje filmowe SSFP (*steady-state free precession*). Badanie rezonansu magnetycznego przewyższa TTE przy ocenie masy LV, ale masa LV sama w sobie słabo koreluje z maksymalną grubością ściany i u pacjentów z asymetrycznym przerostem może być prawidłowa, zwłaszcza jeśli przerost obejmuje mniej niż dwa segmenty LV [124–128]. Metoda rezonansu magnetycznego pozwala na lepsze niż standardowe badanie echokardiograficzne 2D zobrazowane przerostu koniuszka i ściany przednio-bocznej, tętniaków [129] i skrzeplin [130], a także charakteryzuje się wyższą czułością w wykrywaniu subtelnym markerów choroby, takich jak zachyłki miokardium i nieprawidłowości mięśni brodawkowatych u pacjentów z mutacjami genów białek sarkomeru [131–133].

Sekwencje mapujące szybkość fazy przepływu znajdują zastosowanie podczas oceny szczytowej prędkości przepływu krwi drogi odpływu LV u pacjentów z LVOTO, ale znalezienie właściwej płaszczyzny obrazowania, umożliwiającej zmierzenie najwyższych prędkości przepływu zajmuje dużo czasu i może być obciążone błędem. Przesunięcie między wokselami i utrata sygnału spowodowane błędami fazy kompensacji także powodują, że dokładna ilościowa ocena turbulentnego przepływu może być trudna i ostatecznie udaje się zmierzyć tylko gradienty drogi odpływu LV. Z tych powodów echokardiografia dopplerowska stanowi metodę z wyboru przy ilościowej ocenie LVOTO. Podobnie, jakkolwiek pomiary szybkości napływu mitralnego i przepływu w żyłach płucnych uzyskiwane za pomocą CMR z kontrastem (PC-CMR) uznaje się za wysoce powtarzalne i dokładne, jeśli są wykonywane przez doświadczoną osobę, jednak preferowaną metodą oceny funkcji rozkurczowej w rutynowej praktyce jest badanie echokardiograficzne [103].

W wybranych przypadkach, kiedy obrazy echokardiograficzne nie są optymalne, zastosowanie CMR może pomóc przed planowaną chirurgiczną miektomią, szczególnie u pacjentów ze zwężeniem LV na kilku poziomach (drogi odpływu LV oraz śródkomorowo) oraz u pacjentów z nieprawidłowościami drogi odpływu prawej komory (RV). Metoda CMR pozwala także na ilościową ocenę martwicy miokardium powstałej w wyniku SAA, jak również miejsca bliznowacenia oraz zmniejszenie masy LV po zabiegu [134, 135].

#### 5.5.2. Włóknienie miokardium

Wykorzystując swoiste właściwości magnetyczne różnych tkanek oraz dystrybucję środków kontrastowych zawiera-

jących gadolin, można używać metod CMR w celu oceny zaawansowania włóknienia miokardium, co jest wyrazem włóknienia. Efekt późnego wzmocnienia gadolinium (LGE) występuje u 65% pacjentów (w zakresie 33–84%), typowo jako niejednolity śródścienny obszar w miejscach przerostu oraz jako punktowe zmiany w przedniej i tylnej ścianie RV [136]. Późne wzmocnienie gadolinium zazwyczaj nie występuje w obrębie segmentów, nie objętych przerostem, poza zaawansowanym stadiem choroby, kiedy często obserwuje się LGE całej ścieńczącej ściany [136]. Późne wzmocnienie gadolinium może łączyć się ze zwiększoną sztywnością i niekorzystną przebudową LV, a rozszerzanie się obszarów LGE wiąże się z częstszym występowaniem regionalnych nieprawidłowości ruchu miokardium. Metoda LGE różni się zasadniczo od innych metod obrazowania, gdyż z zastosowaniem techniki 2 odchyleń standardowych, jako jedyna umożliwia ilościową ocenę martwicy [137].

Ocena LGE poprzedzająca inwazyjne leczenie LVOTO może umożliwić wybór najwłaściwszej metody leczenia poprzez zobrazowanie stopnia włóknienia przegrody (patrz punkt 9.1).

### 5.5.3. Późne wzmocnienie gadolinium a rokowanie

W 6 badaniach oceniano związek między LGE a długoterminowym rokowaniem [138–143], a 4 z nich włączono do metaanalizy (dodatkowa tab. 4) [144]. Ograniczeniem wszystkich badań były: błąd doboru próby, niepełna ocena ryzyka i różnice w protokołach obrazowania i oceny ilościowej LGE. Na podstawie analizy zgromadzonych danych stwier-

dzono korelację między LGE a śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgonem z powodu niewydolności serca i śmiertelnością całkowitą, ale wykazano jedynie tendencję w kierunku zwiększonego ryzyka SCD [144]. Późne wzmocnienie gadolinium koreluje również z występowaniem NSVT w EKG monitorowanym metodą Holtera [140, 142].

**Podsumowując, zaawansowanie LGE w badaniu CMR odgrywa pewną rolę prognostyczną w ocenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, ale aktualnie dostępne dane nie pozwalają na zalecenie stosowania LGE do oceny ryzyka SCD.**

### 5.5.4. Rozpoznanie różnicowe

Sercowy rezonans magnetyczny rzadko pozwala na różnicowanie przyczyn HCM tylko poprzez wykorzystanie różnic magnetycznych właściwości tkanek, ale umiejscowienie i nasilenie zmian śródmiąższowych może sugerować specyficzne rozpoznanie. Choroba Andersona-Fabry'ego charakteryzuje się zmniejszeniem intensywności sygnału T1 oraz obecnością LGE w obrębie ściany dolno-bocznej [145, 146]. W przypadku skrobiawicy serca często można obserwować uogólnione LGE, podwiersdżiowo lub segmentalnie oraz bardzo specyficzny sposób kinetyki gadolinium w fazie tkankowej i fazie perfuzji krwi spowodowane przez podobne sygnały T1 miokardium i krwi [22, 147]. Nieobecność włóknienia może pomóc w różnicowaniu HCM od fizjologicznej adaptacji serca u sportowców, ale LGE może nie występować u chorych z HCM, szczególnie u osób młodych i w początkowym stadium choroby.

## Zalecenia dotyczące oceny metodą sercowego rezonansu magnetycznego w kardiomiopatii przerostowej

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
Zaleca się, aby badania CMR były wykonywane i interpretowane przez zespoły doświadczone w obrazowaniu serca oraz ocenie chorób mięśnia sercowego	I	C	[148, 149]
Przy braku przeciwwskazań, u pacjentów z podejrzeniem HCM, u których okno echokardiograficzne nie zapewnia możliwości uzyskania obrazów dobrej jakości, zaleca się wykonanie badania CMR z zastosowaniem LGE w celu potwierdzenia rozpoznania	I	B	[126, 127]
Przy braku przeciwwskazań, obrazowanie CMR z zastosowaniem LGE należy rozważyć u pacjentów spełniających kryteria diagnostyczne HCM w celu oceny anatomii serca, czynności komór i obecności oraz zaawansowania włóknienia miokardium	IIa	B	[124, 126, 127, 130, 136, 138–143]
Obrazowanie CMR z zastosowaniem LGE należy rozważyć u pacjentów z podejrzeniem przerostu lub tętniaka koniuszka	IIa	C	[127, 129]
Obrazowanie CMR z zastosowaniem LGE należy rozważyć u pacjentów z podejrzeniem skrobiawicy serca	IIa	C	[22, 147]
Obrazowanie CMR z zastosowaniem LGE można rozważyć u pacjentów przed ablacją alkoholową przegrody lub mikiotomią w celu oceny nasilenia i rozmieszczenia przerostu oraz włóknienia miokardium	IIb	C	[150, 151]

CMR — sercowy rezonans magnetyczny; HCM — kardiomiopatia przerostowa; LGE — późne wzmocnienie gadolinium

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

## 5.6. OBRAZOWANIE METODAMI MEDYCZYNY NUKLEARNEJ I TOMOGRAFII KOMPUTEROWEJ

Metody medycyny nuklearnej, w tym pozytonowa tomografia emisyjna (PET) znajdują zastosowanie w pomiarach przepływu krwi w miokardium oraz umożliwiają stwierdzenie zaburzeń perfuzji miokardium u pacjentów z HCM, jednak ich wartość diagnostyczną należy uznać za ograniczoną [152–155]. Najistotniejsze zastosowanie kliniczne metod izotopowych to wykrywanie ATTR serca. Transtyretyna to tetrameryczne białko osocza syntetyzowane w wątrobie, które jest prekursorem złogów w skrobiawicy starczej oraz rodzinnej skrobiawicy TTR-zależnej [156, 157]. W kilku badaniach sugerowano, że włókna transtyretyny wykazują powinowactwo do znaczników kości, szczególnie kwasu 99mTechneto-33-difosfano-1,2-propano-dwukarboksylowego (99mTc-DPD), podczas gdy u pacjentów z HCM z mutacjami genów białek sarkomeru nie obserwowano wychwytu znacznika przez serce. Dlatego też u pacjentów, u których występowanie skrobiawicy TTR jest prawdopodobne (wiek > 65 lat, obustronny zespół cieśni kanału nadgarstka, brak wywiadu rodzinnego HCM i cechy amyloidozy serca w EKG oraz badaniach obrazowych), należy rozważyć wykonanie scyntygrafii kości (najlepiej z zastosowaniem 99mTc-DPD) [156–158].

Dzięki wysokiej rozdzielczości kontrastowej badanie CT umożliwia dobre uwidocznienie granic miokardium, dokonanie dokładnych pomiarów grubości ściany, objętości komór, EF i masy LV, które korelują z danymi uzyskanymi na podstawie rezonansu magnetycznego, echokardiografii czy tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) z zastosowaniem bramkowania [159]. Sercowo-naczyniowa tomografia kompu-

### Zalecenia dotyczące scyntygrafii

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
U pacjentów z objawami podmiotowymi, przedmiotowymi lub wynikami badań nieinwazyjnych wskazującymi na skrobiawicę TTR należy rozważyć wykonanie scyntygrafii kości (szczególnie z zastosowaniem 99mTc-DPD)	IIa	B	[156–158]
CT serca należy rozważyć u pacjentów, u których nie udaje się uzyskać obrazów echokardiograficznych dobrej jakości, a wykonanie CMR jest przeciwskazane	IIa	C	[159]

CT — tomografia komputerowa; 99mTc-DPD — kwas 99mTechneto-3,3-difosfano-1,2-propano-di-karboksylowy; TTR — transtyretyna

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

### Zalecenia dotyczące biopsji endomiokardialnej

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
Biopsję endomiokardialną można rozważyć u pacjentów, u których wyniki innych badań klinicznych sugerują naciekanie, zapalenie lub spichrzanie w obrębie miokardium, których nie można inaczej potwierdzić	IIb	C	[162, 163]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

terowa pozwala na jednoczesne obrazowanie tętnic wieńcowych i zastawek oraz znajduje zastosowanie w trakcie ablacji przeskórnej nadkomorowych zaburzeń rytmu serca [159]. Dane dotyczące obrazowania tkanki miokardium za pomocą kontrastowej CT sugerują użyteczność w ocenie włóknienia serca, jednak są ograniczone niewielką liczebnością badanej grupy pacjentów [160, 161]. Badanie CT serca należy rozważyć u pacjentów, u których nie udaje się uzyskać satysfakcjonujących obrazów echokardiograficznych, a istnieją przeciwwskazania do wykonania rezonansu magnetycznego [159].

## 5.7. BIOPSJA ENDOMIOKARDIALNA

Wiele rodzinnych i nierodzinnych postaci HCM cechuje się charakterystycznym obrazem histologicznym, ale kliniczne rozpoznanie HCM opiera się w pierwszej kolejności na badaniach nieinwazyjnych. Ponieważ czynniki etiologiczne HCM zazwyczaj można zidentyfikować poprzez ocenę kliniczną, analizę rodowodu, nieinwazyjne metody obrazowe oraz badania laboratoryjne i genetyczne, biopsja endomiokardialna nie wchodzi w skład rutynowej diagnostyki, ale można rozważać to badanie w scenariuszu klinicznym, kiedy podejrzewa się choroby naciekowe lub spichrzeniowe (na podstawie specyficznych badań, w tym biopsji bardziej dostępnych tkanek) [162, 163].

## 5.8. BADANIA LABORATORYJNE

Rutynowe badania laboratoryjne pozwalają wykryć schorzenia pozasercowe, które mogą nasilać zaburzenia funkcji komór (np. choroby tarczycy, niewydolność nerek czy cukrzyce) i wtórną niewydolność innych narządów u pacjentów z ciężką niewydolnością serca. Wysokie stężenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP) [164], N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) [165] i wysokoczułej sercowej troponiny T (hs-CTnT) wskazują na incydenty sercowo-naczyniowe, niewydolność serca i korelują ze śmiertelnością. Mimo porównywalnej grubości ściany komory, stężenie BNP w osoczu u pacjentów ze skrobiawicą serca jest 3–5 razy wyższe niż u chorych z HCM o innej etiologii. Tabela 6 przedstawia listę zalecanych badań laboratoryjnych.

**Tabela 6.** Zalecane badania laboratoryjne u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią przerostową

Badanie	Komentarz
Hemoglobina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niedokrwistość nasila bóle w klatce piersiowej oraz duszność, dlatego należy ją wykluczyć w przypadku pojawienia się lub nasilenia zgłaszanych objawów</li> </ul>
Czynność nerek	<ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z istotnym upośledzeniem czynności lewej komory może dojść do upośledzenia funkcji nerek</li> <li>Obniżone GFR oraz białkomocz stwierdza się w przypadku skrobiawicy, choroby Andersona-Fabry'ego oraz schorzeniach mitochondrialnych</li> </ul>
Transaminazy wątrobowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Parametry wątrobowe mogą być nieprawidłowe w przypadku chorób mitochondrialnych, choroby Danona oraz zaburzeniach <math>\beta</math>-oksydacji</li> </ul>
Kinaza fosfokreatynowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>W chorobach metabolicznych, takich jak choroba Danona i schorzenia mitochondrialne wzrasta stężenie kinazy fosfokreatynowej w osoczu</li> </ul>
Stężenie $\alpha$ -galaktozydazy A w osoczu/leukocytach (u mężczyzn > 30. rż.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>U mężczyzn z chorobą Andersona-Fabry'ego obserwuje się niskie (&lt; 10% prawidłowej wartości) lub nieznaczalne stężenie <math>\alpha</math>-galaktozydazy w osoczu i leukocytach<sup>a</sup></li> <li>Stężenie enzymu w osoczu i leukocytach kobiet dotkniętych schorzeniem często mieści się w granicach normy, dlatego w przypadku klinicznego podejrzenia choroby można rozważyć badanie genetyczne</li> </ul>
Oznaczenie wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin w osoczu, immunofiksacja osocza i moczu, elektroforeza moczu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania należy rozważyć, jeśli na podstawie wywiadu i nieinwazyjnych testów podejrzewa się skrobiawicę. Potwierdzenie rozpoznania zazwyczaj wymaga oceny histopatologicznej</li> </ul>
Stężenie glukozy na czczo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bywa podwyższone w niektórych schorzeniach mitochondrialnych</li> <li>Bywa obniżone w zaburzeniach metabolizmu kwasów tłuszczowych i karnityny</li> </ul>
Natriuretyczny peptyd typu B oraz tropoina T	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podwyższone stężenie BNP, NT-proBNP oraz troponiny T wiąże się z wyższym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych, niewydolności serca i zgonu</li> </ul>
Ocena funkcji tarczycy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Powinna być oceniana po rozpoznaniu oraz monitorowana w odstępach 6-miesięcznych u pacjentów leczonych amiodaronem</li> </ul>
Mleczany w osoczu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podwyższone stężenie u niektórych pacjentów z chorobami mitochondrialnymi</li> </ul>

BNP — peptyd natriuretyczny typu B; DNA — kwas dezoksyrybonukleinowy; GFR — współczynnik przesączania kłębuszkowego; NT-pro-BNP — N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B

<sup>a</sup>Rzekomy niedobór można stwierdzić w przypadku niektórych wariantów genetycznych, jak na przykład D313Y [166]

Zarówno u dzieci, jak i u dorosłych wśród przesiewowych badań pierwszego rzutu należy wymienić ocenę morfologii krwi, stężenia glukozy, enzymów sercowych (kinaza kreatynowa, aminotransferazy asparaginowa i alaninowa, dehydrogenaza mleczanowa), parametrów nerkowych, pH, elektrolitów i kwasu moczowego. W ocenie specjalistycznej mogą być konieczne dodatkowe badania, w tym stężenie mleczanów, pirogronianu, amoniaku, ketonów, wolnych kwasów tłuszczowych, aminokwasów, profil karnitynowy i zawartość w moczu kwasów organicznych.

## 6. Badania genetyczne oraz badania przesiewowe krewnych

W większości przypadków HCM jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, z ryzykiem odziedziczenia genu przez potomstwo wynoszącym 50% [34]. Niektóre przypadki można wyjaśnić powstaniem mutacji *de novo*, sporadycznie choroba może być wynikiem niepełnej penetracji genu u rodziców lub, rzadziej, jest dziedziczona autosomalnie recesywnie. U pacjentów spełniających kryteria diagnostyczne HCM sekwencjonowanie genów białek sarkomeru potwierdza obecność mutacji powodującej chorobę w 60% przypadków [34, 167].

Prawdopodobieństwo stwierdzenia przypadkowej mutacji jest wyższe u pacjentów z rodzinną kardiomiopatią, a niższe u pacjentów w starszym wieku i osób z mniej typowym obrazem choroby.

### 6.1. PORADNICTWO GENETYCZNE

**Poradnictwo genetyczne zaleca się u wszystkich pacjentów, u których nie można potwierdzić wyłącznie niedziedzicznej przyczyny HCM [168].**

Poradnictwo genetyczne powinni prowadzić wyszkoleni pracownicy opieki zdrowotnej, pracujący w wielospecjalistycznych zespołach, którzy pomogą pacjentowi zrozumieć i poradzić sobie z psychologicznymi, społecznymi, zawodowymi, etycznymi i prawnymi następstwami choroby o podłożu genetycznym [169–173]. Poradnictwo obejmuje również zebranie informacji od innych członków rodziny, w tym dotyczących objawów sercowych i pozasercowych oraz wyników autopsji, na podstawie których można skonstruować szczegółowy rodowód. Analiza rodowodu pomaga w określeniu prawdopodobieństwa choroby rodzinnej oraz sposobu dziedziczenia, a także dostar-

**Zalecenia dotyczące poradnictwa genetycznego**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
Poradnictwo genetyczne dotyczące konieczności lub braku konieczności objęcia badaniami klinicznymi i genetycznymi członków rodziny, zaleca się u wszystkich pacjentów z HCM, u których choroba nie może zostać wyjaśniona wyłącznie przyczynami niedziedzicznymi	I	B	[169–173]
Poradnictwem genetycznym powinni zajmować się specjaliści wykształceni w tym celu, pracujący w wielodyscyplinarnych specjalistycznych zespołach	Ila	C	[168–173]

HCM — kardiomiopatia przerostowa

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

cza istotnych danych o etiologii choroby [67]. Konieczne jest wyjaśnienie pacjentowi następstw potwierdzenia rodzinnej kardiomiopatii dla niego samego oraz jego krewnych. Należy również udzielić pacjentowi informacji o istniejących grupach wsparcia oraz innych dostępnych źródłach informacji, w tym również wiarygodnych stronach internetowych.

**6.2. METODY GENETYKI MOLEKULARNEJ W BADANIACH PRZESIEWOWYCH PACJENTÓW**

Klasyczna genetyka opiera się na analizie rodowodów oraz ocenie klinicznej w celu potwierdzenia najbardziej prawdopodobnego rozpoznania za pomocą badań molekularnych. Nowe, wysoko wydajne testy przesiewowe (HTS) pozwalają na pełną analizę eksonów przy porównywalnej dokładności i kosztach co metody konwencjonalne, umożliwiając alternatywny sposób podejścia do problemu, gdzie *a priori* nie zakłada się określonej przyczyny choroby [174, 175]. Jednak przesiewowe badanie tak wielu genów skutkuje identyfikacją wielu rzadkich, różniących się od siebie wariantów genetycznych o niejasnym znaczeniu [175–177]. Pośrednią metodą jest analiza wcześniej określonego panelu genów związanych z HCM z zastosowaniem metody HTS, ale należy ocenić korzyści z takiego postępowania w porównaniu z innymi strategiami [19].

Niezależnie od zastosowanej metody sekwencjonowania, w analizie genetycznej należy zbadać najczęściej odpowiedzialne za HCM geny białek sarkomeru (ryc. 1, dodatkowa tab. 2). U pacjentów, u których występują cechy sugerujące specyficzne rzadkie choroby genetyczne (*patrz* punkt 5) należy poszukiwać patogennych mutacji odpowiednio innych genów.

Wszystkie analizy genetyczne powinny być prowadzone zgodnie z ogólnymi zasadami badań genetycznych i powinny odbywać się w certyfikowanych laboratoriach stosujących standaryzowane metody analizy genetycznej i przedstawiania wyników [169–173].

**6.3. WSKAZANIA DO BADAŃ GENETYCZNYCH PACJENTÓW**

Ze względu na ograniczone zasoby finansowe, w niektórych systemach opieki zdrowotnej przeprowadzenie zaleca-

**Zalecenia dotyczące badań genetycznych u probanda**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
Badania genetyczne zaleca się u pacjentów spełniających kryteria diagnostyczne HCM, jeśli umożliwia to kaskadę przesiewowych badań genetycznych ich krewnych	I	B	[24, 175, 178–180]
Zaleca się prowadzenie badań genetycznych przez laboratoria diagnostyczne specjalizujące się w interpretacji mutacji powiązanych z występowaniem kardiomiopatii	I	C	[168, 172, 183]
W przypadku występowania objawów podmiotowych i przedmiotowych sugerujących specyficzną przyczynę HCM zaleca się badania genetyczne w celu potwierdzenia rozpoznania	I	B	[36–40, 43–46, 67]
Badanie genetyczne u pacjentów z granicznymi kryteriami <sup>d</sup> diagnostycznymi HCM należy wykonać jedynie u osób poddanych szczegółowej ocenie przez specjalistyczny zespół	Ila	C	[168]
Pośmiertną analizę genetyczną zachowanych tkanek lub DNA należy rozważyć u zmarłych pacjentów z HCM rozpoznaną na podstawie badania autopsyjnego w celu umożliwienia przesiewowych kaskadowych badań genetycznych u ich krewnych	Ila	C	[181, 182]

DNA — kwas dezoksyrybonukleinowy; HCM — kardiomiopatia przerostowa

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

<sup>d</sup>Kryteria graniczne: grubość ściany lewej komory 12–13 mm u dorosłych; przerost lewej komory u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, chorobami zastawek, aktywnych sportowców

nych badań genetycznych może stanowić poważne wyzwanie. Niemniej identyfikacja mutacji leżącej u podłoża choroby ułatwia postawienie rozpoznania przed wystąpieniem objawów choroby u członków rodziny, co uzasadnia obserwację kliniczną i poradnictwo związane z posiadaniem potomstwa.

**Z tego powodu badania genetyczne zaleca się u pacjentów spełniających kryteria diagnostyczne HCM, aby umożliwić kaskadowe badania przesiewowe wśród ich krewnych [24, 175, 178–180].**

Brakuje twardych dowodów łączących genotyp z fenotypem, co oznacza, że wpływ badań genetycznych na postępowanie kliniczne ogranicza się głównie do kilku rzadkich, genetycznie uwarunkowanych przyczyn HCM. Wartość kliniczną badań genetycznych może ograniczać brak możliwości zbadania krewnych pierwszego stopnia.

Badanie genetyczne u osób z niejednoznacznym rozpoznaniem (np. sportowców lub chorych na nadciśnienie tętnicze) powinno się wykonywać po szczegółowej ocenie wywiadu rodzinnego i ocenie klinicznej. Ponieważ nieobecność mutacji białek sarkomeru nie wyklucza rodzinnej HCM, a postaci o niejasnym pochodzeniu trudno interpretować, oceny powinny dokonywać zespoły specjalistów doświadczonych w rozpoznawaniu i postępowaniu w przypadku kardiomiopatii [168].

Analiza genetyczna tkanek lub próbek DNA pobranych pośmiertnie może mieć wartość w diagnostyce żyjących krewnych, interpretację należy przeprowadzić w świetle szczegółowych badań autopsyjnych serca oraz zgodnie z tradycyjnymi zasadami przypisywania określonej patologii do wariantów genetycznych [181, 182].

## 6.4. GENETYCZNE I KLINICZNE BADANIA PRZESIEWOWE KREWNYCH

Prawne zasady informowania krewnych o obecności potencjalnie dziedzicznego schorzenia w ich rodzinie znacznie różnią się w poszczególnych krajach. W większości państw to proband (zazwyczaj pierwsza osoba w rodzinie, u której zdiagnozowano chorobę), a nie lekarz, musi poinformować krewnych i zaproponować im przesiewowe badania genetyczne w ramach systemu opieki zdrowotnej [184]. Czasami pacjentowi dostarczane jest pismo z informacjami, które ułatwiają mu postępowanie [184]. Ponieważ u większości krewnych przy rozpoczęciu badań przesiewowych nie występują objawy choroby, ważne jest przekazanie informacji o następstwach rozpoznania, wiążących się z ubezpieczeniem na życie, rentą, zatrudnieniem, uprawianiem sportu i zdolnością do wychowywania dzieci i adopcji, zanim zostaną oni zbadani.

### 6.4.1. Rodziny, w których określono rodzaj mutacji odpowiedzialnej za chorobę

**Kiedy u pacjenta zostaje zidentyfikowana mutacja genetyczna odpowiedzialna za chorobę, u jego/jej krewnych należy najpierw przeprowadzić badania genetyczne, a dopiero potem ocenę kliniczną, jeśli są nosicielami tej samej mutacji (ryc. 4).**

Na podstawie ekonomicznych modeli decyzyjnych porównano koszty–efektywność przesiewowych badań molekularnych i badań klinicznych i wykazano, że połączenie badań genetycznych i klinicznych pozwala zidentyfikować więcej osób obciążonych ryzykiem rozwoju choroby i umożliwia wyłączenie większej liczby osób z dalszej obserwacji

### Zalecenia dotyczące diagnostyki genetycznej i klinicznej u dorosłych krewnych pacjentów

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
U dorosłych krewnych pierwszego stopnia pacjentów z określoną mutacją powodującą chorobę zaleca się wykonanie przesiewowych kaskadowych badań genetycznych po wcześniejszym, poprzedzającym test udzieleniu porady genetycznej	I	B	[24, 175, 178–180]
Badanie kliniczne obejmujące wykonanie EKG, echokardiografię oraz długoterminową obserwację zaleca się u krewnych pierwszego stopnia, u których stwierdzono tę samą co u probanda <sup>d</sup> określoną mutację odpowiedzialną za chorobę	I	C	[168]
Krewnych pierwszego stopnia, u których nie stwierdzono tej samej mutacji powodującej chorobę, co u probanda <sup>d</sup> powinno się zwolnić z dalszej obserwacji, ale należy ich poinformować o konieczności ponownej oceny w przypadku wystąpienia objawów albo wystąpienia nowych, klinicznie ważnych danych w rodzinie	Ila	B	[34, 185, 186, 189]
Kiedy u probanda <sup>d</sup> nie stwierdzono określonej mutacji genetycznej lub nie wykonywano badań genetycznych, u dorosłych krewnych pierwszego stopnia należy rozważyć ocenę kliniczną i wykonanie EKG. Badania należy powtarzać co 2–5 lat (lub 6–12 mies. w przypadku wystąpienia nieprawidłowości niespełniających kryteriów rozpoznania	Ila	C	[168, 185, 187, 188]

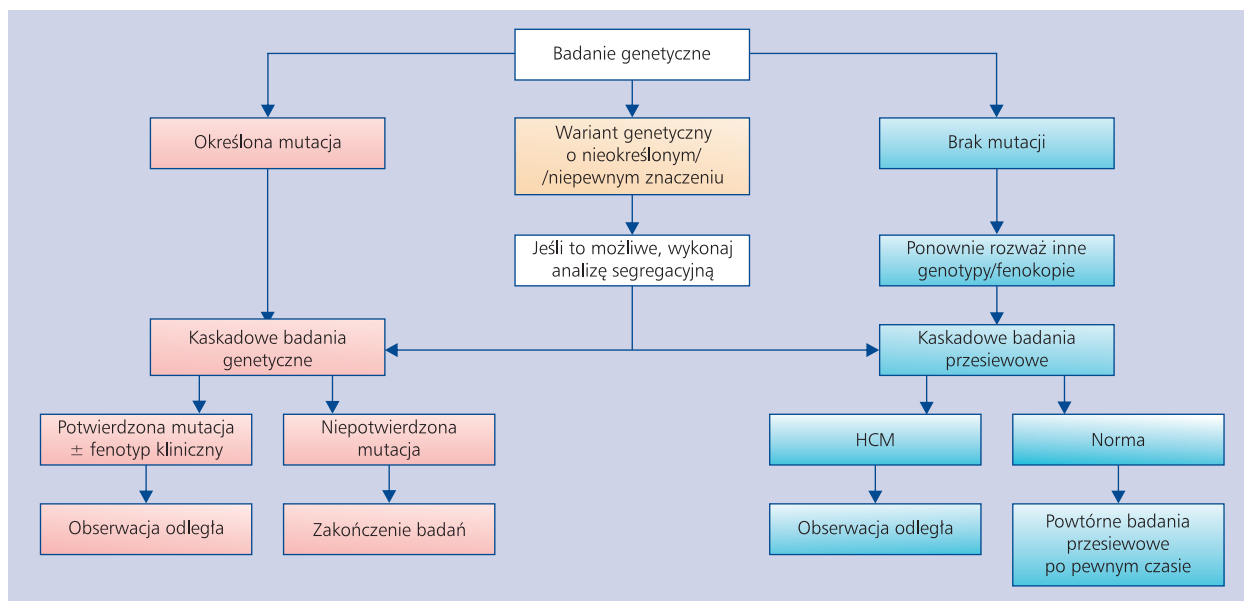
EKG — elektrokardiogram

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

<sup>d</sup>Proband — zazwyczaj pierwsza osoba w rodzinie, u której zdiagnozowano chorobę



**Rycina 4.** Algorytm badań genetycznych i klinicznych badań przesiewowych u probanda i jego krewnych; HCM — kardiomiopatia przerostowa; Kaskadowe badania przesiewowe — badania przesiewowe krewnych pierwszego stopnia pacjentów z rozpoznaniem HCM

[185, 186]. Z tego powodu kaskadowe badania genetyczne należy zaproponować wszystkim krewnym probanda, u którego zidentyfikowano mutację. W przypadku braku mutacji, krewny zostaje wyłączony z badań klinicznych, ale należy go poinformować o konieczności ponownej oceny, jeśli pojawią się objawy lub w rodzinie ujawnią się jakieś nowe ważne dane kliniczne. Inny sposób postępowania można rozważać u dzieci, biorąc pod uwagę problem zgody oraz odległe następstwa dodatkowego testu genetycznego. Na prośbę rodziców lub prawnych opiekunów ocena kliniczna może poprzedzać lub zastąpić badanie genetyczne, jeśli uważa się, że leży to w najlepiej pojmowanym interesie dziecka.

#### 6.4.2. Rodziny, w których nie określono rodzaju mutacji odpowiedzialnej za chorobę

Jeśli u probanda nie wykonano badań genetycznych lub też nie udało się zidentyfikować określonej mutacji czy też stwierdzono jeden z kilku wariantów genetycznych o niepewnym znaczeniu klinicznym, wówczas dorosłym krewnym pierwszego stopnia należy zaproponować przesiewowe badanie kliniczne w postaci EKG oraz badania echokardiograficznego (ryc. 4) [168, 185, 187, 188].

**Należy podkreślić, że zjawisko zależnej od wieku penetracji genu oznacza, że prawidłowy wynik oceny klinicznej nie wyklucza możliwości rozwoju choroby w przyszłości; dlatego krewnym pierwszego stopnia należy proponować systematyczną obserwację [168].**

Częstość powtarzanych badań w przypadku braku rozpoznania genetycznego zależy od wieku i przebiegu kardiomiopatii w obrębie rodziny (np. występowanie licznych i wczesnych przypadków SCD) oraz czynnego uprawiania

sportu wyczynowego. Osoby, u których stwierdza się cechy kliniczne niespełniające kryteriów rozpoznania, ale odpowiadające wczesnemu stadium choroby, należy wstępnie oceniać co 6–12 miesięcy, a jeśli zmiany nie nasilają się — rzadziej. Krewnych osób z HCM, którzy zgłaszają nowe objawy sercowo-naczyniowe należy poddać bezwzględnie ponownej ocenie.

#### 6.5. KLINICZNE I GENETYCZNE BADANIA PRZESIEWOWE DZIECI

Wykonując badania genetyczne i kliniczne u dzieci, należy się kierować dobrem dziecka zgodnie z międzynarodowymi standardami dobrej praktyki [190–192]. Potencjalne korzyści z badań przesiewowych w dzieciństwie to zmniejszenie stopnia niepewności i lęku, psychologiczne dostosowanie się, możliwość realistycznych planów życiowych oraz celowany nadzór kliniczny. Potencjalne szkody obejmują zwiększoną niepewność, jeśli nie udaje się przewidzieć specyficznego fenotypu, zmianę postrzegania własnej osoby, zniekształcenie postrzegania dziecka przez rodziców oraz inne odpowiedzialne za nie osoby dorosłe, jak nauczyciele, zwiększone poczucie lęku i winy oraz zmiana perspektyw życiowych.

**Należy przyjąć ogólną zasadę, że u dzieci powinno się wykonywać badania genetyczne i kliniczne, jeśli wynik ma wpływ na postępowanie, styl życia i dalszą obserwację kliniczną.**

Dysponujemy ograniczoną ilością danych z klinicznych badań prospektywnych u dzieci, jednak na podstawie wiarygodnych dowodów sugeruje się, że u dzieci bez objawów klinicznych poważne incydenty sercowe przed okresem dojrzewania występują rzadko [189]. Członkowie komitetu przygotowującego aktualne wytyczne zgodnie uważają, że genetyczne i kliniczne badania przesiewowe należy rozwa-

**Zalecenia dotyczące genetycznych i klinicznych badań przesiewowych u dzieci**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
U dzieci pacjentów z określonym typem mutacji powodującej chorobę należy rozważyć wykonanie badań genetycznych — po poprzedzającym badanie udzieleniu porady genetycznej — jeśli dziecko ma co najmniej 10 lat, a badanie zostanie przeprowadzone zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi dotyczącymi badań genetycznych u dzieci	IIa	C	[168, 190, 192]
U dzieci w wieku co najmniej 10 lat, będących krewnymi pierwszego stopnia, których status genetyczny nie został określony można rozważyć ocenę kliniczną za pomocą elektrokardiografii oraz echokardiografii, wykonywanych co 1–2 lata w wieku 10–20 lat, a następnie co 2–5 lat	IIa	C	[168]
Na prośbę rodzica(ów) lub prawnego opiekuna(ów) ocena kliniczna może poprzedzać lub być zastąpiona przez badanie genetyczne po uprzednim udzieleniu porad genetycznych przez doświadczonego lekarza i w zgodzie z najlepiej pojmowanym dobrem dziecka	IIb	C	
U dzieci będących krewnymi pierwszego stopnia osoby chorej można rozważyć badania genetyczne przed ukończeniem 10. roku życia, jeśli w wywiadzie rodzinnym stwierdza się występowanie groźnych incydentów sercowych w dzieciństwie lub wczesny początek choroby albo też u dziecka występują objawy ze strony układu krążenia czy też podejmuje ono szczególnie wymagające rodzaje aktywności fizycznej	IIb	C	[168]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

zać u dzieci powyżej 10. roku życia. Kliniczne i genetyczne badania u młodszych dzieci mogą być stosowne w rodzinach, w których występują postaci choroby o wczesnym początku (np. choroby związane z mutacjami genów szlaku MAPK, wrodzone zaburzenia metaboliczne oraz wielokrotne mutacje genów białek sarkomeru), kiedy w wywiadzie rodzinnym stwierdza się incydenty sercowe w dzieciństwie oraz u badanych dzieci, u których występują objawy sercowe lub uczestniczących w zajęciach szczególnie wyczerpujących fizycznie.

### 6.6. OBSERWACJA NOSICIELI MUTACJI BEZ FENOTYPU CHOROBY

Wyniki wstępnych badań nie sugerują, że długoterminowa obserwacja kliniczna i badania genetyczne u dzieci i dorosłych obciążonych ryzykiem rozwoju HCM wiążą się z poważnymi niekorzystnymi następstwami psychologicznymi, jeśli są prowadzone w specjalistycznych ośrodkach [189]. Dysponujemy bardzo skąpyimi danymi na temat historii naturalnej choroby u osób, które są nosicielami mutacji powodującej HCM, ale bez fenotypu choroby, ale jednak ostatnie wyniki badań sugerują łagodny przebieg kliniczny u większości bezobjawowych nosicieli mutacji [189, 193].

Łagodne morfologiczne i czynnościowe nieprawidłowości mają niepewne, ale prawdopodobnie w większości przypadków niewielkie znaczenie kliniczne [194–196].

Jeśli nie występują cechy przerostu komory, rzadko dochodzi do SCD, a opisywane izolowane przypadki dotyczą głównie pacjentów z mutacjami genu troponiny T [27, 28, 197, 198]. Wyniki badań porównawczych sugerują zależny od wieku wzrost penetracji genu [30, 189, 199–201], co powoduje, że odsetek bezobjawowych nosicieli, u których

### Zalecenia dotyczące obserwacji nosicieli mutacji bez fenotypu choroby

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
U nosicieli określonej mutacji, u których nie występują cechy ekspresji choroby można zezwolić na podejmowanie aktywności sportowej, biorąc pod uwagę typ stwierdzonej mutacji oraz rodzaj uprawianego sportu i wyniki regularnie powtarzanych badań układu krążenia	IIb	C	[202]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

z czasem rozwija się obraz kardiomiopatii, wzrasta wraz z wiekiem. Dlatego też zaleca się szczególną uwagę w długoterminowej obserwacji zdrowych nosicieli mutacji. Nosiciele mutacji, u których nie obserwuje się zmian w EKG i badaniu echokardiograficznym, którzy chcą wyczynowo uprawiać sport, powinni być traktowani indywidualnie w zależności od obowiązujących przepisów prawnych, typu stwierdzonej mutacji oraz rodzaju aktywności sportowej [202].

### 6.7. PRZEDIMPLANTACYJNE I PRENATALNE BADANIA GENETYCZNE

(Patrz także punkt 11.4)

Diagnostykę prenatalną należy przeprowadzać na początku ciąży, badając próbki z nakłucia kosmówki lub amniocent-



tezy, ale w niektórych krajach europejskich procedura ta nie jest prawnie dozwolona, a w innych ograniczona do ciężkich i nieuleczalnych schorzeń. Biorąc pod uwagę różnorodność fenotypowej ekspresji HCM i często łagodnej historii naturalnej, diagnostykę prenatalną w kierunku HCM rzadko można uznać za uzasadnioną [168, 203]. Dyskutuje się alternatywne wobec badań prenatalnych metody postępowania, takie jak adopcja, sztuczne zapłodnienie za pomocą gamet dawców i przedimplantacyjną diagnostykę genetyczną [168]. Nie zaleca się echokardiografii płodowej w celu wykrycia wczesnych przypadków choroby, ponieważ prawdopodobieństwo wystąpienia zmian w sercu płodu, z wyjątkiem nielicznych zaburzeń metabolicznych i zespołów wad wrodzonych, jest bardzo niskie.

## 7. Zapewnienie opieki

Określenie kardiomiopatii przerostowa obejmuje szerokie spektrum różnych wrodzonych i nabytych schorzeń. W konsekwencji tego rozpoznanie i postępowanie z chorymi z HCM wymaga szerokiej gamy umiejętności i kompetencji. W niektórych systemach opieki zdrowotnej obowiązuje model „piasty i szprychy” — w którym specjalistyczne procedury wykonywane są w kilku ośrodkach centralnych, natomiast

aspekty opieki wymagające mniej specjalistycznych umiejętności zapewniają regionalne ośrodki kardiologiczne — co wydaje się najbardziej efektywnym sposobem zapewnienia koniecznej jakości opieki [148, 204]. W innych systemach bardziej praktyczny może się okazać mniej scentralizowany sposób podejścia. Niezależnie od rodzaju stosowanego modelu opieki, postępowanie u wszystkich pacjentów i ich rodzin powinno spełniać te same, uznane na całym świecie standardy.

Mimo że zadaniem tej grupy roboczej nie jest szczegółowe przedstawienie systemów opieki zdrowotnej u pacjentów z HCM, przestrzeganie standardów opieki zdrowotnej stanowi podstawę efektywnego wprowadzenia przedstawianych wytycznych.

### 7.1. EDUKACJA I SZKOLENIE

Wraz z rozwojem wiedzy i większą świadomością społeczną o wrodzonych chorobach serca, rośnie zapotrzebowanie na specjalistów zajmujących się kardiomiopatiami. Towarzystwa kardiologiczne i instytucje opieki zdrowotnej w poszczególnych krajach powinny dołożyć starań i podjąć odpowiednie działania, aby sprostać tym potrzebom oraz zapewnić wystarczające możliwości edukacyjne w celu osiągnięcia i utrzymania na właściwym poziomie kompetencji wszystkich profesjonalnych grup zaangażowanych w opiekę nad pacjentami z HCM. Krajowe i międzynarodowe towarzystwa powinny również stworzyć rejestry i sieci opieki dla pacjentów z kardiomiopatiami.

## 8. Ocena objawów

Większość pacjentów z HCM czuje się dobrze i prowadzi normalny tryb życia, ale u niektórych, często wiele lat po stwierdzeniu w EKG lub badaniu echokardiograficznym cech LVH, pojawiają się objawy kliniczne. U niemowląt i małych dzieci objawami niewydolności serca są *tachypnoe*, trudności w karmieniu, nadmierne pocenie się, nieprawidłowy rozwój i wzrost. Starsze dzieci, nastolatki i dorośli skarżą się na zmęczenie, duszność, jak również ból w klatce piersiowej, kołatania serca i omdlenia. Zazwyczaj do stwierdzenia najbardziej prawdopodobnej przyczyny objawów wystarczają badanie echokardiograficzne metodą 2D i monitorowanie dopplerowskie oraz ambulatoryjne monitorowanie EKG. Częścią rutynowej oceny wszystkich objawowych pacjentów powinno być oszacowanie LVOTO, jak przedstawiono to w punkcie 5.4.

### 8.1. BÓL W KLATCE PIERSIOWEJ

Wielu pacjentów skarży się na ból w klatce piersiowej podczas wysiłku lub w spoczynku. Ból może następować po spożyciu obfitego posiłku lub alkoholu [205–207]. Wśród przyczyn bólu w klatce piersiowej można wymienić niedokrwienie mięśnia sercowego na skutek zaburzeń funkcji mikrokrążenia, zwiększone obciążenie ściany LV lub LVOTO. Za wystąpienie bólu w klatce piersiowej mogą odpowiadać

#### Zalecenia dotyczące dostarczanej opieki

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
Zaleca się, aby osoby, u których nie ustalono pewnego rozpoznania, pacjentów z poważnymi objawami klinicznymi oraz zwiększonym ryzykiem powikłań związanych z chorobą kierować do ośrodków specjalistycznych w celu dalszych badań i określenia sposobu postępowania	I	C	[148, 149]
Niezależnie od występujących objawów zaleca się regularną kliniczną ocenę pacjentów — a w razie potrzeby również ich krewnych pierwszego stopnia	I	C	[168]
We wszystkich przypadkach kardiomiopatii przerostowej klinicysta powinien rozważyć ocenę pacjenta w ośrodku przez wielodyscyplinarny zespół, specjalizujący się w rozpoznawaniu, badaniach genetycznych, stryfikacji ryzyka oraz postępowaniu w chorobach mięśnia sercowego	IIa	C	[148, 149]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

**Zalecenia dotyczące badania koronarograficznego**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
Inwazyjne badanie koronarograficzne zaleca się u dorosłych pacjentów, po przebyciu nagłym zatrzymaniu krążenia, u pacjentów z utrwalonymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca oraz chorych z nasilonymi dolegliwościami dławicowymi (stabilna dławica piersiowa co najmniej w III klasie CCS)	I	C	[219]
Inwazyjne badanie koronarograficzne lub koronarografię CT należy rozważyć u pacjentów z typowymi wysiłkowymi bólami dławicowymi (w klasie CCS < III), z pośrednim prawdopodobieństwem miażdżycy tętnic wieńcowych określonym na podstawie wieku, płci oraz czynników ryzyka miażdżycy lub po wcześniejszej rewaskularyzacji wieńcowej	IIa	C	[159, 218]
U wszystkich pacjentów ≥ 40. roku życia, niezależnie od zgłaszanych typowych wysiłkowych objawów dławicowych, należy rozważyć inwazyjne badanie koronarograficzne lub CT koronarografię przed zabiegiem redukcji grubości przegrody międzykomorowej	IIa	C	[220, 221]

CT — tomografia komputerowa; CCS — *Canadian Cardiovascular Society*

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

również wrodzone anomalie tętnic wieńcowych, w tym śródmięśniowy przebieg gałęzi zstępującej lewej tętnicy wieńcowej lub miażdżycy tętnic wieńcowych [208]. Często obserwuje się ucisk na nasierdziowe i śródścienne naczynia wieńcowe podczas skurczu, jednak nie wydaje się, aby miało to znaczenie kliniczne [209–211].

Nieprawidłowości stwierdzane w spoczynkowym EKG oraz wysoka częstość występowania zaburzeń perfuzji w badaniu izotopowym lub CMR ograniczają wartość wymienionych metod diagnostycznych w różnicowaniu istotnej choroby wieńcowej od innych przyczyn bólu w klatce piersiowej i określaniu prawdopodobieństwa choroby wieńcowej u pacjentów z HCM [212–217]. U pacjentów z typowymi dolegliwościami dławicowymi podczas wysiłku należy rozważyć inwazyjne badanie koronarograficzne lub koronarografię metodą CT w zależności od objawów, wieku, płci i czynników

ryzyka miażdżycy, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi ESC [159, 218]. Zaleca się angiografię tętnic wieńcowych u dorosłych pacjentów, którzy przeżyli nagłe zatrzymanie krążenia, pacjentów z utrwalonym VT i pacjentów objawowych po przebytych wcześniej interwencjach na naczyniach wieńcowych [219]. Koronarografię metodą inwazyjną lub tomograficzną należy rozważyć przed zabiegiem redukcji grubości przegrody międzykomorowej u wszystkich pacjentów powyżej 40. roku życia, niezależnie od występowania typowych objawów dławicowych.

**8.2. NIEWYDOLNOŚĆ SERCA**

U pacjentów z HCM często występują objawy niewydolności serca, ale profil kliniczny zaawansowanej niewydolności serca różni się u poszczególnych chorych. U niektórych objawy niewydolności serca wynikają z zaburzeń funkcji rozkurczowej z zachowaną EF i niepowiększoną LV, u innych objawy wynikają z zaburzeń funkcji skurczowej LV lub LVOTO (z obecnością niedomykalności mitralnej lub bez niej) [222]. Migotanie przedsionków (AF) może skomplikować każdy z tych scenariuszy i przyczynić się do zaostrzenia objawów [223]. Rozpoznanie zróżnicowanej patofizjologii niewydolności serca u chorych z HCM odgrywa istotną rolę, ponieważ wpływa na sposób postępowania.

U większości pacjentów, przez całe życie postępuje proces niekorzystnej przebudowy serca, charakteryzujący się zwłóknieniem mięśnia sercowego i zmniejszeniem grubości ścian [222, 224, 225]. We wczesnych stadiach zaawansowania tego procesu często nie występują objawy choroby, a wyniki tradycyjnych, nieinwazyjnych badań czynności serca mieszczą się w granicach normy. W miarę postępu choroby obserwuje się pogorszenie czynności rozkurczowej i skurczowej serca, związane z łagodnym do umiarkowanego powiększeniem LV, zmniejszeniem grubości ściany LV oraz obniżeniem EF (czasem opisywanym jako „wypalenie” lub faza hipokinetycznej rozstrzeni) lub ciężką niewydolność rozkurczową związaną ze znacznym powiększeniem przedsionków z niewielkim powiększeniem LV lub prawidłową wielkością LV (fenotyp restrykcyjny) [222]. W zaawansowanych postaciach choroby często występuje niedomykalność mitralna i trójdzielna oraz umiarkowane do ciężkiego nadciśnienie płucne [226].

U pacjentów z HCM rzadko dochodzi do wystąpienia objawów ostrej niewydolności serca, ale może mieć to miejsce na skutek zaburzeń rytmu serca [AF, częstoskurcz nadkomorowy (SVT) lub utrwalony VT], ostrej niedomykalności mitralnej (np. wywołanej pęknięciem nici ścięgnistej lub infekcyjnym zapaleniem wsierdzia), niedokrwieniem mięśnia sercowego lub zawałem serca oraz chorobą współistniejącą (np. niedokrwistością lub nadczynnością tarczycy).

**8.2.1. Inwazyjna ocena ciśnień**

W rutynowej ocenie czynności serca nieinwazyjne badania obrazowe w znacznym stopniu zastąpiły cewnikowanie

**Zalecenia dotyczące inwazyjnych badań hemodynamicznych**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
Cewnikowanie serca — w celu oceny czynności prawej i lewej części serca oraz oporu tętnic płucnych — zaleca się u pacjentów będących kandydatami do przeszczepienia serca lub mechanicznego wspomagania krążenia	I	B	[227–229]
U pacjentów z objawami klinicznymi, u których wyniki nieinwazyjnych badań obrazowych serca nie pozwalają na właściwą ocenę, można rozważyć cewnikowanie prawej i lewej części serca w celu oceny zaawansowania LVOTO oraz pomiaru ciśnień napęnlania lewej komory	IIb	C	[230]

LVOTO — zwężenie drogi odpływu lewej komory

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

serca. Inwazyjne pomiary ciśnień wewnątrzsercowych można uznać za wskazane, jeśli wyniki nieinwazyjnych badań obrazowych nie wystarczają do oceny zaawansowania LVOTO oraz kiedy planuje się leczenie inwazyjne (np. wady zastawkowej) lub przeszczepienie serca [227].

**8.2.2. Ocena wydolności sercowo-płucnej**

Ocena wydolności sercowo-płucnej z jednoczesną analizą wymiany gazów oddechowych wykonywana w doświadczonych pracowniach dostarcza obiektywnych informacji dotyczących zaawansowania i mechanizmów funkcjonalnego ograniczenia wydolności fizycznej. Może być pomocna w różnicowaniu HCM i fizjologicznego przerostu mięśnia sercowego u sportowców oraz może dostarczyć wskazówek diagnostycznych w postaci zmniejszenia szczytowego zużycia tlenu oraz obniżenia progu anaerobowego u pacjentów z chorobami metabolicznymi [231, 232]. Przy dostępności badania spiroergometrycznego, ocenę wydolności sercowo-płucnej wraz z jednoczesną analizą wymiany gazów oddechowych należy rozważyć we wstępnej fazie oceny klinicznej, w przypadku narastania objawów oraz kiedy planuje się inwazyjny zabieg redukcji gradientu drogi odpływu LV [233–235]. U wszystkich pacjentów, u których rozważa się przeszczep serca zaleca się wykonanie spiroergometrycznego testu sercowo-płucnego [227].

Przy braku dostępności badania spiroergometrycznego, można wykorzystać tradycyjne badanie na bieżni ruchowej z jednoczesną oceną EKG. Niezależnie od metody badania

**Zalecenia dotyczące badania spiroergometrycznego**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
Badanie spiroergometryczne z jednoczesną analizą gazów oddechowych zaleca się u pacjentów z nasilonymi objawami klinicznymi, zaburzeniami czynności skurczowej i/lub rozkurczowej lewej komory ocenianych jak kandydaci do przeszczepienia serca lub zastosowania urządzeń do mechanicznego wsparcia układu krążenia	I	B	[233, 238]
Niezależnie od objawów badanie spiroergometryczne z jednoczesną analizą gazów oddechowych (lub w przypadku jego niedostępności standardowe badanie wysiłkowe na bieżni lub cykloergometrze) należy rozważyć w celu oceny zaawansowania i mechanizmu upośledzonej tolerancji wysiłku oraz zmian skurczowego ciśnienia tętniczego w trakcie wysiłku	IIa	B	[233, 235–237]
Badanie spiroergometryczne z jednoczesną analizą gazów oddechowych (lub w przypadku jego niedostępności standardowe badanie wysiłkowe na bieżni lub cykloergometrze) należy rozważyć u objawowych pacjentów poddawanych alkoholowej ablacji przegrody lub mikiotomii w celu oceny zaawansowania upośledzonej tolerancji wysiłku	IIa	C	[233–235]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

wysiłkowego zaleca się ocenę ciśnienia tętniczego podczas wysiłku za pomocą tradycyjnego sfingomanometru, co może dostarczyć informacji prognostycznych (patrz punkt 9.5) [236, 237].

**8.3. OMDLENIA**

Wśród przyczyn omdleń u pacjentów z HCM można wymienić hipowolemię, całkowity blok AV [239], chorobę węzła zatokowego [239], utrwalony VT, LVOTO [240] oraz nieprawidłowe odruchy naczyniowe [237, 241, 242]. Czasami omdlenie mogą wywołać arytmie przedsionkowe z szybką czynnością komór, szczególnie u pacjentów z zachowaną funkcją przedsionków i wysokim ciśnieniem napęnlania [223].

## Zalecenia dotyczące oceny omdleń

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
U pacjentów, u których wystąpiło niewyjaśnione omdlenie zaleca się wykonanie 12-odprowadzeniowego EKG, próby wysiłkowej, badania echokardiograficznego w spoczynku i podczas wysiłku metodą 2D i przy użyciu badania dopplerowskiego oraz 48-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera w celu zidentyfikowania przyczyny objawów	I	C	[243]
U pacjentów z nawracającymi epizodami niewyjaśnionych omdleń, obciążonym niskim ryzykiem SCD należy rozważyć wszczęcie ILR	IIa	C	[243, 250]

2D — dwuwymiarowa; EKG — elektrokardiogram; ILR — wszczepialny rejestrator pętlowy; SCD — nagły zgon sercowy

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

U pacjenta z HCM może występować więcej niż jedna przyczyna utraty przytomności, w tym również choroby współistniejące, takie jak padaczka lub cukrzyca [243].

Omdlenie na skutek długotrwałej pozycji stojącej w dusznym pomieszczeniu lub w okresie poposiłkowym sugeruje neurogeną (odruchową) przyczynę omdlenia, szczególnie jeśli współistnieje z nudnościami i wymiotami. Omdlenie podczas wysiłku lub poprzedzone bezpośrednio uczuciem kołatania serca lub bólem w klatce piersiowej sugeruje mechanizm kardiogeny [243]. U pacjentów z nawracającymi omdleniami wysiłkowymi powtarzającymi się w podobnych sytuacjach — na przykład podczas szybkiego poruszania się pod górę lub forsownych wysiłków — należy wykluczyć indukowane LVOTO [85]. Częstoskurcze komorowe stanowią rzadką przyczynę omdleń, ale należy podejrzewać ich występowanie w przypadku utrat przytomności bez objawów przepowiadających, szczególnie występujących w spoczynku lub przy niewielkim wysiłku fizycznym.

**Niewyjaśnione omdlenia o podłożu innym niż odruchowe stanowią czynnik ryzyka SCD [99, 244–248], szczególnie jeśli występują u młodych pacjentów w niewielkim odstępie czasowym od postawienia rozpoznania [99]. U chorych, u których obserwuje się inne czynniki wskazujące na wysokie ryzyko SCD, właściwe może okazać się profilaktyczne wszczęcie kardiowertera–defibrylatora (ICD), nawet jeśli mechanizm omdlenia nie został wyjaśniony po ukończeniu pełnej diagnostyki. Ze względu na**

## Zalecenia dotyczące kołatań serca

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
U pacjentów, u których często występują napadowe kołatania serca lub mają one charakter utrwalony, zaleca się 48-godzinne ambulatoryjne monitorowanie EKG w celu identyfikacji prawdopodobnej przyczyny	I	C	[250, 253]
U pacjentów z często nawracającymi kołataniami serca, których przyczyny nie udało się wyjaśnić poprzez przedłużone monitorowanie EKG można rozważyć wszczęcie ILR	IIb	C	[250]

EKG — elektrokardiogram; ILR — wszczepialny rejestrator pętlowy

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

### fakt, że omdlenia mogą występować w innym mechanizmie niż komorowe zaburzenia rytmu, utraty przytomności mogą nawracać również po wszczęciu ICD.

U pacjentów z omdleniami należy wykonać 12-odprowadzeniowe EKG, standardowe badanie wysiłkowe oraz 48-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera, a jeśli stwierdza się cechy bradyarytmii, należy zastosować leczenie elektrostymulacją stałą zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC [249]. Należy rozważyć wysiłkowe badanie echokardiograficzne, szczególnie u pacjentów z omdleniami wysiłkowymi lub zależnymi od pozycji ciała, w celu wykrycia utajonego LVOTO [85]. U pacjentów z nawracającymi epizodami niewyjaśnionych omdleń, o niskim ryzyku SCD należy rozważyć wszczęcie rejestratora pętlowego (ILR) [249, 250]. Opublikowano niewiele danych dotyczących testu pochyleniowego u pacjentów z HCM, ale wyniki badań wskazują, że ze względu na duży odsetek dodatnich wyników u pacjentów bez wywiadu omdleń test nie znajduje zastosowania w rutynowej ocenie, jeśli nie występują objawy sugerujące tło odruchowe [243, 251, 252].

#### 8.4. KOŁATANIA SERCA

Wielu pacjentów z HCM odczuwa kołatania serca [165, 246], które są wyrazem skurczy dodatkowych spowodowanych przez ekstrasystolię komorową. Epizody kołatania serca trwającego dłużej niż kilka minut często wynikają z nadkomorowych zaburzeń rytmu serca. U pacjentów z często występującymi kołataniami serca należy wykonać 48-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera [250, 253]. Jeśli nie udaje się zidentyfikować przyczyny objawów, należy rozważyć wszczęcie ILR [250].

### 8.5. ROLA BADANIA ELEKTROFIZJOLOGICZNEGO

Nie zaleca się rutynowego wykonywania badania elektrofizjologicznego (EPS) u pacjentów z omdleniami lub objawami sugerującymi zaburzenia rytmu serca. Wskazania do EPS istnieją u chorych z uporczywymi lub nawracającymi nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca (AF, częstoskurcz przedsionkowy, częstoskurcz nawrotny z łącza AV, częstoskurcze zależne od obecności drogi dodatkowej) oraz u pacjentów, u których na podstawie innych badań nieinwazyjnych podejrzewa się chorobę węzła zatokowego lub blok AV [249, 254]. Badanie elektrofizjologiczne należy również wykonać u chorych z cechami preekscytacji komór, w celu identyfikacji substratu arytmii potencjalnie poddającego się ablacji [255]. Inwazyjne badanie EP można rozważyć u wybranych chorych z udokumentowanym, objawowym, monomorficznym,

utrwalonym (> 30 s) VT w celu identyfikacji substratu arytmii i potencjalnej ablacji [256, 257].

## 9. Postępowanie w przypadku wystąpienia objawów lub powikłań

Ponieważ jak dotąd nie przeprowadzono dużych randomizowanych badań [2], leczenie farmakologiczne HCM prowadzi się na podstawie wiedzy empirycznej, mając na celu poprawę wydolności funkcjonalnej, złagodzenie objawów oraz zapobieganie rozwojowi choroby. U pacjentów objawowych z LVOTO celem leczenia jest zmniejszenie nasilenie objawów klinicznych poprzez zastosowanie leków, interwencji chirurgicznej, ablacji alkoholowej lub stymulacji serca. Terapia pacjentów objawowych bez LVOTO polega na podjęciu odpowiednich działań w przypadku wystąpienia zaburzeń rytmu serca, obniżaniu ciśnienia napelniania LV oraz leczeniu dławicy piersiowej. Pacjenci z postępującymi zaburzeniami czynności skurczowej oraz rozkurczowej serca i objawami opornymi na leczenie, mogą stać się kandydatami do przeszczepienia serca.

#### Zalecenia dotyczące badania elektrofizjologicznego

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
Inwazyjne badanie elektrofizjologiczne zaleca się u pacjentów z udokumentowanymi przetrwałymi lub nawracającymi nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca (trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, nawrotny częstoskurcz z łącza przedsionkowo-komorowego, częstoskurcze zależne od drogi dodatkowej) oraz pacjentów z cechami preekscytacji w celu zidentyfikowania i leczenia substratu arytmii poddającego się ablacji	I	C	[249, 254, 255]
Inwazyjne badanie elektrofizjologiczne można rozważyć u wybranych pacjentów z udokumentowanym, objawowym, monomorficznym, utrwalonym (> 30 s) częstoskurczem komorowym w celu zidentyfikowania i leczenia substratu arytmii poddającego się ablacji	IIb	C	[256, 257]
Nie zaleca się wykonywania inwazyjnego badania elektrofizjologicznego z programowaną stymulacją komór w celu stratyfikacji ryzyka nagłego zgonu sercowego	III	C	

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

### 9.1. ZWĘŻENIE DROGI ODPLYWU LEWEJ KOMORY

Tradycyjnie, LVOTO definiuje się jako chwilowy szczytowy gradient drogi odpływu LV mierzony przy użyciu obrazowania dopplerowskiego  $\geq 30$  mm Hg, a za próg kwalifikujący do leczenia inwazyjnego uważa się zwykle wartość  $\geq 50$  mm Hg.

U większości pacjentów, u których maksymalny gradient drogi odpływu LV w spoczynku lub w warunkach prowokacji nie przekracza 50 mm Hg, można się kierować zaleceniami dotyczącymi leczenia pacjentów z niezwiązującą postacią HCM, ale u niewielkiej liczby chorych, u których gradient wynosi 30–50 mm Hg, i u których nie stwierdza się innej oczywistej przyczyny objawów, można rozważyć inwazyjny sposób leczenia, biorąc pod uwagę fakt, że skuteczność takiego sposobu postępowania nie została w tej sytuacji w pełni potwierdzona.

#### 9.1.1. Ogólne zasady

U wszystkich pacjentów z LVOTO należy unikać odwodnienia oraz nadmiernego spożycia alkoholu. Należy zachęcać chorych do normalizacji masy ciała. Leki rozszerzające naczynia żyłne i tętnicze oraz inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE<sub>5</sub>) mogą nasilać LVOTO, dlatego, jeśli to możliwe, należy unikać stosowania leków z wymienionych grup (patrz także postępowanie w nadciśnieniu tętniczym, punkt 12.2) [258]. Występujące *de novo* lub źle kontrolowane AF może przyczyniać się do zaostrzenia objawów wynikających z LVOTO i należy dążyć do jak najszybszego przywrócenia

### Zalecenia dotyczące leczenia LVOTO — zasady ogólne

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
Jeśli to możliwe, u pacjentów z LVOTO w spoczynku lub po prowokacji należy unikać leków rozszerzających naczynia tętnicze i żyłne, w tym azotanów i inhibitorów fosfodiesterazy	IIa	C	[258, 260]
Przed kwalifikacją do ewentualnego leczenia inwazyjnego u pacjentów z nowo powstałym lub źle kontrolowanym migotaniem przedsionków należy rozważyć przywrócenie rytmu zatokowego lub właściwą kontrolę częstotliwości rytmu komór	IIa	C	[261, 262]
U pacjentów ze spoczynkowym lub indukowanym LVOTO nie zaleca się stosowania digoksyny	III	C	[259]

LVOTO — zwężenie drogi odpływu lewej komory

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

rytmu zatokowego lub właściwej kontroli częstotliwości rytmu komór [223]. Należy unikać stosowania digoksyny z powodu inotropowo dodatniego działania leku [259].

#### 9.1.2. Leczenie farmakologiczne

Panuje zgodne przekonanie, że pacjentów z objawami LVOTO należy leczyć za pomocą  $\beta$ -adrenolityków pozbawionych działania rozszerzającego naczynia, w dawce stopniowo zwiększanej do możliwie najwyższej dobrze tolerowanej przez pacjenta. Opublikowano również wyniki kilku badań oceniających poszczególne  $\beta$ -adrenolityki. Na podstawie wyników niewielkich i w większości retrospektywnych badań sugeruje się, że doustnie podawany propranolol może zlikwidować lub zmniejszyć LVOTO w spoczynku i po prowokacji oraz przynosi korzyść w postaci złagodzenia objawów [263–265]. W jednym z badań wykazano poprawę tolerancji wysiłku i wytlumienie komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych sotalolem [266].

W przypadku nieskuteczności monoterapii za pomocą  $\beta$ -adrenolityku można do leczenia dołączyć disopyramid (jeśli jest dostępny), w dawce stopniowo zwiększanej do maksymalnej dobrze tolerowanej (zazwyczaj 400–600 mg/d.) [267, 268]. Ten lek antyarytmiczny, należący do klasy IA pozwala obniżyć gradient ciśnienia drogi odpływu LV i poprawić wydolność fizyczną, nie wywierając wpływu proarytmicznego i nie zwiększając ryzyka SCD [267, 268]. Wśród ograniczających dawkę leku, antycholinergicznym działaniem niepożądanych

można wymienić suchość spojówek i jamy ustnej, zaburzenia dyzuryczne lub zatrzymanie moczu oraz zaparcia [267, 268]. W czasie zwiększania dawki leku należy monitorować długość odstępu QTc i zmniejszyć dawkę leku, jeśli przekracza on 480 ms. Należy unikać stosowania disopyramidu u pacjentów z jaskrą, mężczyzn z przerostem gruczołu krokowego oraz chorych przyjmujących inne leki wydłużające odstępn QT, takie jak amiodaron i sotalol. Dizopiramid można łączyć z werapamillem [268]. Stosując dizopiramid należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z AF lub podatnych na występowanie napadów AF, u których indukowane lekiem ułatwione przewodzenie AV może powodować przyspieszenie rytmu komór.

W przypadku przeciwwskazań lub nieskuteczności  $\beta$ -adrenolityków można zastosować werapamil (w dawce początkowej 40 mg 3 x/d. do maks. 480 mg/d.), jednak należy uważnie obserwować pacjentów z ciężkim zwężeniem  $\geq 100$  mm Hg) lub podwyższonym skurczowym ciśnieniem w tętnicy płucnej, u których te leki mogą powodować wystąpienie obrzęku płuc [269]. Krótkotrwałe podawanie doustne może poprawić wydolność wysiłkową, złagodzić objawy oraz znormalizować lub poprawić warunki napełniania rozkurczowego LV bez wpływu na funkcję skurczową [270–273]. Podobne obserwacje dotyczą diltiazemu (w dawce początkowej 60 mg 3 x/d. do maks. dawki 360 mg/d.) [274], którego stosowanie należy rozważyć u pacjentów, u których występują przeciwwskazania lub którzy nie tolerują  $\beta$ -adrenolityków oraz werapamilu. Nie zaleca się stosowania nifedipiny i innych dihydropirydynowych antagonistów wapnia w leczeniu pacjentów z LVOTO [275, 276].

Ostrożnie można stosować małe dawki diuretyków pętlowych lub tiazydowych, unikając hipowolemii.

U noworodków i dzieci z LVOTO należy rozważyć leczenie  $\beta$ -adrenolitykami. Opublikowano również wyniki pojedynczych badań dowodzących bezpieczeństwa werapamilu u dzieci [272]. Jak dotychczas nie pojawiły się wyniki badań pozwalających na sformułowanie specyficznych zaleceń dotyczących stosowania disopyramidu u dzieci. U młodzieży i dorosłych pacjentów z łagodnymi objawami klinicznymi lub bez objawów, u których występuje LVOTO w spoczynku lub podczas prowokacji oraz powiększenie LA można rozważyć stosowanie leczenia farmakologicznego.

**Rzadko, ciężkie, wyzwalane podczas prowokacji LVOTO może objawiać się jako hipotonia oraz obrzęk płuc naśladujący ostre niedokrwienie mięśnia sercowego. Ważne jest rozpoznanie tej sytuacji, ponieważ zastosowanie leków rozszerzających naczynia oraz leków inotropowo dodatnich w tych okolicznościach stanowi zagrożenie życia. Należy zastosować leczenie składające się z  $\beta$ -adrenolityków w postaci doustnej lub dożylniej oraz leków naczynioskurczowych (np. fenylefryny, metaraminolu lub noradrenaliny).**

**Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego w przypadku LVOTO**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
U pacjentów ze spoczynkowym lub indukowanym <sup>d</sup> LVOTO jako objawowe leczenie pierwszego rzutu zaleca się stosowanie $\beta$ -adrenolityków pozbawionych działania rozszerzającego naczynia w stopniowo zwiększanych do maksymalnie tolerowanych dawek	I	B	[263, 265, 267, 268]
U pacjentów ze spoczynkowym lub indukowanym <sup>d</sup> LVOTO, którzy nie tolerują $\beta$ -adrenolityków lub mają przeciwwskazania do ich stosowania jako leczenie objawowe zaleca się werapamil w stopniowo zwiększanych dawkach	I	B	[268, 270–274]
U pacjentów ze spoczynkowym lub indukowanym <sup>d</sup> LVOTO, którzy przyjmują $\beta$ -adrenolityki (lub werapamil) jako dodatkowe leczenie objawowe zaleca się stosowanie dizopiramidu w stopniowo zwiększanych dawkach <sup>e</sup>	I	B	[267, 268]
Zastosowanie disopyramidu w monoterapii w dawce stopniowo zwiększanej do maksymalnej tolerowanej <sup>e</sup> można rozważyć w leczeniu pacjentów objawowych z LVOTO w spoczynku lub po prowokacji <sup>d</sup> (za pomocą wysiłku lub próby Valsalvy), zachowując ostrożność u pacjentów z AF lub skłonnością do AF, u których lek może przyspieszać czynność komór	IIb	C	[267]
Leczenie $\beta$ -adrenolitykiem lub werapamilem można rozważyć u dzieci i dorosłych pacjentów bez objawów klinicznych z LVOTO w spoczynku lub po prowokacji <sup>d</sup> w celu zmniejszenia ciśnień w lewej komorze	IIb	C	[272]
U pacjentów z LVOTO i objawami klinicznymi można ostrożnie stosować diuretyki pętlowe lub tiazydowe w małych dawkach w celu zmniejszenia duszności	IIb	C	
U pacjentów ze spoczynkowym lub indukowanym <sup>d</sup> LVOTO, którzy nie tolerują $\beta$ -adrenolityków i werapamilu lub mają przeciwwskazania do ich stosowania jako leczenie objawowe należy rozważyć diltiazem w stopniowo zwiększanych dawkach	IIa	C	[274]
U pacjentów z ciężkim indukowanym LVOTO oraz objawową hipotonią i obrzękiem płuc należy rozważyć zastosowanie $\beta$ -adrenolityków w postaci doustnej lub dożylniej oraz leków kurczących naczynia	IIa	C	[260]

AF — migotanie przedsionków; LVOTO — zwężenie drogi odpływu lewej komory

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

<sup>d</sup>Prowokacja za pomocą próby Valsalvy, wysiłku fizycznego lub doustnego podania azotanów, jeśli nie jest możliwe wykonanie wysiłku

<sup>e</sup>W czasie zwiększania dawki dizopiramidu należy monitorować odstęp QT i zmniejszyć dawkę, jeśli QT przekroczy 480 ms

### 9.1.3. Leczenie inwazyjne zwężenia drogi odpływu lewej komory

**Jak dotychczas nie opublikowano danych, które potwierdzałyby korzyści z zastosowania metod inwazyjnych w celu redukcji zwężenia drogi odpływu LV u pacjentów bez objawów klinicznych, niezależnie od wysokości gradientu.**

Leczenie inwazyjne w celu zredukowania LVOTO należy rozważyć u pacjentów z gradientem drogi odpływu LV  $\geq 50$  mm Hg oraz umiarkowanymi do ciężkich objawami klinicznymi (klasa funkcjonalna NYHA III–IV) i/lub nawracającymi omdleniami wysiłkowymi, mimo maksymalnej tolerowanej dawki leków. W niektórych ośrodkach leczenie inwazyjne rozważa się również u pacjentów z łagodnymi objawami (klasa NYHA II), u których maksymalny gradient spoczynkowy lub po prowokacji (po wysiłku lub próbie Valsalvy) wynosi  $\geq 50$  mm Hg i występuje umiarkowana do ciężkiej niedomykalność mitralna związana z SAM, AF lub umiarkowane do dużego powiększenie LA, ale opublikowano niewiele danych potwierdzających zasadność tego rodzaju postępowania [277].

#### 9.1.3.1. Leczenie chirurgiczne

Najpowszechniej wykonywanym zabiegiem chirurgicznym stosowanym w leczeniu LVOTO jest miektomia przegrody międzykomorowej (operacja Morrowa), podczas której dokonuje się kąтового wycięcia podstawnej części przegrody międzykomorowej poniżej zastawki aortalnej, które sięga do punktu styku przegrody z płatkami zastawki mitralnej [278]. Likwiduje to lub istotnie obniża gradient drogi odpływu LV w ponad 90% przypadków, zmniejsza stopień niedomykalności mitralnej związanej z SAM, poprawia wydolność fizyczną i łagodzi objawy. Odległe korzyści po zabiegu w postaci złagodzenia objawów klinicznych osiąga się u 70–80% pacjentów, a przeżywalność tych chorych jest porównywalna do przeżywalności populacji ogólnej [279–287]. Wśród przedoperacyjnych czynników poprawiających odległe rokowanie wymienia się wiek poniżej 50. roku życia, wielkość LA poniżej 46 mm, niewystępowanie AF oraz płeć męską [287].

Najczęściej spotykanymi powikłaniami chirurgicznymi są wystąpienie bloku AV, powstanie ubytku w przegrodzie międzykomorowej oraz niedomykalność aortalna, ale w do-

świadczonych ośrodkach, w których śródoperacyjnie używane jest TEE, występują one rzadko [286, 288, 289]. Jeśli współistnieje zwężenie śródkomorowe standardową miektomię można rozszerzyć dystalnie, do środkowej części przegrody u podstawy mięśnia brodawkowatego, ale opublikowano niewiele danych dotyczących skuteczności takiego podejścia w odległej obserwacji [290].

U 11–20% pacjentów poddawanych miektomii niezbędne jest wykonanie operacji zastawki mitralnej [114]. U pacjentów z istotnym wydłużeniem płatków zastawki mitralnej i/lub umiarkowaną do ciężkiej niedomykalnością zastawki, miektomii przegrody zazwyczaj towarzyszy jedna lub kilka dodatkowych procedur, w tym wymiana zastawki mitralnej, przemieszczenie mięśni brodawkowatych, plikacja przedniego płatków mitralnego lub powiększenie płatków z zastosowaniem łątki z osierdzia konserwowanej glutaraldehydem, która usztywnia środkową część płatków [291–294]. Przy obecności wydłużonego przedniego płatków mitralnego preferuje się bardziej naprawę zastawki niż jej wymianę [295]. Śmiertelność okołozabiegowa w przypadku miektomii chirurgicznej z interwencją dotyczącą zastawki mitralnej wynosi około 3–4% [294, 296, 297].

#### 9.1.3.2. Ablacja alkoholowa przegrody międzykomorowej

W doświadczonych ośrodkach selektywne wstrzyknięcie alkoholu do gałęzi przesywającej przegrodę (lub czasami innej gałęzi tętnicy przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej) charakteryzuje się podobnymi wynikami w odniesieniu do zmniejszenia gradientu, poprawy stanu klinicznego oraz wydolności wysiłkowej, co chirurgiczna miektomia [298–302]. Najczęściej występującym powikłaniem niepowodującym zgonu jest blok AV, występujący u 7–20% pacjentów. Śmiertelność okołozabiegowa jest podobna jak w przypadku izolowanej miektomii [299–303].

**Ze względu na zmienność unaczynienia przegrody międzykomorowej przed podaniem alkoholu niezbędne jest wykonanie kontrastowego badania echokardiograficznego. Jeśli środek kontrastowy lokalizuje się poza podstawną i przylegającą do punktu styku z zastawką mitralną częścią przegrody, należy odstąpić od wykonania procedury [111–113].**

Nie zaleca się podawania dużych ilości alkoholu do licznych gałęzi przegrodowych — w celu obniżenia gradientu w pracowni hemodynamicznej — gdyż wiąże się to z wysokim ryzykiem powikłań i incydentów arytmicznych [304].

Opisywano również alternatywne metody, stosowane w niewielkich grupach pacjentów, w tym techniki niealkoholowej embolizacji przegrody (użycie coils [305, 306], cząstek poliwinylowej alkoholowej pianki [307], cjanokrylatu [308]) oraz bezpośrednią ablację wewnątrzkomorową (fale radiowe, radioterapia) [309, 310]. Wymienione alternatywne metody nie zostały bezpośrednio porównane z innymi metodami redukcji grubości przegrody, nie opublikowano

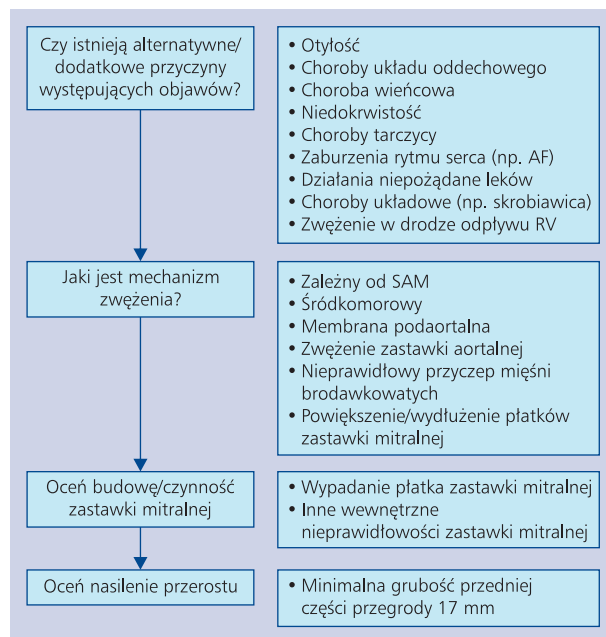
również danych dotyczących odległych wyników/bezpieczeństwa terapii.

#### 9.1.3.3. Leczenie chirurgiczne a ablacja alkoholowa

**Przed leczeniem inwazyjnym każdy pacjent musi zostać oceniony przed doświadczony wielodyscyplinarny zespół.**

Wybór metody leczenia powinien opierać się na skrupulatnej ocenie anatomii zastawki mitralnej i przegrody międzykomorowej, gdyż w przypadku dodatkowych nieprawidłowości drogi odpływu i zastawki mitralnej wymagane jest leczenie chirurgiczne. Podsumowanie zasadniczych punktów oceny przedoperacyjnej przedstawiono na rycinie 5. Ablacja alkoholowa może się okazać mniej skuteczna u pacjentów z rozległym bliznowacieniem przegrody w obrazie CMR i u chorych z przerostem bardzo dużego stopnia ( $\geq 30$  mm), ale nie zostało to potwierdzone w systematycznych badaniach naukowych. Uogólniając, pacjenci z przerostem niedużego stopnia ( $\leq 16$  mm) w punkcie styku płatków mitralnego z przegrodą są obciążeni wyższym ryzykiem powstania ubytku w przegrodzie w wyniku ablacji alkoholowej, jak i miektomii chirurgicznej. W tych przypadkach alternatywę może stanowić stymulacja dwujamowa (patrz punkt 9.1.3.5) lub naprawa/wymiana zastawki mitralnej.

Dotychczas nie prowadzono randomizowanych badań bezpośrednio porównujących leczenie chirurgiczne i SAA, ale w kilku metaanalizach wykazano, że oba rodzaje zabiegów



**Rycina 5.** Wstępna karta oceny pacjenta, potencjalnego kandydata do zabiegów zmniejszających grubość przegrody międzykomorowej. AF — migotanie przedsionków; RV — prawa komora; SAM — skurczowy ruch przedniego płatków zastawki mitralnej



**Zalecenia dotyczące leczenia redukującego grubość przegrody międzykomorowej**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
Zaleca się, aby zabiegi zmniejszające grubość przegrody międzykomorowej przeprowadzali doświadczeni operatorzy pracujący w ramach wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów zajmujących się leczeniem chorych z kardiomiopatią przerostową	I	C	[148, 149]
Leczenie zmniejszające grubość przegrody międzykomorowej zaleca się u pacjentów, u których spoczynkowy lub maksymalny prowokowany gradient w LVOT wynosi $\geq 50$ mm Hg i którzy znajdują się w III–IV funkcjonalnej klasie NYHA, mimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami leków	I	B	[311–314]
Leczenie zmniejszające grubość przegrody międzykomorowej należy rozważyć u pacjentów z nawracającymi omdleniami podczas wysiłku spowodowanymi obecnością spoczynkowego lub maksymalnego prowokowanego gradientu w LVOT $\geq 50$ mm Hg, mimo optymalnego leczenia	IIa	C	[240, 316]
U pacjentów ze wskazaniami do leczenia zmniejszającego grubość przegrody międzykomorowej, u których występują inne nieprawidłowości wymagające leczenia chirurgicznego (np. naprawy/wymiany zastawki mitralnej, zabiegów dotyczących mięśni brodawkowatych), zaleca się raczej wykonanie miekotomii przegrody niż SAA	I	C	[295]
Naprawę lub wymianę zastawki mitralnej należy rozważyć u pacjentów z objawami klinicznymi, spoczynkowym lub maksymalnym prowokowanym LVOTO z gradientem $\geq 50$ mm Hg oraz umiarkowaną do ciężkiej niedomykalnością mitralną, niespowodowaną wyłącznie przez SAM płatka zastawki mitralnej	IIa	C	[291–294]
Naprawę lub wymianę zastawki mitralnej można rozważyć u pacjentów ze spoczynkowym lub maksymalnym prowokowanym LVOTO z gradientem $\geq 50$ mm Hg oraz maksymalną grubością przegrody $\leq 16$ mm w punkcie kontaktu płatka mitralnego z przegrodą lub kiedy na skutek izolowanej miekotomii powstała umiarkowana do ciężkiej niedomykalność mitralna	IIb	C	[296, 317]

LVOTO — zwężenie drogi odpływu lewej komory; NYHA — *New York Heart Association*; SAA — alkoholowa ablacja przegrody; SAM — skurczowy ruch przedniego płatka zastawki mitralnej

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

poprawiają stan funkcjonalny i cechują się porównywalną śmiertelnością okołozabiegową [311–314]. Alkoholowa ablacja przegrody wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia bloku AV, wymagającego leczenia stymulacją stałą oraz wyższym rezydualnym gradientem drogi odpływu LV [311–314]. W przeciwieństwie do chirurgicznej miekotomii po ablacji alkoholowej u większości pacjentów występuje raczej blok prawej niż lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB). Pacjenci z wcześniej istniejącymi zaburzeniami przewodzenia są obciążeni wyższym ryzykiem wystąpienia bloku AV po zabiegu chirurgicznym lub ablacji alkoholowej, dlatego stosuje się uprzednie profilaktyczne wszczepienie układu stymulującego serce [315].

Śmiertelność zabiegowa w przypadku miekotomii przegrody u dzieci w doświadczonych ośrodkach wynosi poniżej 2% [288]. Z wyjątkiem noworodków i niemowląt, u których istnieją techniczne ograniczenia zakresu resekcji oraz u których z czasem postępuje przerost mięśnia sercowego, rzadko dochodzi do nawrotu LVOTO wymagającego reoperacji. Zabieg alkoholowej ablacji u dzieci, nastolatków i młodych dorosłych wzbudza kontrowersje ze względu na brak danych dotyczących sposobu, w jaki wytworzona blizna wpływa na stan mięśnia sercowego w odległej obserwacji, a także ze

względu na trudności techniczne i potencjalnie wyższe ryzyko procedury u młodszych dzieci i niemowląt.

#### 9.1.3.4. Minimalne wymagania stawiane operatorom

Tak jak w przypadku innych procedur inwazyjnych, wyniki alkoholowej ablacji i operacyjnej miekotomii wydają się lepsze w ośrodkach, w których wykonuje się dużo zabiegów. Wobec braku szczegółowych danych, zalecenia dotyczące liczby interwencji wykonywanych w ośrodku i przez danego operatora ekstrapolowano na podstawie innych procedur. Wydaje się, że rozsądne jest wykonywanie przez operatora co najmniej 10 ablacji alkoholowych i 10 miekotomii chirurgicznych w ciągu roku. W czasie obu procedur dla zapewnienia bezpieczeństwa powinien być dostępny więcej niż jeden wyszkolony operator. Warto tworzyć prospektywne rejestry i zbierać dane na poziomie poszczególnych krajów, aby monitorować bezpieczeństwo i wyniki zabiegów.

**Chirurdzy i kardiolodzy wykonujący inwazyjne procedury redukcji gradientu LVOTO powinni szkolić się w doświadczonych ośrodkach i pracować w ramach wielodyscyplinarnego zespołu doświadczonego w postępowaniu z pacjentami z HCM.**

### Zalecenia dotyczące stymulacji serca u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu lewej komory

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
U wybranych pacjentów ze spoczynkowym lub prowokowanym LVOTO $\geq 50$ mm Hg, rytmem zatokowym oraz opornych na farmakoterapię, u których istnieją przeciwwskazania do alkoholowej ablacji przegrody lub miekтомii lub też obciążonych wysokim ryzykiem powstania bloku w następstwie alkoholowej ablacji przegrody lub miekтомii, można rozważyć sekwencyjną stymulację przedsionkowo-komorową z optymalnym opóźnieniem AV w celu zmniejszenia gradientu drogi odpływu LV lub umożliwienia leczenia farmakologicznego przy użyciu $\beta$ -adrenolityków i/lub werapamilu	IIb	C	[268, 318–322]
U pacjentów ze spoczynkowym lub prowokowanym LVOTO $\geq 50$ mm Hg, rytmem zatokowym oraz z objawami opornymi na farmakoterapię, u których istnieją wskazania do wszczepienia ICD, można rozważyć wszczepienie dwujamowego ICD (zamiast urządzenia z jedną elektrodą) w celu zmniejszenia gradientu drogi odpływu LV lub umożliwienia leczenia farmakologicznego przy użyciu $\beta$ -adrenolityków i/lub werapamilu	IIb	C	[268, 318–322, 327]

AV — przedsionkowo-komorowy; ICD — wszczepialny kardiowerter-de-fibrylator; LV — lewa komora; LVOTO — zwężenie drogi odpływu lewej komory

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

#### 9.1.3.5. Stymulacja dwujamowa

W trzech niewielkich, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach dotyczących stymulacji dwujamowej oraz kilku długoterminowych badaniach obserwacyjnych stwierdzano obniżenie gradientu drogi odpływu LV oraz różnego stopnia zmiany jakości życia i odczuwanych objawów [318–322]. W jednym z badań, na podstawie retrospektywnej analizy podgrup, sugerowano, że pacjenci w podeszłym wieku (> 65. rż.) odnoszą większe korzyści [321]. W innym badaniu bezpośrednio porównywano SAA oraz stymulację i wykazano, że ablacja pozwala na większą redukcję gradientu [323]. Na

podstawie ostatnio przeprowadzonego przeglądu bazy Cochrane stwierdzono, że dane dotyczące korzyści ze stymulacji opierają się na pomiarach fizjologicznych, a brakuje informacji dotyczących ważnych klinicznie punktów końcowych [324].

Stałą sekwencyjną stymulację AV z krótkim odstępem AV można rozważyć u objawowych dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się — lub też nie wyrażają zgody — na inne inwazyjne metody leczenia oraz u pacjentów, którzy z innych przyczyn kwalifikują się do stymulacji serca. Należy w taki sposób zoptymalizować parametry stymulacji, aby osiągnąć maksymalną preekscytację koniuszka RV z minimalnym wpływem na napełnianie LV (typowo udaje się to osiągnąć przy spoczynkowym odstępem AV  $100 \pm 30$  ms podczas sterowania własnym rytmem zatokowym) [325]. Aby zapewnić nieprzerwaną stymulację komory w czasie wysiłku, należy umożliwić dynamiczne zmiany odstępem AV podczas stymulacji i zaprogramować górną częstotliwość stymulacji wyżej niż najszybsza częstotliwość rytmu zatokowego osiągnięta w trakcie wysiłku fizycznego [249]. U niektórych pacjentów z bardzo krótkim odstępem AV jako metodę umożliwiającą optymalne programowanie rozrusznika wykonuje się ablację łączka AV, ale nie jest to zalecany sposób postępowania [326].

### 9.2. ZWĘŻENIE ŚRÓDKOMOROWE LEWEJ KOMORY ORAZ TĘTNIKI KONIUSZKA

U około 10% pacjentów z HCM występuje śródkomorowe zwężenie przepływu [328, 329]. Chorzy ze zwężeniem śródkomorowym charakteryzują się częstym występowaniem nasilonych objawów klinicznych, a w kilku badaniach klinicznych opisano w tej grupie wyższe ryzyko postępującej niewydolności serca oraz SCD [328–330]. W przybliżeniu u 25% pacjentów obserwuje się także tętniak koniuszka LV, którego występowanie, co stwierdzono na podstawie niektórych badań, również przyczynia się do zwiększonego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [129, 328, 329, 331]. Pacjentów ze zwężeniem śródkomorowym należy leczyć dużymi dawkami  $\beta$ -adrenolityków, warapamilu lub diltiazemu, ale często nie uzyskuje się optymalnej odpowiedzi. Doświadczenia, głównie jednośrodkowe, wskazują, że poprawę z dobrymi wynikami wczesnej obserwacji może przynieść miekтомia drogą przeaortalną, z dostępu przez koniuszek lub techniką kombinowaną przez nacięcie koniuszka i przeaortalnie [332, 333].

Tętniaki koniuszka LV same w sobie rzadko wymagają leczenia. U niektórych pacjentów mogą występować jednokształtne VT związane z bliznowacieniem koniuszka, które mogą poddawać się mapowaniu i ablacji [331, 334]. Rzadko w obrębie tętniaków koniuszka stwierdza się skrzepliny, co wymaga długotrwałego leczenia doustnym antykoagulantem (OAC) [335, 336]. Dowody łączące występowanie tętniaków koniuszka ze zwiększonym ryzykiem nagłego zgonu ograniczają się do niewielkiej liczby badań dotyczących wybranych pacjentów [129]. Nie zaleca się profilaktycznego wszczepienia

ICD przy nieobecności innych klinicznych cech sugerujących zwiększone ryzyko SCD (patrz punkt 9.5).

### 9.3. POSTĘPOWANIE U PACJENTÓW Z OBJAWAMI KLINICZNYMI, BEZ ZWĘŻENIA DROGI ODPIYU LEWEJ KOMORY

#### 9.3.1. Niewydolność serca

##### 9.3.1.1. Leczenie farmakologiczne

Ogólne zasady postępowania w przypadku objawów niewydolności serca przedstawiono na rycinie 6. U pacjentów z dusznością i prawidłową EF LV, u których nie stwierdza się LVOTO w spoczynku ani w testach prowokacyjnych, celem leczenia jest obniżenie ciśnienia rozkurczowego i poprawa warunków napełniania LV poprzez zwolnienie rytmu serca za pomocą  $\beta$ -adrenolityków, werapamilu lub diltiazemu (najlepiej monitorując EKG metodą Holtera) i ostrożne stosowanie diuretyków pętlowych. U pacjentów z utrwalonym AF lub częstymi napadami AF ważne jest przywrócenie rytmu zatokowego lub właściwa kontrola częstotliwości rytmu komór (patrz punkt 9.4), ale u pacjentów z zachowaną EF LV nie zaleca się stosowania digoksyny ze względu na potencjalnie niekorzystny wpływ inotropowo dodatni [259].

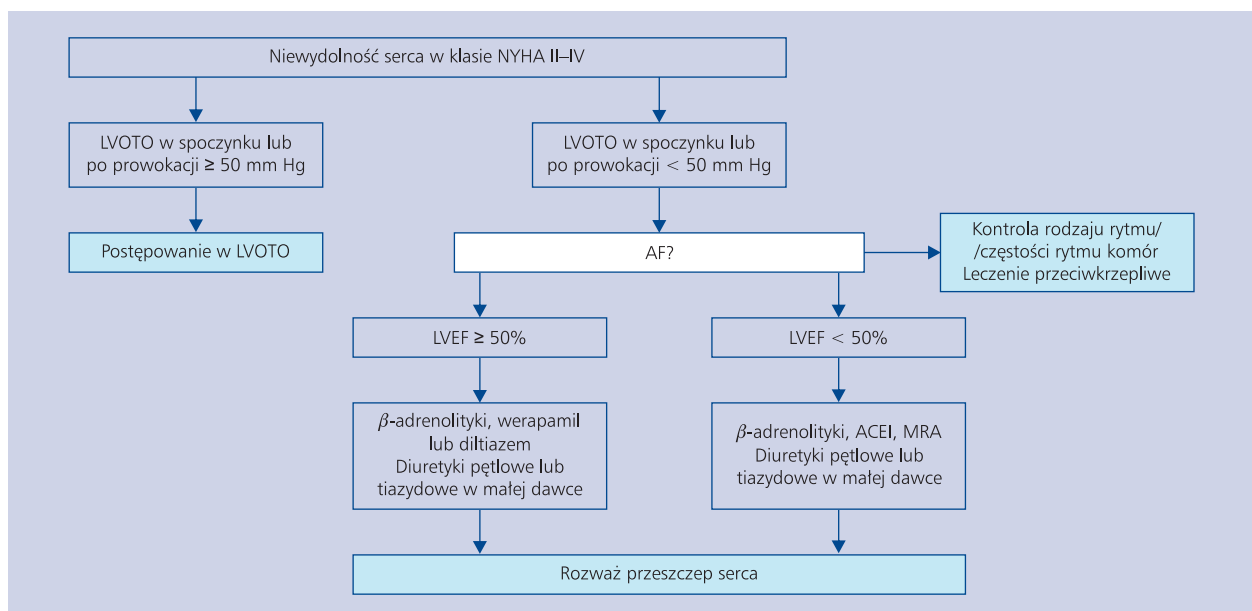
Opublikowano pojedyncze wyniki badań dotyczących zahamowania układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) u pacjentów z HCM [2]. Wobec braku randomizowanych badań zakłada się korzyści wynikające z zahamowania układu RAA, dotyczące liczby hospitalizacji, nasilenia objawów oraz śmiertelności i zaleca się u pacjentów z objawami niewydolności serca i obniżoną EF leczenie złożone z diuretyków,

$\beta$ -adrenolityków, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensynowego (ARB) oraz antagonistów receptorów mineralokortykosteroidowych (MRA) zgodnie z wytycznymi ESC dotyczącymi postępowania u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca [337]. Jako

#### Zalecenia dotyczące pacjentów z niewydolnością serca i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory ( $\geq 50\%$ )

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
U pacjentów w klasie funkcjonalnej NYHA II–IV z EF $\geq 50\%$ bez LVOTO w spoczynku i po prowokacji, w leczeniu objawowym należy rozważyć zastosowanie $\beta$ -adrenolityków, werapamilu lub diltiazemu	Ila	C	[274, 338]
U pacjentów w klasie funkcjonalnej NYHA II–IV z EF $\geq 50\%$ bez LVOTO w spoczynku i po prowokacji, w leczeniu objawowym należy rozważyć zastosowanie diuretyków pętlowych lub tiazydowych w małej dawce	Ila	C	

EF — frakcja wyrzutowa; LVOTO — zwężenie drogi odpływu lewej komory; NYHA — *New York Heart Association*  
<sup>a</sup>Klasa zaleceń  
<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych  
<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia



Rycina 6. Algorytm leczenia niewydolności serca w kardiomiopatii przerostowej; ACEI — inhibitor konwertazy angiotensyny; AF — migotanie przedsionków; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; LVOTO — zwężenie drogi odpływu lewej komory; MRA — antagonistę receptora mineralokortykoidowego; NYHA — *New York Heart Association*

**Zalecenia dotyczące pacjentów z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową LV (< 50%)**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
U pacjentów bez LVOTO, z LVEF < 50% należy rozważyć dołączenie do $\beta$ -adrenolityka, inhibitora ACE (lub ARB przy nietolerancji inhibitorów ACE) w celu obniżenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka przedwczesnego zgonu <sup>d</sup>	Ila	C	[337]
U pacjentów bez LVOTO, z LVEF < 50% należy rozważyć dołączenie $\beta$ -adrenolityka do inhibitora ACE (lub ARB przy nietolerancji inhibitorów ACE) w celu obniżenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka przedwczesnego zgonu <sup>d</sup>	Ila	C	[337]
U pacjentów z objawami niewydolności serca w klasie funkcjonalnej NYHA II–IV z obniżoną LVEF < 50% należy rozważyć leczenie diuretykiem pętlowym w małej dawce w celu złagodzenia objawów oraz zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF <sup>d</sup>	Ila	C	[337]
U pacjentów z utrzymującymi się objawami niewydolności serca (w klasie funkcjonalnej NYHA II–IV) i z obniżoną LVEF < 50%, mimo leczenia za pomocą inhibitora ACE (lub ARB przy nietolerancji inhibitorów ACE) oraz $\beta$ -adrenolityka należy rozważyć leczenie antagonistą receptora mineralokortykosteroidowego (MRA) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka przedwczesnego zgonu <sup>d</sup>	Ila	C	[337]
U pacjentów bez LVOTO oraz z objawami niewydolności serca w klasie funkcjonalnej NYHA II–IV i obniżoną LVEF < 50% oraz utrwalonym migotaniem przedsionków można rozważyć leczenie digoksyną w małej dawce w celu kontroli częstotliwości rytmu komór	Ilb	C	[337]

ACE — konwertaza angiotensyny; ARB — antagonistą receptora angiotensynowego; HF — niewydolność serca; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; NYHA — *New York Heart Association*; <sup>a</sup>Klasa zaleceń; <sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych; <sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia; <sup>d</sup>Ponieważ brak randomizowanych badań klinicznych dotyczących pacjentów z kardiomiopatią przerostową, zakłada się występowanie korzyści w odniesieniu do hospitalizacji, objawów oraz zmniejszenie śmiertelności, które jednak nie są potwierdzone

wartość progową sugerującą rozpoczęcie leczenia inhibitorami układu RAA w celu zachowania wymiarów jam serca u pacjentów z HCM i objawami niewydolności skurczowej, uważa się EF < 50% [337]. Względnie niewielka objętość LV powoduje również, że niektórzy pacjenci nie tolerują dużych dawek leków rozszerzających naczynia i moczopędnych. Jeśli nie stwierdza się istotnego LVOTO, w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF i EF < 50% można stosować digoksynę (0,125–0,5 mg *p.o.*) w monoterapii lub w skojarzeniu z  $\beta$ -adrenolitykami.

**9.3.1.2. Terapia resynchronizująca serca**

U pacjentów z HCM często występują odcinkowe zaburzenia kurczliwości i relaksacji LV, a dyssynchronię LV uważa się za wskaźnik gorszego rokowania. Na podstawie opisów przypadków oraz badań kohortowych wykazano, że CRT może redukować objawy niewydolności serca u pacjentów z LBBB (szerokość zespołów QRS > 120 ms) oraz wpływa na odwrócenie niekorzystnej przebudowy LA i LV u pacjentów z upośledzoną funkcją skurczową LV [339]. Ze względu na brak randomizowanych badań, stosowanie CRT można rozważać u wybranych pacjentów z zaawansowanymi objawami, EF LV < 50% oraz LBBB (szerokość QRS zespołów > 120 ms). U pacjentów z postępującą dysfunkcją LV (EF  $\leq$  35%), należy postępować zgodnie z aktualnymi zaleceniami ESC dotyczącymi CRT [249].

**9.3.1.3. Przeszczep serca**

U pacjentów z objawami niewydolności serca w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (klasa funkcjonalna NYHA III–IV),

**Zalecenia dotyczące terapii resynchronizującej serca**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
U pacjentów z HCM, maksymalnym gradientem w LVOT < 30 mm Hg, z opornymi na leczenie objawami w klasie funkcjonalnej NYHA II–IV, LVEF < 50% oraz LBBB z szerokością zespołów QRS > 120 ms można rozważyć terapię resynchronizującą serca w celu złagodzenia objawów	Ilb	C	[339]

HCM — kardiomiopatia przerostowa; LBBB — blok lewej odnogi pęczka Hisa; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; LVOT — droga odpływu lewej komory; NYHA — *New York Heart Association*

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

u których nie stwierdza się LVOTO, spełniającymi standardowe kryteria (*patrz* Wytyczne ESC dotyczące ostrej i przewlekłej niewydolności serca) [337], należy rozważyć ortotopowy przeszczep serca. W Stanach Zjednoczonych 1–5% wszystkich przeszczepów serca dokonuje się u chorych z HCM, a w Europie stanowią oni do 7% chorych znajdujących się na listach oczekujących na przeszczep serca [340]. U młodzieży i dorosłych typowym profilem klinicznym jest schyłkowa postać HCM, z powiększeniem i dysfunkcją skurczową LV, przy czym progresja do skrajnej niewydolności serca następuje szybciej

**Zalecenia dotyczące przeszczepu serca**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
U pacjentów, będących odpowiednimi kandydatami, z LVEF < 50% i objawami w klasie funkcjonalnej NYHA III–IV, mimo optymalnego leczenia farmakologicznego lub opornymi na leczenie komorowymi zaburzeniami rytmu serca, należy rozważyć ortotopowy przeszczep serca	IIa	B	[340, 341, 343, 344]
U pacjentów, będących odpowiednimi kandydatami, z prawidłową LVEF ≥ 50% i zaawansowanymi, mimo optymalnego leczenia farmakologicznego, objawami w klasie funkcjonalnej NYHA III–IV spowodowanymi przez zaburzenia czynności rozkurczowej, można rozważyć ortotopowy przeszczep serca	IIb	B	[340, 341, 343, 344]

LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; NYHA — *New York Heart Association*<sup>a</sup>Klasa zaleceń<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

u pacjentów młodych [341]. U niemowląt i małych dzieci bardziej typowo dochodzi do masywnego przerostu serca z małą objętością jam serca i zaawansowaną niewydolnością rozkurczową [342]. U około 5% pacjentów kierowanych do ośrodków transplantacyjnych występują oporne na leczenie komorowe zaburzenia rytmu serca, z objawami niewydolności serca lub bez nich [340]. Przeżycie chorych z HCM po przeszczepie serca jest porównywalne jak w przypadku transplantacji z innej przyczyny, a lepsze niż w przypadku pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, ze względu na niższą częstość ostrego odrzucania przeszczepu [340, 341, 343, 344].

**9.3.1.4. Urządzenia do wspomaganie lewej komory**

Ze względu na rosnącą populację pacjentów ze schyłkową niewydolnością serca i ograniczoną liczbę dawców narządów coraz częściej stosuje się mechaniczne wspomaganie krążenia za pomocą urządzeń wspomagających LV (LVAD) lub obie komory (BiVAD), jako doraźny pomost do transplantacji lub jako docelowy sposób leczenia u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu serca. U pacjentów z HCM rzadziej stosuje się urządzenia do wspomaganie LV jako pomost do ortotopowego przeszczepienia serca, ze względu na niewielki wymiar jamy LV oraz restrykcyjny

**Zalecenia dotyczące urządzeń wspomagających lewą komorę**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
Leczenie za pomocą LVAD z ciągłym przepływem osiowym można rozważyć u wybranych pacjentów ze schyłkową niewydolnością serca, mimo optymalnego leczenia farmakologicznego i inwazyjnego, którzy są odpowiednimi kandydatami do przeszczepu serca w celu złagodzenia objawów klinicznych, zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF oraz przedwczesnego zgonu w okresie oczekiwania na przeszczep serca	IIb	C	[346]

HF — niewydolność serca, LVAD — urządzenie wspomagające lewą komorę

<sup>a</sup>Klasa zaleceń<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

charakter patologii, utrudniający umieszczenie urządzenia [345]. Jednak, na podstawie wstępnych danych wykazano, że pacjenci z HCM i schyłkową niewydolnością serca mogą odnieść korzyści z LVAD z zastosowaniem ciągłego osiowego przepływu. W jednym z badań u pacjentów z HCM leczonych za pomocą LVAD częściej obserwowano prawokomorową niewydolność serca, konieczność przedłużonego podawania leków inotropowo dodatnich oraz częstsze zakażenia cewników dożylnych, przy porównywalnej śmiertelności związanej z zabiegiem w porównaniu z pacjentami z kardiomiopatią rozstrzeniową lub chorobą niedokrwienną serca [346]. Konieczne są dalsze badania w tym zakresie, ale wydaje się, że ciągłe osiowe pompy LVAD mogą stanowić korzystną opcję jako terapia pomostowa u wybranych pacjentów, zakwalifikowanych do przeszczepu serca. Brakuje danych dotyczących leczenia docelowego lub jako pomostu do wyzdrowienia u pacjentów z HCM.

**9.3.2. Dławica piersiowa**

U pacjentów z epizodami przedłużających się lub wysiłkowych dolegliwości przypominających dławicę piersiową, jeśli nie stwierdza się LVOTO w spoczynku ani po próbach prowokacyjnych lub też istotnych zmian w naczyniach wieńcowych, należy rozważyć leczenie  $\beta$ -adrenolitykiem lub antagonistą wapnia. Leki obu klas poprawiają czynność rozkurczową oraz zmniejszają zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen, a także, w przypadku werapamilu, mogą poprawiać upośledzoną perfuzję podścierniowej części miokardium, indukowaną wysiłkiem [347–351]. Jeśli nie występuje LVOTO, można rozważyć ostrożne stosowanie nitratów.

#### Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wysiłkowych bólów w klatce piersiowej u pacjentów bez LVOTO

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
U pacjentów z bólami o charakterze dławicowym, u których nie wykazano LVOTO ani istotnych zmian w naczyniach wieńcowych, należy rozważyć leczenie za pomocą $\beta$ -adrenolityków i antagonistów wapnia w celu złagodzenia objawów	IIa	C	[347–351]
U pacjentów z bólami o charakterze dławicowym, u których nie wykazano LVOTO ani istotnych zmian w naczyniach wieńcowych, można rozważyć leczenie za pomocą doustnych nitratów w celu złagodzenia objawów	IIb	C	

LVOTO — zwężenie drogi odpływu lewej komory

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

#### 9.4. PRZEDSIONKOWE ZABURZENIA RYTMU SERCA

Najczęściej występująca arytmia u pacjentów z HCM to AF. Wśród czynników sprzyjających wystąpieniu przedsionkowych zaburzeń rytmu serca można wymienić zwiększone ciśnienie i wielkość LA, spowodowane przez nieprawidłową czynność rozkurczową, LVOTO i niedomykalność mitralną. Na podstawie ostatnio opublikowanego przeglądu częstość występowania AF u pacjentów z HCM szacuje się na 22,5%, a roczną zachorowalność na 3,1%; wśród chorych z AF częstość występowania oraz roczna zachorowalność dla incydentów zakrzepowo-zatorowych (udar mózgu oraz zatorowość obwodowa) to odpowiednio 27,1% oraz 3,8% [72]. Spośród cech klinicznych najściślej związanych z napadowym lub utrwalonym AF można wymienić wiek oraz powiększenie LA [72]. Wśród innych potencjalnych czynników predykcyjnych wymienia się LVOTO, szerokość załamka P w uśrednionym EKG > 140 ms, napadowe SVT, zmiany ST-T stwierdzone w EKG spoczynkowym, przedwczesne pobudzenia komorowe, obecność LGE w obrazach CMR oraz nieprawidłową rezerwę przepływu wieńcowego [72]. Z czynników predysponujących do wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych wymieniano napadowe lub przewlekłe AF, zaawansowane objawy niewydolności serca (NYHA III lub IV), podeszły wiek, zwiększony wskaźnik objętości LA, płeć męską oraz hospitalizacje z powodu niewydolności serca w wywiadzie [72].

**Ponieważ wielkość LA stanowi czynnik predykcyjny AF oraz udaru mózgu u pacjentów z HCM, u chorych**

**z rytmem zatokowym i wymiarem LA  $\geq 45$  mm należy co 6–12 miesięcy wykonywać 48-godzinne ambulatoryjne monitorowanie EKG w celu wykrycia AF.**

Opublikowano mniej danych dotyczących chorobowości i charakterystyki trzepotania przedsionków i innych przedsionkowych zaburzeń rytmu serca, zasadniczo jednak w przypadku trzepotania przedsionków, ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych wydaje się takie samo jak w AF i należy w tym przypadku stosować standardowy sposób postępowania.

##### 9.4.1. Leczenie doraźne

Wystąpienie AF często wiąże się z pojawieniem się objawów niewydolności serca i należy jak najszybciej podjąć działania zgodne z obowiązującymi wytycznymi ESC [261, 262]. U pacjentów z zaburzeniami hemodynamicznymi zaleca się wykonanie natychmiastowej kardiowersji elektrycznej (DC) [261, 262]. U pacjentów z zaawansowanymi objawami niewydolności serca lub dławicy piersiowej wskazane jest dożylne leczenie  $\beta$ -adrenolitykami lub amiodaronem.

U pacjentów stabilnych hemodynamicznie zaleca się doustne leczenie  $\beta$ -adrenolitykami lub niedihydropirydynowymi antagonistami wapnia w celu zwolnienia szybkiej częstotliwości rytmu komór w przebiegu AF [261, 262]. W przypadku cech preekscytacji leki z grupy niedihydropirydynowych antagonistów wapnia oraz adenozyne są przeciwwskazane [261, 262]. Nie należy podawać digoksyny u pacjentów z LVOTO oraz prawidłową EF. Podobnie należy unikać leków antyarytmicznych klasy IC, takich jak flekainid i propafenon, ponieważ poprzez wydłużenie czasu trwania zespołu QRS oraz odstępu QT mogą spowodować przyspieszenie rytmu komór wskutek konwersji do trzepotania przedsionków z przewodzeniem do komór 1:1 [261, 262].

Po osiągnięciu kontroli częstotliwości rytmu serca, należy rozważyć wykonanie DC w trybie planowym po co najmniej 3 tygodniach skutecznego (z wartością INR między 2,0 a 3,0) leczenia doustnym antagonistą witaminy K (VKA). Jeśli planuje się wcześniejszą DC, należy przyjąć strategię na podstawie badania TEE, zgodnie z wytycznymi ESC [261, 262].

##### 9.4.2. Profilaktyka incydentów zakrzepowo-zatorowych

W aktualnych wytycznych ESC u pacjentów z AF w profilaktyce udaru mózgu zaleca się podejście oparte na ocenie czynników ryzyka, w którym ryzyko u pacjentów z niezastawkowym AF wylicza się na podstawie systemu punktowego znanego jako CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat (2 pkt), cukrzyca, przebyty udar mózgu (2 pkt), choroba naczyń, wiek 65–74 lata i płeć żeńska) [261, 262].

**Ponieważ pacjenci z HCM zazwyczaj są młodszy niż chorzy z innych grup wysokiego ryzyka i nie włączano ich do badań dotyczących incydentów sercowo-naczyniowych,**

**Zalecenia dotyczące migotania/trzepotania przedsionków**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
U pacjentów z utrwalonym, przetrwałym lub napadowym AF w celu zapobiegania incydom zakrzepowo-zatorowym, przy braku przeciwwskazań zaleca się stosowanie doustnych antykoagulantów (docelowy INR 2,0–3,0)	I	B	[223, 352]
U pacjentów z trzepotaniem przedsionków zaleca się takie samo leczenie przeciwzakrzepowe, jak u chorych z AF	I	C	[261, 262]
Przy stosowaniu leczenia przeciwzakrzepowego (czy to w postaci VKA czy leczenia przeciwplytkowego) należy rozważyć ryzyko krwawienia według skali HAS-BLED	IIa	B	[353]
U pacjentów z niedawnym początkiem AF należy rozważyć przywrócenie rytmu zatokowego za pomocą kardiowersji elektrycznej lub farmakologicznej poprzez doustne podanie amiodaronu	IIa	C	[261, 262]
Po kardiowersji elektrycznej należy rozważyć stosowanie amiodaronu w celu osiągnięcia kontroli rytmu serca i utrzymania rytmu zatokowego	IIa	B	[354]
U pacjentów z przetrwałym lub utrwalonym AF w celu kontroli częstotliwości rytmu komór zaleca się stosowanie $\beta$ -adrenolityków, werapamilu lub diltiazemu	I	C	[261, 262]
U pacjentów bez znacznego powiększenia lewego przedsionka, u których objawy występują mimo leczenia lub którzy nie mogą przyjmować leków antyarytmicznych można rozważyć przeszskórną ablację AF	IIa	B	[357–361]
U pacjentów, u których farmakologicznie nie można osiągnąć właściwej kontroli częstotliwości rytmu komór lub kiedy brak możliwości zapobiegania AF poprzez leczenie antyarytmiczne albo też terapia wiąże się ze źle tolerowanymi działaniami niepożądanymi, można rozważyć ablację łącza przedsionkowo-komorowego w celu kontroli częstotliwości rytmu serca	IIb	C	[261, 262]
Po zabiegu ablacji łącza przedsionkowo-komorowego u pacjentów z LVEF $\geq$ 50% zaleca się wszczepienie dwujamowego układu stymulującego serce (DDD) z funkcją zmiany trybu stymulacji w przypadku arytmii nadkomorowej („mode-switch”) u chorych z napadowym AF oraz jednojamowego układu (VVI) u pacjentów z przetrwałym lub utrwalonym AF	I	C	[261, 262]
U pacjentów z LVEF < 50% niezależnie od typu AF po ablacji łącza przedsionkowo-komorowego można rozważyć wszczepienie układu CRT	IIb	C	[261, 262]
U pacjentów z rytmem zatokowym i wielkością lewego przedsionka $\geq$ 45 mm należy rozważyć 48-godzinne ambulatoryjne monitorowanie EKG co 6–12 miesięcy celem wykrycia AF	IIa	C	[72]
U pacjentów z HCM i objawowym AF poddawanych zabiegowi miektomii przegrody międzykomorowej można rozważyć wykonanie ablacji AF	IIb	C	[362]
U pacjentów odmawiających leczenia jakimkolwiek doustnym antykoagulantem (VKA lub NOAC) należy rozważyć leczenie przeciwplytkowe z zastosowaniem kwasu acetylosalicylowego (w dawce 75–100 mg) łącznie z kłopidogrelem w dawce 75 mg/dobę (przy niskim ryzyku krwawienia)	IIa	B	[363]
U pacjentów z AF, u których nie można stosować VKA w dawce terapeutycznej (INR 2–3) — ze względu na niepowodzenie uzyskania terapeutycznych wskaźników INR, działania niepożądane VKA lub niemożność monitorowania INR — zaleca się zastosowanie bezpośredniego inhibitora trombiny (dabigatran) lub doustnych inhibitorów czynnika Xa (np. riwaroksaban, apiksaban)	I	B	[364, 365]
Jeśli nie występuje odwracalna przyczyna AF leczenie VKA (z INR wynoszącym 2,0–3,0) należy stosować do końca życia, nawet po przywróceniu rytmu zatokowego	I	C	[261, 262]

AF — migotanie przedsionków; CRT — terapia resynchronizująca serca; EKG — elektrokardiogram; HAS-BLED — nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa funkcja wątroby/nerek (1 pkt każda), udar mózgu, krwawienie w wywiadzie lub skłonność do krwawień, niestabilny poziom INR, podeszły wiek (> 64 lat), leki/alkohol (1 pkt każdy); HCM — kardiomiopatia przerostowa; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; LA — lewy przedsionek; NOAC — doustne leki przeciwzakrzepowe nienależące do grupy antagonistów witaminy K; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; VKA — antagonisty witaminy K

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

**nie zaleca się korzystania ze skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc w tej grupie pacjentów.**

**Biorąc pod uwagę wysoką częstość występowania udarów mózgu u pacjentów z HCM i napadowym, prze-**

**trwałym lub utrwalonym AF zaleca się, aby wszystkich chorych z tej grupy z AF leczyć VKA. Zasadniczo, zaleca się leczenie OAC przez całe życie, nawet po przywróceniu rytmu zatokowego.**

W dwóch badaniach obserwacyjnych opisywano niższy odsetek udarów u pacjentów leczonych warfaryną niż u chorych otrzymujących leki przeciwkrzepliwe lub nieleczonych przeciwzakrzepowo [223, 352]. Stąd leczenie skojarzone za pomocą kwasu acetylosalicylowego w dawce 75–100 mg oraz kłopidogrelu w dawce 75 mg na dobę powinno się rozważać tylko u pacjentów, którzy nie wyrażają zgody lub u których są przeciwwskazania do leczenia OAC. Przy zalecanym leczeniu przeciwzakrzepowym konieczna jest ocena ryzyka krwawienia (zarówno przy leczeniu VKA, jak i skojarzonej terapii kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem). Aczkolwiek skali HAS-BLED [nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa funkcja wątroby/nerek (1 pkt każda), udar mózgu, krwawienie w wywiadzie lub skłonność do krwawień, niestabilny poziom INR, podeszły wiek (> 64 lat), leki/alkohol (1 pkt każdy)] nie oceniano w populacji pacjentów z HCM, wydaje się ona rozsądnym narzędziem podczas oceny ryzyka krwawienia [353]. Wynik w skali HAS-BLED  $\geq 3$  wskazuje na wysokie ryzyko krwawienia i stosując leki przeciwzakrzepowe u takich chorych, należy zachować ostrożność i często powtarzać ocenę kliniczną [261, 262].

W grupie chorych z HCM nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności doustnych leków przeciwzakrzepowych nienależących do grupy antagonistów witaminy K (NOAC), ale ogólnie leki te są zalecane przy braku możliwości zastosowania VKA w terapeutycznej dawce (INR 2,0–3,0) lub jeśli występują działania niepożądane VKA lub też chory nie jest w stanie monitorować INR. W tej sytuacji zaleca się stosowanie bezpośredniego inhibitora trombiny (dabigatranu) lub doustnych inhibitorów czynnika Xa (np. rivaroksabanu, apiksabanu). Zalecenia dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego przed kardiowersją i po niej pokrywają się z aktualnymi wytycznymi ESC [261, 262].

#### 9.4.3. Kontrola częstotliwości rytmu komór

U pacjentów z napadowym, przetrwałym i utrwalonym AF zaleca się kontrolę częstotliwości rytmu komór z zastosowaniem  $\beta$ -adrenolityków i niedihydropirydynowych antagonistów wapnia — w monoterapii lub w skojarzeniu [261, 262]. Sposób leczenia należy wybrać indywidualnie, biorąc pod uwagę wiek, styl życia i objawy niewydolności serca, a dawkę dostosować tak, aby uniknąć objawowej bradykardii, ale utrzymywać częstotliwość rytmu komór w spoczynku poniżej 100 uderzeń/min. Adekwatność kontroli częstotliwości rytmu komór należy ocenić podczas wysiłku fizycznego. Kiedy nie udaje się osiągnąć właściwej kontroli częstotliwości rytmu komór, można rozważyć ablację łącza AV oraz stymulację stałą. Ze względu na brak danych dotyczących odległego wpływu stymulacji RV na czynność LV u pacjentów z HCM, wyboru rodzaju stymulacji po ablacji łącza AV u pacjentów z przetrwałym lub utrwalonym AF, należy dokonać zgodnie z wytycznymi ESC, z wyjątkiem stymulacji CRT-P (CRT ze stymulatorem), którą należy rozważyć u pacjentów z upośledzoną czynnością LV (EF < 50%) [261, 262]. Jeśli nie stwierdzono LVOTO u pacjen-

tów z AF i EF poniżej 50% w celu kontroli częstotliwości rytmu komór można stosować digoksynę (w dawce 0,125–0,5 mg p.o.) w monoterapii lub leczeniu skojarzonym, aczkolwiek brakuje danych na temat skuteczności takiego postępowania.

#### 9.4.4. Kontrola rodzaju rytmu serca

Dotychczas nie prowadzono randomizowanych, kontrolowanych badań oceniających wpływ leków antyarytmicznych oraz przeszłokórnej ablacji na zapobieganie nawrotom AF u pacjentów z HCM w odległej obserwacji. W jednym badaniu obserwacyjnym wykazano, że leczenie amiodaronem wiąże się z utrzymaniem rytmu zatokowego i rzadszymi zmianami leczenia farmakologicznego, mniejszą częstością incydentów zatorowych oraz DC [354]. W innych nie opisywano istotnych różnic dotyczących przeżycia ani czasu utrzymywania się rytmu zatokowego wśród chorych leczonych amiodaronem,  $\beta$ -adrenolitykami czy antagonistami wapnia po pierwszym epizodzie AF [223, 355]. W jednym krótko trwającym podwójnie zaślepionym badaniu typu *cross-over* (n = 30) wykazano wytlumienie nadkomorowych zaburzeń rytmu serca po podawaniu sotalolu [266]. W celu leczenia LVOTO stosuje się dizopiramid, ale nie jest znany wpływ tego leku na zmniejszenie częstości napadów AF [267]. Nie publikowano żadnych danych dotyczących stosowania dronedaronu u pacjentów z HCM, ale w świetle aktualnych badań, wykazujących wzrost incydentów sercowo-naczyniowych, w tym śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, nie zaleca się stosowania tego leku u chorych z HCM [261, 356].

Opublikowano kilka doniesień dotyczących przeszłokórnej ablacji AF u pacjentów z HCM [357–361], którą można rozważyć u pacjentów bez istotnego powiększenia LA, z objawami opornymi na leczenie farmakologiczne albo u których występują przeciwwskazania do podawania leków antyarytmicznych [357]. U 67% pacjentów w średnim czasie obserwacji utrzymuje się rytm zatokowy [357–361], niepowodzenie leczenia częściej obserwowano u pacjentów z powiększonym LA i w podeszłym wieku [357, 358].

### 9.5. NAGŁY ZGON SERCOWY

U większości współcześnie ocenianych grup dorosłych pacjentów z HCM roczną częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych ocenia się na 1–2%, a głównymi przyczynami zgonów pozostają SCD, niewydolność serca oraz incydenty zakrzepowo-zatorowe [366]. Najczęstszą obserwowaną przyczyną zgonów arytmicznych jest spontaniczne migotanie komór (VF), ale opisywano również asystolię, blok AV oraz czynność elektryczną bez odpowiedzi hemodynamicznej [239, 367–371].

#### 9.5.1. Kliniczna ocena ryzyka

Ocena ryzyka SCD stanowi integralną część oceny klinicznej. Na podstawie wielu dowodów uważa się, że u młodzieży oraz dorosłych ocena ryzyka powinna składać się



**Tabela 7.** Główne cechy kliniczne związane ze zwiększonym ryzykiem nagłego zgonu sercowego u dorosłych

Czynnik ryzyka	Komentarz
Wiek	<ul style="list-style-type: none"> <li>W wielu badaniach oceniano wpływ wieku na ryzyko SCD [71, 82, 99, 208, 244, 372–374], w dwóch z nich stwierdzając istotną korelację ze zwiększonym ryzykiem SCD u młodszych chorych [73, 99]</li> <li>Wydaje się, że niektóre czynniki ryzyka mają większe znaczenie u młodszych chorych, najbardziej wyraźnie występowanie NSVT [69], duży LVH [375] oraz niewyjaśnione omdlenia [99]</li> </ul>
Nieutralony częstoskurcz komorowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>NSVT (zdefiniowane jako <math>\geq 3</math> kolejne pobudzenia komorowe o częstotliwości <math>\geq 120/\text{min}</math>, trwające <math>&lt; 30</math> s) obserwuje się w ambulatoryjnym monitorowaniu EKG u 20–30% pacjentów i uważa za niezależny czynnik ryzyka SCD [69, 73, 83, 246, 248, 374]</li> <li>Nie udowodniono, aby częstość występowania, czas trwania oraz częstotliwość rytmu komór podczas NSVT wpływały na stopień ryzyka SCD [69, 376]</li> </ul>
Maksymalna grubość ściany lewej komory	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stopień nasilenia LVH oceniany na podstawie TTE wiąże się z ryzykiem SCD [69, 120, 121, 373]</li> <li>W kilku badaniach potwierdzono większe ryzyko SCD u pacjentów z maksymalną grubością ściany LV <math>\geq 30</math> mm, ale brakuje danych dotyczących pacjentów z grubością ściany LV <math>\geq 35</math> mm [69, 73, 120, 247, 248, 373, 377, 378]</li> </ul>
Nagły zgon sercowy w młodym wieku w wywiadzie rodzinnym	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mimo różnych definicji [71, 120, 372, 377] nagły zgon sercowy w wywiadzie rodzinnym zazwyczaj uważa się za istotny klinicznie, kiedy co najmniej jeden krewny pierwszego stopnia z rozpoznaną lub nierozpoznaną HCM zmarł nagle w wieku <math>&lt; 40</math> lat lub też jeśli u krewnego pierwszego stopnia z rozpoznaniem HCM doszło do SCD niezależnie od wieku</li> </ul>
Omdlenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z HCM często występują omdlenia, jednak często trudno ustalić etiologię ze względu na mnogość możliwych przyczyn [379]</li> <li>Omdlenie inne niż neurokardiogenne, którego przyczyny nie można wyjaśnić po wykonaniu badań, stanowi czynnik ryzyka SCD [73, 83, 99, 244, 246–248]</li> <li>Epizody omdleń na przestrzeni 6 miesięcy obserwacji mogą wiązać się z wyższym ryzykiem SCD [99]</li> </ul>
Wielkość lewego przedsionka	<ul style="list-style-type: none"> <li>Na podstawie dwóch badań potwierdzono związek między wielkością LA a ryzykiem SCD [73, 99] Dotychczasowe badania nie potwierdzają związku między SCD a polem lub objętością LA. Pomiar wielkości LA odgrywa również ważną rolę w ocenie ryzyka wystąpienia AF (patrz punkt 9.4)</li> </ul>
Zwężenie drogi odpływu lewej komory	<ul style="list-style-type: none"> <li>W wielu badaniach stwierdzono istotną korelację między występowaniem LVOTO a SCD [73, 82, 83, 246, 372, 380]. Pozostaje jednak kilka pytań bez odpowiedzi, w tym prognostyczne znaczenie indukowanego LVOTO oraz wpływ leczenia (farmakologicznego lub inwazyjnego) na ryzyko SCD</li> </ul>
Odpowiedź ciśnienia tętniczego na wysiłek fizyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>U około 1/3 dorosłych pacjentów z HCM obserwuje się nieprawidłową odpowiedź skurczowego ciśnienia tętniczego na wysiłek fizyczny, charakteryzującą się postępującym obniżaniem się lub brakiem wzrostu wartości ciśnienia, co wynika z nieprawidłowego spadku systemowego oporu naczyniowego oraz niskiej rezerwy rzutu serca [241, 381]</li> <li>Podawano różne definicje nieprawidłowej odpowiedzi ciśnienia tętniczego u pacjentów z HCM [69, 83, 246, 377]. Dla potrzeb niniejszych wytycznych nieprawidłową odpowiedź zdefiniowano jako brak wzrostu ciśnienia tętniczego o przynajmniej 20 mm Hg od wartości spoczynkowych do szczytu wysiłku lub obniżenie się ciśnienia o <math>&gt; 20</math> mm Hg w stosunku do najwyższej wartości [237]</li> <li>Nieprawidłowa odpowiedź ciśnienia tętniczego podczas wysiłku wiąże się z wyższym ryzykiem SCD u pacjentów <math>\leq 40</math>. roku życia [237], aczkolwiek wartość prognostyczna tego parametru u pacjentów <math>&gt; 40</math>. roku życia nie jest znana</li> </ul>

HCM — kardiomiopatia przerostowa; LA — lewy przedsionek; LVH — przerost lewej komory; LVOTO — zwężenie drogi odpływu lewej komory; NSVT — nieutralony częstoskurcz komorowy; SCD — nagły zgon sercowy; TTE — echokardiografia przezklatkowa

z wywiadu klinicznego i rodzinnego, 48-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania EKG, TTE (lub CMR w przypadku złego okna akustycznego) oraz ograniczonego objawami badania wysiłkowego. Czynniki kliniczne, które wiążą się z podwyższonym ryzykiem SCD i których używano do oceny ryzyka w poprzednich wytycznych przedstawiono w tabeli 7.

### 9.5.2. Modele oceny ryzyka nagłego zgonu sercowego

W badaniach dotyczących innych chorób układu sercowo-naczyniowego dowiedziono, że wszczepienie ICD

w profilaktyce pierwotnej i wtórnej zmniejsza śmiertelność [382, 383] jednak poziom ryzyka uzasadniający wszczepienie urządzenia zazwyczaj jest określany na podstawie charakterystyki klinicznej populacji włączonej do badań, niż *a priori* na podstawie definicji akceptowalnego ryzyka. Ze względu na różnorodność populacji objętych badaniami stwarza to pewne niezgodności. Prawdopodobnie również uwarunkowania społeczne, ekonomiczne i kulturalne wpływają na kształt opracowywanych wytycznych.

**Do tej pory nie prowadzono randomizowanych badań, brakuje też standaryzowanych prospektywnych modeli**

**predykcyjnych, które pozawałyby na ocenę wskazań do wszczęcia ICD u pacjentów z HCM. Zalecenia opierają się na obserwacyjnych, retrospektywnych badaniach kohortowych, które określają związek między charakterystyką kliniczną a rokowaniem.**

W poprzedniej wersji wytycznych [384] oraz bardziej aktualnych wytycznych *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* [385], oceniając ryzyko i wskazania do wszczęcia ICD brano pod uwagę charakterystykę kliniczną (NSVT, maksymalna grubość ściany LV  $\geq 30$  mm, wywiad rodzinny SCD, niewyjaśnione omdlenia oraz nieprawidłowa odpowiedź ciśnienia tętniczego na wysiłek). Ten sposób postępowania wiąże się z licznymi ograniczeniami: w szczególności ocenia się ryzyko względne — a nie bezwzględne, brakuje możliwości różnicowania wpływu różnego nasilenia indywidualnych czynników ryzyka [386], a niektóre czynniki ryzyka, jak grubość ściany LV traktuje się jako zmienne zerojedynkowe, podczas gdy wiążą się one ze wzrostem ryzyka w sposób ciągły [121]. Dlatego też aktualne algorytmy oceny ryzyka pozwalają na rozróżnienie między pacjentami wysokiego i niskiego ryzyka [386].

Sugerowano, że inne zmienne kliniczne, takie jak włóknienie miokardium (stwierdzone na podstawie wzmocnienia kontrastowego w badaniu CMR), obecność tętniaka koniuszka oraz liczne mutacje genów białek sarkomeru stanowią czynniki ułatwiające decyzję o wszczęciu ICD u wybranych chorych pośredniego ryzyka, ale w chwili obecnej jest zbyt mało danych, aby zalecać ten sposób postępowania [33, 129, 144].

Ostatnio, na podstawie wielośrodkowego, retrospektywnego, długo trwającego badania kohortowego 3675 pacjentów — znanego jako HCM Risk-SCD — opracowano i walidowano nowy model predykcyjny ryzyka SCD [73]. W badaniu HCM Risk-SCD stosowano zmienne predykcyjne, które uznano za związane ze zwiększonym ryzykiem nagłego zgonu na podstawie co najmniej jednej opublikowanej analizy wielu zmiennych (dodatkowa tab. 5). **Wyłącza to nieprawidłową odpowiedź ciśnienia tętniczego jako czynnik ryzyka.** Model pozwala na ocenę indywidualnego 5-letniego ryzyka nagłego zgonu oraz — na podstawie bezpośredniego porównania z modelem, w którym uwzględniono cztery główne czynniki ryzyka — ma wyższą wartość predykcyjną (poziom wskaźnika C 0,54–0,7) i wypada korzystnie w porównaniu z innymi podobnymi algorytmami predykcyjnymi, takimi jak skala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [73].

Wzór HCM-Risk-SCD wygląda następująco:

$$\text{Prawdopodobieństwo SCD w ciągu 5 lat} = 1 - 0,998^{\text{indeks prognostyczny}}$$

gdzie indeks prognostyczny =  $[0,15939858 \times \text{maksymalna grubość ściany (mm)}] - [0,00294271 \times \text{maksymalna grubość ściany}^2 \text{ (mm}^2\text{)}] + [0,0259082 \times \text{wymiar LA (mm)}]$

$+ [0,00446131 \times \text{maksymalny (spoczynkowy/po próbie Valsalvy) gradient drogi odpływu LV (mm Hg)}] + [0,4583082 \times \text{wywiad rodzinny SCD}] + [0,82639195 \times \text{NSVT}] + [0,71650361 \times \text{niewyjaśnione omdlenia}] - [0,01799934 \times \text{wiek podczas oceny klinicznej (w latach)}]$ .

**We wzorze HCM Risk-SCD uwzględniono nieliniową zależność między ryzykiem SCD a maksymalną grubością ściany komory [73]. Jest to ujęte w modelu predykcyjnym ryzyka poprzez włączenie grubości maksymalnej ściany LV w drugiej potęgze.**

### 9.5.3. Prewencja nagłych zgonów sercowych

#### 9.5.3.1. Ograniczenie wysiłku

Aczkolwiek udokumentowane, wyzwalane wysiłkiem, utrwalone, komorowe zaburzenia rytmu występują rzadko [246] — a do większości wyładowań ICD dochodzi bez tachykardii i bez wysiłku fizycznego [387, 388] — pacjentom z HCM należy odradzać rywalizację sportową oraz intensywną aktywność fizyczną, szczególnie chorym obciążonym czynnikami ryzyka SCD i/lub LVOTO.

#### 9.5.3.2. Leki antyarytmiczne

Jak dotąd brakuje danych potwierdzających skuteczność zastosowania leków antyarytmicznych w profilaktyce SCD u pacjentów z HCM. W jednym niewielkim badaniu obserwacyjnym opisywano niższą częstość ICD u pacjentów z NSVT w monitorowaniu EKG metodą Holtera leczonych amiodaronem. W innych badaniach stwierdzano podwyższony próg dla wystąpienia VF podczas leczenia amiodaronem, ale na podstawie badań obserwacyjnych nie potwierdzono korzystnego wpływu leku w profilaktyce ICD [389, 390]. Nie wydaje się, aby dizopiramid istotnie wpływał na ryzyko SCD [267].

#### 9.5.3.3. Wszczepialne kardiowertery–defibrylatory

##### 9.5.3.3.1. Profilaktyka wtórna

Pacjenci z HCM, u których wystąpiło VF lub utrwalony VT są obciążeni bardzo wysokim ryzykiem nawrotu groźnej arytmii powodującej zgon i należy im wszczepić ICD [327, 367, 391–393]. W praktyce klinicznej tacy chorzy zdarzają się bardzo rzadko, a wszczęcie ICD rzadko stanowi wówczas problem kliniczny [327]. Opublikowano dane dotyczące komorowych zaburzeń rytmu serca wywołanych przez wysiłek fizyczny, w jednym z nich sugerowano, że ich wystąpienie wiąże się z wysokim ryzykiem SCD [246].

##### 9.5.3.3.2. Profilaktyka pierwotna

Identyfikacja pacjentów nieobciążonych wywiadem VF, którzy należą do grupy wysokiego ryzyka SCD stanowi duże wyzwanie, gdyż tylko w niewielkiej podgrupie tych pacjentów z już wszczepionym ICD obserwuje się potencjalnie ratujące życie wyładowania urządzenia [394]. Natomiast u wielu pacjentów z wszczepionym ICD dochodzi do nieadekwatnych wyładowań i powikłań zabiegowych [327].

## Zalecenia dotyczące zapobiegania nagłym zgonom sercowym

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
U pacjentów z HCM zaleca się unikanie wyczynowego uprawiania sportu <sup>d</sup>	I	C	[395]
U pacjentów po przebytych zatrzymaniu krążenia w mechanizmie VT lub VF albo epizodzie spontanicznie występującego utrwalonego VT powodującego omdlenie lub zaburzenia hemodynamiczne, rokujących przeżycie > 1 roku zaleca się wszczęcie ICD	I	B	[327, 367, 391–393]
U pacjentów w wieku ≥ 16 lat, bez wywiadu zatrzymania krążenia w mechanizmie VT lub VF albo epizodu spontanicznie występującego utrwalonego VT powodującego omdlenie lub zaburzenia hemodynamiczne zaleca się ocenę ryzyka nagłego zgonu w ciągu 5 lat za pomocą metody HCM Risk-SCD	I	B	[73]
Zaleca się oszacowanie 5-letniego ryzyka nagłego zgonu podczas wstępnej oceny pacjenta, a następnie powtarzanie oceny ryzyka co 1–2 lata lub przy zmianie stanu klinicznego chorego	I	B	[73]
Wszczepienie ICD należy rozważyć u pacjentów, u których 5-letnie ryzyko nagłego zgonu sercowego wynosi ≥ 6%, a oczekiwane przeżycie > 1 roku, po szczegółowej ocenie klinicznej, biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia powikłań w ciągu całego życia oraz wpływ ICD na styl życia, status socjoekonomiczny oraz zdrowie psychiczne	IIa	B	[73, 327, 393, 396]
U wybranych pacjentów, u których oszacowane 5-letnie ryzyko nagłego zgonu sercowego wynosi między ≥ 4% a < 6%, a oczekiwane przeżycie > 1 roku, można rozważyć wszczęcie ICD, po szczegółowej ocenie klinicznej, biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia powikłań w ciągu całego życia oraz wpływ ICD na styl życia, status socjoekonomiczny oraz zdrowie psychiczne	IIb	B	[73, 327, 393, 396]
Wszczepienie ICD u pacjentów, u których oszacowane 5-letnie ryzyko nagłego zgonu sercowego wynosi < 4%, można rozważyć tylko, jeśli występują cechy kliniczne o udowodnionym znaczeniu prognostycznym oraz kiedy szczegółowa ocena ryzyka wystąpienia powikłań w ciągu całego życia oraz wpływu ICD na styl życia, status socjoekonomiczny oraz zdrowie psychiczne sugeruje wiele korzyści z wszczęcia ICD	IIb	B	[73, 327, 393, 396]
Nie zaleca się wszczęcia ICD u pacjentów, u których oszacowane 5-letnie ryzyko nagłego zgonu sercowego wynosi < 4% i nie występują inne cechy kliniczne o udowodnionym znaczeniu prognostycznym	III	B	[73, 327, 393, 396]

HCM — kardiomiopatia przerostowa; ICD — wszczepialny kardiowerter-defibrylator; VF — migotanie komór; VT — częstoskurcz komorowy

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

<sup>d</sup>Wytyczne ESC definiują wyczynowe uprawianie sportu jako amatorskie lub zawodowe zaangażowanie w regularne treningi sportowe i udział w oficjalnych zawodach (patrz szczegółowe informacje w odpowiednich wytycznych) [395]

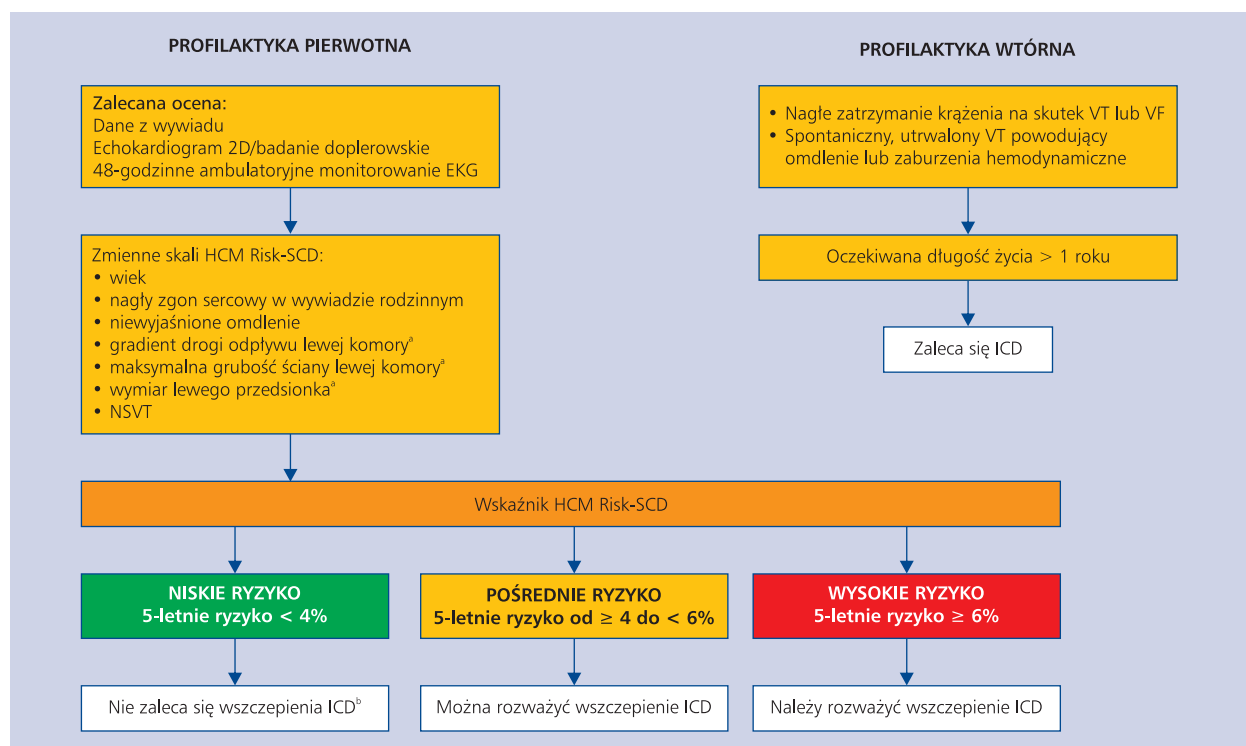
W niniejszych wytycznych zaleca się poddanie pacjentów standaryzowanej ocenie klinicznej (patrz dodatkowe tab. 5 i ryc. 7), co pozwala na zdefiniowanie zmiennych prognostycznych, które można następnie zastosować do oszacowania 5-letniego ryzyka SCD za pomocą modelu HCM Risk-SCD [kalkulator ryzyka dostępny na stronie internetowej (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/hypertrophic-cardiomyopathy.aspx>)].

Opublikowany model HCM Risk-SCD wykorzystano do określenia trzech kategorii ryzyka (wysokie, pośrednie i niskie) (ryc. 7). Zalecenia dotyczące wszczęcia ICD u chorych w każdej z tych kategorii uwzględniają nie tylko poziom bezwzględnego ryzyka statystycznego, ale również wiek pacjenta i ogólny stan zdrowia, czynniki społeczno-ekonomiczne oraz psychologiczny wpływ leczenia. Zalecenia są wystarczająco elastyczne, aby dostosować je do sytuacji nieuwzględnionych przez model HCM Risk-SCD.

Nie należy stosować modelu HCM Risk-SCD u pacjentów poniżej 16. roku życia, zawodowych sportowców oraz pacjentów z chorobami metabolicznymi/naciekowymi (np. choroba Anderson-Fabry’ego) oraz zespołami wad wrodzonych (np. zespół Noonan). Model nie uwzględnia gradientów drogi odpływu LV indukowanych wysiłkiem fizycznym i nie został walidowany u pacjentów przed planowanym zabiegiem lub po miętkomii i SAA.

Ponieważ zależność między maksymalną grubością ściany LV a ryzykiem nie jest liniowa, szacowanie ryzyka SCD jest zawodne u pacjentów z ciężkim LVH (≥ 35 mm). Może to wynikać z niewielkiej liczebności tej podgrupy chorych, ale, jak wykazano w pracy źródłowej, odsetek nagłych zgonów wśród tych pacjentów był bardzo niski. Podobne zjawisko zaobserwowano również przynajmniej w jednym z wcześniejszych badań [99].

**Do czasu kolejnych badań, u pacjentów z maksymalną grubością ściany LV ≥ 35 mm, model HCM Risk-SCD należy stosować z rezerwą.**



**Rycina 7.** Algorytm kwalifikacji do wszczęcia ICD; 2D — dwuwymiarowe; EKG — elektrokardiogram; ICD — wszczepialny kardioverter–defibrylator; NSVT — nieutrwalony częstoskurcz komorowy w 24–48-godzinnym ambulatoryjnym EKG; VF — migotanie komór; VT — częstoskurcz komorowy

<sup>a</sup>Wskazana ocena wartości bezwzględnych gradientu drogi odpływu lewej komory, maksymalnej grubości ściany lewej komory i wymiarów lewego przedsionka

<sup>b</sup>Nie zaleca się wszczęcia ICD, chyba że występują dodatkowe cechy kliniczne o potencjalnym znaczeniu prognostycznym lub prawdopodobne korzyści przewyższają ryzyko powikłań w ciągu całego życia oraz wpływ wszczęcia ICD na styl życia, status socjoekonomiczny oraz zdrowie psychiczne

U pacjentów, u których oszacowane 5-letnie ryzyko SCD wynosi < 4% nie zaleca się wszczęcia kardiovertora–defibrylatora i nie istnieją żadne inne przesłanki kliniczne o potencjalnym znaczeniu prognostycznym (np. liczne SCD w młodym wieku w wywiadzie rodzinnym lub nieprawidłowa odpowiedź ciśnienia tętniczego w trakcie próby wysiłkowej). Kiedy takie czynniki występują, decyzję o wszczęciu ICD należy podjąć indywidualnie, biorąc pod uwagę prawdopodobne korzyści w stosunku do ryzyka powikłań w ciągu całego życia oraz wpływu ICD na styl życia, status społeczno-ekonomiczny oraz zdrowie psychiczne.

#### 9.5.3.3.3. Praktyczne aspekty wszczęcia ICD

Przed wszczęciem ICD należy poinformować pacjenta o ryzyku nieadekwatnych wyładowań, powikłań okołozabiegowych oraz uwarunkowaniach społecznych i zawodowych (w tym ograniczeniach prowadzenia pojazdów mechanicznych) związanych z urządzeniem. Trwają badania dotyczące roli śródzabiegowego testu defibrylacji, ale u pacjentów z ciężkim LVH oraz leczonych amiodaronem opisuje się wysokie progi defibrylacji [397–400]. Do czasu opublikowania danych dotyczących pacjentów z HCM testy defibrylacji mogą być wykonywane w zależności od uznania operatora.

U pacjentów, u których wykazano wysoki próg defibrylacji, oraz u których podczas testu nie udaje się przerwać arytmii wyładowaniem wszczepionego urządzenia, alternatywą pozostają wszczęcie urządzenia pod mięsień piersiowy lub standardowe postępowanie w postaci odwrócenia polarności elektrody defibrylującej, zmiana kształtu impulsu wyładowania, dołączenie/odłączenie coila w żyłę głównej górnej i ponowna próba skuteczności defibrylacji oraz, jeśli to konieczne, wszczęcie elektrody podskórnej.

Strefę VF urządzenia należy zaprogramować powyżej 220/min w celu zminimalizowania wyładowań związanych z AF z szybką czynnością komór. Należy również rozważyć zaprogramowanie strefy SVT dopasowanej indywidualnie do charakterystyki pacjenta. Na podstawie danych obserwacyjnych wykazano, że stymulacja anty-tachyarytmiczna skutecznie przerywa komorowe zaburzenia rytmu u pacjentów z HCM, ale nie zmniejsza częstości nieadekwatnych wyładowań [387, 401]. Ponieważ wszczęcie elektrod przedsionkowych nie zmniejsza częstości nieadekwatnych wyładowań [327, 393, 396], u większości pacjentów wystarczy pojedyncza elektroda komorowa. Wyjątek stanowią pacjenci z LVOTO, u których wszczęcie elektrody przedsionkowej pozwala na stymulację z krótkim opóźnieniem AV

**Zalecenia dotyczące aspektów praktycznych leczenia za pomocą wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
Przed wszczepieniem ICD należy poinformować pacjenta o ryzyku nieadekwatnych wyładowań, powikłaniach związanych z zabiegiem wszczepienia oraz implikacjach społecznych, zawodowych i związanych z prowadzeniem pojazdów mechanicznych	I	C	[219, 327]
U pacjentów z wszczepionym ICD, u których występują objawowe komorowe zaburzenia rytmu lub nawracające wyładowania, mimo optymalnych parametrów i przeprogramowania urządzenia, zaleca się stosowanie $\beta$ -adrenolityków i/lub amiodaronu	I	C	[219, 403]
U pacjentów z wszczepionym ICD oraz nieadekwatnymi wyładowaniami wynikającymi z szybkich tachyarytmii nadkomorowych, zaleca się badanie elektrofizjologiczne w celu zidentyfikowania i leczenia potencjalnie poddającego się ablacji substratu arytmii	I	C	[403]
U pacjentów, u których nie stwierdza się wskazań do leczenia elektrostymulacją stałą można rozważyć podskórny układ ICD (S-ICD™)	IIb	C	[407]

ICD — wszczepialny kardiowerter-defibrylator; S-ICD™ — podskórny układ ICD

<sup>a</sup>Klasa zaleceń<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

oraz pacjenci z rytmem zatokowym i upośledzoną funkcją skurczową LV, u którym można preferować CRT (patrz punkt 9.3.1.2). W świetle wyników badania *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial — Reduce Inappropriate Therapy (MADIT-RIT)*, w profilaktyce pierwotnej można rozważyć programowanie tylko terapii typu *shock-only*, aczkolwiek badanie to dotyczyło pacjentów z niską EF [402].

U pacjentów z wszczepionym ICD, u których nawracają objawowe komorowe zaburzenia rytmu lub powtarzają się wyładowania ICD, mimo optymalnego leczenia i zaprogramowania urządzenia, zaleca się terapię  $\beta$ -adrenolitykami i/lub amiodaronem [219]. U pacjentów z nieadekwatnymi wyładowaniami ICD wynikającymi z regularnych tachyaryt-

**Zalecenia dotyczące wszczepienia kardiowertera-defibrylatora u dzieci**

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
Wszczepienie ICD zaleca się u dzieci po przebytych zatrzymaniu krążenia lub epizodzie udokumentowanego utrwalonego częstoskurczu komorowego	I	B	[409, 413, 414]
Wszczepienie ICD należy rozważyć u dzieci, u których występują co najmniej dwa pediatryczne czynniki ryzyka <sup>d</sup> , po udzieleniu odpowiednich informacji oraz kiedy ocena ryzyka wystąpienia powikłań w ciągu całego życia oraz wpływu ICD na styl życia oraz zdrowie psychiczne sugeruje przewagę korzyści z wszczepienia ICD	IIa	C	[377, 409, 414]
Wszczepienie ICD można rozważyć u dzieci, u których występuje jeden pediatryczny czynnik ryzyka <sup>d</sup> , po udzieleniu odpowiednich informacji oraz kiedy ocena ryzyka wystąpienia powikłań w ciągu całego życia oraz wpływu ICD na styl życia oraz zdrowie psychiczne sugeruje przewagę korzyści z wszczepienia ICD	IIb	C	[409]

ICD — wszczepialny kardiowerter-defibrylator; HCM — kardiomiopatia przerostowa; SCD — nagły zgon sercowy

<sup>a</sup>Klasa zaleceń<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

<sup>d</sup>Duże pediatryczne czynniki ryzyka: maksymalna grubość ściany lewej komory  $\geq 30$  mm lub Z-score  $\geq 6$ , niewyjaśnione omdlenie, nieutralny częstoskurcz komorowy ( $\geq 3$  kolejne pobudzenia komorowe o częstotliwości  $\geq 120$ /min trwające  $< 30$  s), SCD w wywiadzie rodzinnym (SCD u co najmniej jednego krewnego pierwszego stopnia z potwierdzonym lub niepotwierdzonym rozpoznaniem HCM w wieku  $< 40$  lat lub SCD u krewnego pierwszego stopnia z ustalonym rozpoznaniem HCM niezależnie od wieku)

mii nadkomorowych zaleca się EPS w celu zidentyfikowania i leczenia substratu arytmii potencjalnie poddającego się ablacji [403].

Nowo zaprojektowany system podskórny ICD (S-ICD™ Boston Scientific) został zaaprobowany przez *Food and Drug Administration* (FDA). Użycie systemu można rozważyć u pacjentów z HCM, u których nie stwierdza się wskazań do elektrostymulacji [404]. Szczególną uwagę należy zwrócić na optymalne zaprogramowanie wyczuwania załamka R w spoczynku i w czasie wysiłku, w celu zapobiegania nieadekwatnym wyładowaniom wynikającym z nadczułości wobec załamka T. U każdego pacjenta należy monitorować więcej niż 1 wektor EKG, aby umożliwić alternatywny sposób pro-

gramowania w przypadku wystąpienia zjawiska nadczułości [405, 406]. Dane z wielośrodkowego rejestru obejmującego 58 pacjentów wskazują wstępnie skuteczność i bezpieczeństwo takiego sposobu postępowania [407].

#### 9.5.4. Ryzyko nagłego zgonu sercowego u dzieci

U dzieci wszczęcie ICD (jeśli to konieczne, z elektrodą nasierdziową) zaleca się po epizodzie zagrażającej życiu arytmii komorowej. U małych dzieci (< 8. rż.) ze względu na brak danych ograniczona jest stratyfikacja ryzyka w celu określenia wskazań do wszczęcia urządzenia w profilaktyce pierwotnej. Niemowlęta i małe dzieci oraz pacjenci z wrodzonymi zaburzeniami metabolicznymi lub zespołami wad wrodzonych są obciążeni najwyższym ryzykiem zgonu lub przeszczepu serca [408]. Powszechnie uważa się, że do głównych czynników ryzyka SCD, podobnie jak u dorosłych, należą ciężki LVH, niewyjaśnione omdlenia, NSVT oraz obciążający wywiad rodzinny [409]. Definicję ciężkiego LVH u niemowląt i dzieci ustalono, stosując inny sposób podejścia i pomiarów [410, 411]. **Według autorów niniejszych wytycznych należy przyjąć, że maksymalna grubość ściany LV  $\geq 30$  mm lub wartość wskaźnika Z (Z-score)  $\geq 6$  można uważać za czynnik ryzyka u dzieci [410].**

Wszczęcie ICD należy rozważać u dzieci, u których występują co najmniej dwa główne czynniki ryzyka. W większości przypadków wystarczy wszczęcie jednojamowego defibrylatora, co zmniejsza również prawdopodobieństwo powikłań [412]. U wybranych pacjentów z jednym głównym czynnikiem ryzyka można rozważyć wszczęcie ICD po dokładnym przeanalizowaniu zagrożeń i korzyści dla dziecka i jego rodziny.

#### 9.6. OBJAWOWA BRADYKARDIA I BLOK PRZEDSIONKOWO-KOMOROWY

U pacjentów z HCM stosunkowo rzadko występuje objawowa bradykardia spowodowana przez niewydolność węzła zatokowego lub blok AV. W takich przypadkach należy postępować zgodnie z aktualnymi Wytycznymi ESC [249]. Występowanie bloku AV powinno nasuwać podejrzenie szczególnych podtypów mutacji genetycznych (desminy, FHL1, PRKAG2) u młodszych chorych lub skrobiawicy, lub choroby Andersona-Fabry'ego u pacjentów w starszym wieku (patrz punkt 5 dotyczący rozpoznania). Przeciwnie, niewydolność chronotropowa występuje dość często (szczególnie w chorobie Andersona-Fabry'ego) i stanowi ważną przyczynę ograniczenia wydolności fizycznej [415]. W przypadku wystąpienia bloku AV, spowodowanego przez leki blokujące przewodzenie AV, należy dostosować dawkę leków oraz ponownie ocenić wskazania do stymulacji.

Korzyści ze stymulacji w trybie *rate-responsive* w celu podwyższenia tolerancji wysiłku są niepewne. Nie wiadomo, jaki jest wpływ przewlekłej stymulacji RV u pacjentów z HCM

na czynność skurczową LV, ale należy minimalizować czas stymulacji komorowej, z wyjątkiem leczenia LVOTO. U pacjentów z upośledzoną czynnością skurczową (EF < 50%) należy rozważyć wszczęcie CRT-P [339, 416].

#### 9.7. CZĘSTOSKURCZ KOMOROWY

Nieutrwalony częstoskurcz komorowy (zdefiniowany jako co najmniej 3 kolejne pobudzenia komorowe o częstotliwości  $\geq 120$ /min, trwające < 30 s) często występuje w zapisie ambulatoryjnego monitorowania EKG [69, 70, 417, 418]. Częstość występowania NSVT wzrasta z wiekiem pacjentów i koreluje z grubością ściany LV oraz obecnością późnego wzmocnienia kontrastowego w obrazie CMR [69, 140]. Nieutrwalony częstoskurcz komorowy stanowi czynnik ryzyka SCD, ale zazwyczaj nie wymaga wdrożenia leków antyarytmicznych. Rzadko występuje w czasie lub bezpośrednio po zakończeniu wysiłku fizycznego, ale może się wiązać z wysokim ryzykiem SCD [246].

Udokumentowany utrwalony VT ( $\geq 30$  s) występuje rzadko, częściej u pacjentów z tętniakami koniuszka LV [256, 419]. U pacjentów z przedłużającymi się lub objawowymi epizodami VT oraz czynnikami ryzyka miażdżycy należy rozważyć wykluczenie zmian w naczyniach wieńcowych. Nie udowodniono, aby dobrze tolerowany hemodynamicznie, utrwalony VT wiązał się z gorszym rokowaniem niż NSVT, ale powinien być traktowany jako czynnik ryzyka SCD. U pacjentów, którzy źle tolerują VT należy rozważyć wszczęcie ICD oraz leczenie farmakologiczne  $\beta$ -adrenolitykami lub amiodaronem, aby przerywać kolejne epizody. U pacjentów, u których można wykazać ogniskowe źródło arytmii, można rozważyć EPS i ablację [420–422].

## 10. Zalecenia dotyczące rutynowej obserwacji

**Pacjenci z HCM przez całe życie wymagają obserwacji w celu oceny zmian: występujących objawów klinicznych, ryzyka niekorzystnych zdarzeń, LVOTO, funkcji LV i rytmu serca.**

W pojedynczych tylko publikacjach przedstawiono zmiany czynności serca oraz nasilenia objawów klinicznych w długotrwałej obserwacji, choć w badaniach typu przekrojowego wykazano, że częstość zaburzeń funkcji skurczowej LV oraz przedsionkowych zaburzeń rytmu serca wzrasta wraz z wiekiem [222, 224, 225, 423]. Częstość monitorowania chorych zależy od zaawansowania choroby, wieku i zgłaszanych objawów. Badanie kliniczne, w tym 12-odprowadzeniowe EKG oraz TTE należy wykonywać co 1–2 lata lub nawet częściej u pacjentów, u których pojawiają się nowe objawy niewydolności serca. Raz w roku (lub co 6 mies. w przypadku wymiaru LA  $\geq 45$  mm) zaleca się wykonanie ambulatoryjnego monitorowania EKG, aby wykryć bezobjawowe przedsionkowe lub komorowe zaburzenia rytmu serca. U pacjentów, u których

## Zalecenia dotyczące rutynowej obserwacji

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
U pacjentów stabilnych klinicznie zaleca się ocenę kliniczną, w tym 12-odprowadzeniowe EKG oraz TTE, co 12–24 miesiące	I	C	[68, 72, 74, 84, 85]
Ocenę kliniczną, w tym 12-odprowadzeniowe EKG oraz TTE, zaleca się przy każdej zmianie objawów	I	C	[68, 72, 74, 84, 85]
48-godzinne ambulatoryjne monitorowanie EKG zaleca się u pacjentów stabilnych klinicznie co 12–24 miesiące, u pacjentów z rytmem zatokowym i wymiarem lewego przedsionka $\geq 45$ mm co 6–12 miesięcy oraz w każdym przypadku, gdy chory zgłasza kołatania serca	I	C	[69–73]
Badanie CMR można rozważyć co 5 lat u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, a co 2–3 lata u chorych z postępującą chorobą	IIb	C	[424]
Badanie wysiłkowe ograniczone objawami należy rozważyć co 2–3 lata u pacjentów stabilnych klinicznie, a co roku u pacjentów z nasilającymi się objawami	IIa	C	[425]
Badanie spiroergometryczne (jeśli jest dostępne) można rozważyć co 2–3 lata u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym lub co roku u pacjentów z nasilającymi się objawami	IIb	C	[233, 426]

CMR — sercowy rezonans magnetyczny; EKG — elektrokardiogram;

TTE — echokardiografia przezklatkowa

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

występują kołatania serca lub doszło do niewyjaśnionego omdlenia należy również monitorować EKG.

Badanie spiroergometryczne, jeśli jest dostępne, może dostarczyć obiektywnych dowodów postępu choroby, ale jeśli nie zmieniają się zgłaszane objawy, wystarczy wykonanie badania co 2–3 lata. Opublikowano dane opisujące zmiany stopnia włóknienia mięśnia sercowego w obrazach CMR w trakcie obserwacji. Jeśli jest dostępne, to można rozważyć wykonanie badania CMR co 5 lat, a u pacjentów z postępującą chorobą co 2–3 lata [424].

U pacjentów po zabiegach inwazyjnych redukujących grubość przegrody w ciągu 1–3 miesięcy, a następnie po

6–12 miesiącach należy wykonać pełną ocenę, obejmującą EKG, TTE i ambulatoryjne monitorowanie EKG.

## 11. Posiadanie potomstwa i antykoncepcja

### 11.1. WPROWADZENIE

Ciąża powoduje wiele fizjologicznych zmian, w tym wzrost objętości osocza oraz rzutu serca o 40–50%, zmniejszenie systemowego oporu naczyniowego oraz stan nadkrzepliwości. Chociaż u większości kobiet z HCM ciążę przebiegają bez powikłań, zachodzące fizjologiczne zmiany wiążą się ze zwiększonym ryzykiem dla matki oraz płodu, ponieważ w przypadku występowania LVOTO oraz zaburzeń funkcji rozkurczowej serca, przeciążenie objętościowe może być źle tolerowane. **U kobiet z HCM ważną rolę pełni odpowiednia i prowadzona we właściwym czasie edukacja dotycząca antykoncepcji, ryzyka związanego z ciążą oraz ryzyka odziedziczenia choroby przez potomstwo** [427, 428].

### 11.2. ANTYKONCEPCJA I PRZERYWANIE CIĄŻY

Dziewczęta z HCM osiągające wiek dojrzałości, należy edukować w zakresie bezpiecznej i skutecznej antykoncepcji, zanim pojawi się podwyższone ryzyko związane z nieplanowaną ciążą [427]. Metody typu bariery (prezerwatywa, krążek maciczny, pierścień), nawet w połączeniu ze środkami plemnikobójczymi, są bezpieczne, ale nie tak skuteczne jak doustne środki antykoncepcyjne (odsetek nieskuteczności 15–30% w ciągu roku).

Doustne środki antykoncepcyjne zawierające 20  $\mu\text{g}$  lub 30  $\mu\text{g}$  etynyloestradolu są skuteczne (choć mniej u nastolatek) i mogą być bezpiecznie stosowane przez większość kobiet z HCM, poza pacjentkami ze zwiększonym ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych (np. kobiet z niewydolnością serca lub AF), o ile nie stosują odpowiedniej doustnej terapii przeciwkrzepliwej. W ogóle nie zaleca się doustnych środków antykoncepcyjnych u kobiet palących papierosy, w wieku powyżej 35 lat oraz kobiet z incydem zakrzepowo-zatorowym w wywiadzie. Tabletki wczesnoporonne są bezpieczne u kobiet z HCM [427, 429]. Środki antykoncepcyjne zawierające progesteron stanowią bezpieczną alternatywę, ale skuteczność tabletek zawierających tylko progesteron (desogestrel) zależy od zdyscyplinowania pacjentki (dobowa zmienność czasu przyjmowania tabletki < 12 godz.). Można stosować również inne środki antykoncepcyjne, w tym podawane w odstępnie 3-miesięcznym wstrzyknięcia octanu medroksyprogesteronu lub systemy przezskórne uwalniające progesteron, ale należy zachować ostrożność u kobiet ze skurczową lub rozkurczową niewydolnością serca ze względu na ryzyko zastoju płynów. Alternatywnie można stosować spirale wewnątrzmaciczne uwalniające lewonorgestrel. Czasami środki zawierające tylko progesteron są źle tolerowane ze względu na nieregularne

krwawienia miesięczkowe. Spirala wewnątrzmaciczna uwalniająca miedź jest mniej skuteczna, a jej zastosowanie wiąże się ze zwiększoną utratą krwi podczas miesiączki. Nie wymaga się profilaktyki antybiotykowej podczas wprowadzania spirali wewnątrzmacicznej, jednak podczas zabiegu może wystąpić reakcja wazowagalna, dlatego u kobiet z LVOTO konieczna jest konsultacja kardiologiczna i przeprowadzenie zabiegu w warunkach szpitalnych.

Steryлизację można bezpiecznie przeprowadzić podwiązując jajowody, jednak należy brać pod uwagę ryzyko znieczulenia ogólnego i napełnienia jamy brzusznej powietrzem podczas laparoskopii. Alternatywę stanowi sterylizacja drogą histeroskopii z użyciem urządzenia Essure™ (Bayer), ale również może wiązać się z reakcjami wazowagalnymi [427, 429].

Przerwanie ciąży wykonuje się w warunkach szpitalnych po konsultacji kardiologicznej. Najczęściej przebiega bez powikłań kardiologicznych. Ze względu na obniżenie oporu naczyniowego oraz przyspieszenie rytmu serca przez prostaglandyny E1 i E2 należy prowadzić monitorowanie hemodynamiczne. Ze względu na wzrost ciśnienia płucnego po podaniu prostaglandyny F nie należy podawać tej substancji [427].

### 11.3. LECZENIE BEZPŁODNOŚCI

Zapłodnienie *in vitro* wiąże się z retencją płynów oraz incydentami zakrzepowo-zatorowymi w układzie tętniczym i żylnym. U pacjentek niskiego ryzyka procedura prawdopodobnie nie stwarza zagrożenia, ale nie powinna być przeprowadzana u kobiet z niewydolnością serca oraz AF oraz pacjentek z ciężkim przerostem i restrykcyjnym typem napełniania LV [427]. Rozważając genetyczną diagnostykę przedimplantacyjną (patrz punkt 6), należy brać pod uwagę ryzyko zapłodnienia pozaustrojowego.

### 11.4. PORADNICTWO PRZEDKONCEPCYJNE

Większość kobiet z HCM dobrze toleruje ciążę. Przeronięta, mała LV w większości przypadków przystosowuje się

do fizjologicznie zwiększonej objętości krwi bez następczego wzrostu ciśnienia napełniania. Kilka opisywanych przypadków zgonów ciężarnych miało miejsce u kobiet ze stwierdzonym przed ciążą bardzo wysokim ryzykiem [430–432]. Pogorszenie stanu klinicznego najczęściej występuje u kobiet objawowych przed zajściem w ciążę [431, 433, 434]. Częstość występowania niewydolności serca w czasie ciąży różni się według różnych źródeł, ale objawy z większym prawdopodobieństwem występują u kobiet z upośledzoną czynnością LV przed ciążą [431–433, 435]. Gradienty w drodze odpływu LV nieco wzrastają w trakcie ciąży, a wysoki gradient przed zajściem w ciążę zwiększa ryzyko powikłań u ciężarnych [430–432, 434, 436]. U kobiet z zaburzeniami rytmu serca stwierdzanymi przed ciążą, w czasie ciąży z większym prawdopodobieństwem można spodziewać się nawrotu arytmii [430, 436], aczkolwiek wydaje się, że ciąża sama w sobie nie zwiększa istotnie ryzyka zaburzeń rytmu [430, 432, 433, 436].

Najlepiej ocenić ryzyko sercowo-naczyniowe jeszcze przed zajściem pacjentki w ciążę, używając w tym celu zmodyfikowanej klasyfikacji WHO [427]. Większość pacjentek z HCM można przypisać do II lub III klasy WHO (tab. 8) [427]. Uzasadnione przeciwwskazania do zajścia w ciążę (klasa IV wg WHO) istnieją u niewielkiej grupy chorych z istotną dysfunkcją LV lub ciężkim, objawowym LVOTO. Po zmniejszeniu LVOTO ciąża jest możliwa także u tych pacjentek.

W celu oceny czynności komór, niedomykalności mitralnej oraz LVOTO należy wykonać badanie echokardiograficzne. Próba wysiłkowa (najlepiej przed zajściem w ciążę lub u bezobjawowych ciężarnych pacjentek do osiągnięcia 80% maksymalnej częstotliwości rytmu serca) stanowi ważne narzędzie służące ocenie wydolności funkcjonalnej, odpowiedzi rytmu serca na wysiłek i zaburzeń rytmu serca [427, 437]. Plany dotyczące farmakoterapii oraz obserwacji w czasie ciąży należy ustalić z pacjentką i jej partnerem przed zajściem w ciążę [427]. U wszystkich kobiet z HCM zaleca się udzielenie porad genetycznych (patrz punkt 6).

**Tabela 8.** Zmodyfikowana klasyfikacja WHO ryzyka sercowo-naczyniowego u ciężarnych: główne zasady i zastosowanie

Klasa ryzyka	Ryzyko w ciąży	Zastosowanie w przypadku HCM
I	Brak zwiększonego ryzyka śmiertelności i niewielki wzrost ryzyka chorobowości	—
II	Niewielki wzrost ryzyka zgonu matki i umiarkowany wzrost chorobowości	Większość kobiet z HCM: łagodne do umiarkowanego LVOTO, bez objawów w trakcie leczenia farmakologicznego lub bez leków, dobrze kontrolowane zaburzenia rytmu serca, prawidłowa funkcja skurczowa LV lub łagodne zaburzenia czynności LV
III	Istotnie zwiększone ryzyko zgonu matki i znaczny wzrost chorobowości	Ciężkie LVOTO, występowanie objawów lub zaburzeń rytmu serca, mimo optymalnej farmakoterapii, umiarkowane zaburzenia funkcji LV
IV	Krańcowo wysokie ryzyko zgonu matki lub ciężkiego pogorszenia stanu zdrowia, ciąża przeciwwskazana	Ciężkie zaburzenia funkcji LV, ciężkie objawowe LVOTO

HCM — kardiomiopatia przerostowa; LV — lewa komora; LVOTO — zwężenie drogi odpływu lewej komory; WHO — World Health Organization



## 11.5. POSTĘPOWANIE W CZASIE CIĄŻY I PORODU

Ciężarne w II klasie według WHO powinno się poddawać ocenie w każdym trymestrze, a ciężarne w III klasie według WHO co miesiąc lub co dwa miesiące w specjalistycznych ośrodkach przez wielodyscyplinarny zespół [427]. Należy zwrócić uwagę na występowanie objawów klinicznych, zwiększenie drogi odpływu LV, zaburzenia rytmu serca oraz czynność komór. Badanie echokardiograficzne należy wykonać w każdym trymestrze lub częściej, jeśli pojawią się nowe objawy.

Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego w ciąży i w trakcie karmienia piersią podsumowano w dodatkowej tabeli 6 [427]. Zalecając preparaty farmakologiczne, należy brać pod uwagę możliwy szkodliwy wpływ na płód. Jednak zarówno lekarz, jak i pacjentka powinni zdawać sobie sprawę, że zaprzestanie przyjmowania leku może poważnie zagrażać zdrowiu matki, a przez to również dziecka (np. leczenie poważnych komorowych zaburzeń rytmu serca i leczenie przeciwkrzepliwie w przypadku AF). **Ostatecznie powinien przeważać interes matki.**

Jeśli przed zjściem w ciążę stosowano  $\beta$ -adrenolityk, należy kontynuować terapię w czasie ciąży (aczkolwiek zaleca się ponowną ocenę wskazań do leczenia), gdyż działania niepożądane w postaci zahamowania wzrostu, bradykardia u noworodka oraz hipoglikemia zazwyczaj nie są zbyt nasilone i łatwo można sobie z nimi poradzić. W przypadku wystąpienia nowych objawów należy rozpocząć leczenie  $\beta$ -adrenolitykami [427, 434]. Najpowszechniej stosuje się metoprolol, nie zaleca się atenololu ze względu na powodowane zahamowanie wzrostu płodu. **W trakcie leczenia  $\beta$ -adrenolitykami zaleca się monitorowanie wzrostu płodu, a po porodzie stanu noworodka.**

Werapamil i diltazem zostały zaliczone przez FDA do klasy C, co oznacza, że potencjalne korzyści mogą uzasadniać ich zastosowanie w ciąży mimo potencjalnego ryzyka.

**Disopyramid może być stosowany jedynie, jeśli potencjalne korzyści przewyższają ryzyko, ponieważ powoduje skurcze macicy [438].**

Amiodaron można stosować jedynie w przypadku bezwzględnej konieczności, z uwagi na ryzyko zaburzeń funkcji tarczycy u płodu, zahamowanie wzrostu oraz niekorzystne działania na układ nerwowy [427, 439, 440].

W czasie ciąży można bezpiecznie wykonać DC źle tolerowanego AF. Ponieważ opisano kilka przypadków stanu zagrożenia płodu w następstwie DC, procedurę należy wykonywać w warunkach umożliwiających monitorowanie czynności serca płodu i wykonanie natychmiastowego cięcia cesarskiego [441]. U pacjentek z napadowym lub utrwalonym AF w pierwszym trymestrze ciąży oraz po 36. tygodniu ciąży należy stosować leczenie przeciwkrzepliwie w postaci heparyny drobnocząsteczkowej z monitorowaniem poziomu aktywności anty-Xa (maks. stężenie anty-Xa 0,8–1,2 j./ml w 4–6 godz. po podaniu dawki leku), a w drugim i trzecim

### Zalecenia dotyczące zagadnień związanych z ciążą u kobiet z kardiomiopatią przerostową

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
U wszystkich kobiet zaleca się ocenę ryzyka i edukację przed ciążą	I	C	[427, 428]
U wszystkich kobiet w wieku rozrodczym zaleca się edukację dotyczącą bezpiecznej i skutecznej antykoncepcji	I	C	[427, 429]
U wszystkich kobiet i mężczyzn przed poczęciem dziecka zaleca się udzielenie porad dotyczących ryzyka odziedziczenia choroby przez potomstwo	I	C	[427]
U kobiet stosujących $\beta$ -adrenolityk przed ciążą należy kontynuować leczenie (najlepiej metoprololem) w czasie ciąży	IIa	C	[427, 434]
U kobiet, u których w czasie ciąży pojawiają się objawy kliniczne zaleca się rozpoczęcie leczenia $\beta$ -adrenolitykiem (najlepiej metoprololem)	I	C	[427, 434]
W trakcie leczenia $\beta$ -adrenolitykiem zaleca się monitorowanie wzrostu płodu i stanu noworodka	I	C	[427, 434]
U większości pacjentek zaleca się w pierwszym rzędzie planowy (indukowany) poród siłami natury	I	C	[427]
U pacjentek z migotaniem przedsionków zaleca się leczenie przeciwkrzepliwie z zastosowaniem heparyny drobnocząsteczkowej lub antagonistów witaminy K w zależności od okresu ciąży <sup>d</sup>	I	C	[427]
W przypadku przetrwałego migotania przedsionków należy rozważyć przywrócenie rytmu zatokowego	IIa	C	[441]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

<sup>d</sup>Szczegóły w tekście

semestrze zaleca się OAC w dawkach terapeutycznych [427]. NOAC (np. dabigatran, riwaroksaban) są przeciwwskazane z powodu udowodnionych w badaniach na zwierzętach działaniach toksycznych oraz niewystarczających danych dotyczących stosowania u ludzi. W przypadku ustalenia

wskazań do leczenia stymulacją stałą lub wszczepienia ICD, należy implantować urządzenie w czasie ciąży posługując się, o ile to możliwe, monitorowaniem echokardiograficznym.

Pod koniec trzeciego trymestru ciąży wielodyscyplinarny zespół powinien opracować plan porodu. Preferuje się planowany poród siłami natury, aczkolwiek ciężarne z HCM bez objawów klinicznych i z niewielkim zaawansowaniem choroby mogą rodzić spontanicznie. Cięcia cesarskie wykonuje się głównie ze wskazań położniczych, jednak należy rozważyć taki sposób rozwiązania u pacjentek z ciężkim LVOTO, porodem przedwczesnym w trakcie leczenia przeciwrzepłiwego lub objawami ciężkiej niewydolności serca. Znieczulenie nadzwardówkowe lub podpajęczynówkowe korzystnie zmniejsza ból i stres, jednak należy zachować ostrożność ze względu na ryzyko rozszerzenia naczyń i spadku ciśnienia tętniczego, zwłaszcza przy obecności ciężkiego LVOTO. Należy unikać podawania znieczulenia w pojedynczym bolusie [427, 442]. W trakcie porodu u pacjentek z wysokim ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca, należy rozważyć monitorowanie częstotliwości i rodzaju rytmu serca [434]. Oksycytenę należy podawać w wolnym wlewie, aby uniknąć spadku ciśnienia tętniczego i tachykardii. Z uwagi na zwiększone ryzyko obrzęku płuc na skutek przeciążenia płynami, po porodzie należy pacjentkę obserwować przez następne 24–48 godzin [427]. Nie ma potrzeby wyłączenia ICD w trakcie porodu siłami natury.

## 12. Zagadnienia szczególne

### 12.1. ROZPOZNANIE KARDIOMIOPATII PRZEROSTOWEJ U SPORTOWCÓW

Fizjologiczna adaptacja serca do intensywnych regularnych wysiłków fizycznych wiąże się ze zmianami w zapisie EKG, które odzwierciedlają zwiększone napięcie nerwu błędnego, powiększenie wielkości jam serca oraz zwiększenie masy i grubości ściany LV [443]. Możliwość wiarygodnego rozróżnienia między HCM a fizjologicznymi zmianami związanymi z treningiem sportowym odgrywa istotną rolę, ze względu na implikacje związane z rozpoznaniem HCM dla sportowca, jego rodziny, jak również organizacji i stowarzyszeń sportowych. Opisano kilka cech klinicznych pozwalających rozróżnić przerost fizjologiczny od patologicznego [444, 445], ale w przypadku osób, u których występuje graniczny lub łagodny LVH problem może pozostać nierozwiązany [446]. Ze względu na brak uznanej metody referencyjnej rozpoznanie HCM u sportowców wymaga zintegrowanej oceny wielu parametrów, różniących się czułością i specyficznością. W dodatkowej tabeli 7 podsumowano czynniki, które pomagają w różnicowaniu między HCM a fizjologicznym LVH, spowodowanym przez trening fizyczny, które najlepiej udokumentowano na podstawie dostępnych publikacji [59, 445–460].

**Tabela 9.** Cechy kliniczne ułatwiające diagnostykę różnicową choroby nadciśnieniowej z zajęciem serca i kardiomiopatii przerostowej

Cechy kliniczne przemawiające za nadciśnieniem tętniczym
Prawidłowy zapis EKG lub izolowana wysoka amplituda zespołów QRS bez nieprawidłowości okresu repolaryzacji
Cofnięcie się cech LVH po 6–12-miesięcznej ścisłej kontroli skurczowego ciśnienia tętniczego (< 130 mm Hg) [466]
Cechy kliniczne przemawiające za kardiomiopatią
HCM w wywiadzie rodzinnym
Przerost RV
Późne wzmocnienie gadolinium w postaci punktów w RV lub zlokalizowane w segmentach o maksymalnej grubości LV w obrazie CMR
Maksymalna grubość LV $\geq 15$ mm (rasa biała); $\geq 20$ mm (rasa czarna)
Ciężka dysfunkcja rozkurczowa
Istotne zaburzenia repolaryzacji, zaburzenia przewodzenia lub załamki Q w 12-odprowadzeniowym EKG

EKG — elektrokardiogram; CMR — sercowy rezonans magnetyczny; HCM — kardiomiopatia przerostowa; LV — lewa komora; LVH — przerost lewej komory; RV — prawa komora

### 12.2. NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Diagnostyka różnicowa między przerostem spowodowanym nadciśnieniem tętniczym a HCM z towarzyszącym nadciśnieniem w praktyce klinicznej może stanowić wyzwanie. Cofnięcie się cech LVH na skutek leczenia nadciśnienia przemawia przeciwko rozpoznaniu HCM, aczkolwiek odwrotne stwierdzenie nie zawsze jest prawdziwe [461–466]. Cechy kliniczne sugerujące rozpoznanie HCM u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podsumowano w tabeli 9.

#### 12.2.1. Metody obrazowe

Zwiększona masa LV, oceniana w badaniu echokardiograficznym występuje u > 30% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [467]. Stopień LVH zależy od pochodzenia etnicznego, czynników neurohumoralnych oraz zmienności genetycznej [468–470]. Uogólniając, maksymalna grubość ściany LV jest większa u pacjentów z potwierdzoną HCM, aczkolwiek istnieje strefa nakładania między tymi dwiema chorobami [471–473]. U większości pacjentów z nadciśnieniowym LVH maksymalna grubość przegrody międzykomorowej nie przekracza 15 mm [474–477], ale u chorych rasy czarnej (szczególnie w przypadku współistnienia przewlekłej choroby nerek) maksymalna grubość przegrody międzykomorowej między 15–20 mm nie należy do rzadkości [478]. Zarówno u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jak i HCM opisywano LGE w środkowej części miokardium oraz epikardialnie, ale w przypadku HCM istnieje tendencja do gromadzenia się kontrastu magnetycznego w segmentach o największej grubości ściany oraz obserwuje się punkty wzmocnienia kontrastowego w obrębie RV [136]. Jakkolwiek zarówno

u chorych z nadciśnieniem tętniczym, jak i HCM stwierdza się poszerzenie LA, ciężka dysfunkcja rozkurczowa bardziej typowo występuje u chorych z HCM. W rozróżnieniu obydwu stanów może pomóc obrazowanie za pomocą monitorowania dopplerowskiego oraz analiza odkształcenia miokardium [479, 480]. Występowanie LVOTO nie stanowi kryterium diagnostycznego HCM, bowiem może być obserwowane również w przypadku nadciśnienia tętniczego [481, 482].

### 12.2.2. Elektrokardiogram

U 10–20% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i LVH w 12-odprowadzeniowym EKG spełnione są kryteria amplitudowe LVH, ale — przynajmniej wśród chorych rasy białej — znaczące zaburzenia repolaryzacji, zaburzenia przewodzenia oraz załamki Q nie występują często [68, 467, 483, 484]. Migotanie przedsionków, które dotyka około 1/3 pacjentów, podobnie często obserwuje się w obydwu schorzeniach. U około 30% chorych z nadciśnieniem tętniczym powikłanym LVH opisywano przedwczesne pobudzenia komorowe oraz epizody NSVT [485–487].

### 12.3. IZOLOWANY PRZEROST CZĘŚCI PODSTAWNEJ PRZEGRODY MIĘDZYKOMOROWEJ (PRZEGRODA SIGMOIDALNA) U OSÓB W PODESZŁYM WIEKU

U niektórych osób w podeszłym wieku występuje łagodny przerost podstawnej części przegrody międzykomorowej (czasami opisywany jak przegroda sigmoidalna lub wyrzuczenie przegrody) związane ze zwiększonym kątem między aortą a jamą LV. U wielu pacjentów w wywiadzie stwierdza się nadciśnienie tętnicze, a u niektórych można obserwować zwapnienia pierścienia zastawki mitralnej. Pojedyncze doniesienia pozwalają przypuszczać, że taki rodzaj przerostu charakteryzuje pacjentów z mniej prawdopodobnym podłożem genetycznym lub mutacjami genów białek sarkomeru [488]. **Co istotne, wskutek indukowanego LVOTO, u niektórych pacjentów z przerostem podstawnej części przegrody międzykomorowej w trakcie wysiłku występują objawy kliniczne, dlatego należy u nich wykonać fizjologiczną próbę prowokacyjną oraz echokardiograficzne badanie wysiłkowe w ten sam sposób, co u pacjentów z niewątpliwą HCM [489, 490].** Problem stanowi poradnictwo genetyczne u tych chorych, ale należy kierować się podobnymi implikacjami oraz obecnością objawów klinicznych u krewnych pacjenta.

### 12.4. ROZPOZNANIE I POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU WAD ZASTAWKOWYCH U PACJENTÓW Z KARDIOMIOPATIĄ PRZEROSTOWĄ

#### 12.4.1. Wady zastawki aortalnej

Jeśli pacjent nie relacjonuje występowania HCM w wywiadzie rodzinnym lub też nie postawiono rozpoznania HCM przed stwierdzeniem istotnej wady zastawki aortalnej, różni-

cowanie między, z jednej strony, zwężeniem zastawki aortalnej z zaawansowanym LVH, a HCM współistniejącej ze zmianami degeneracyjnymi zastawki aortalnej, z drugiej strony, może stanowić wyzwanie, szczególnie u osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym. Ogólnie rzecz biorąc, rodzaj i zaawansowanie przebudowy LV umiarkowanie koreluje z ciężkością zwężenia zastawki. U około 20–30% pacjentów występuje asymetryczne pogrubienie ściany LV, chociaż stopień przerostu zazwyczaj nie jest duży (grubość ściany  $\leq 15$  mm) [491, 492]. U niewielkiej grupy pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym, badanych za pomocą CMR, opisywano grubość ściany LV  $\geq 15$  mm [450]. Skurczowe przyleganie płata zastawki mitralnej do przegrody i LVOTO występują również u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, co utrudnia dokładny pomiar gradientu przez zastawkę. U pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej należy postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC [493]. U pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, u których nie wykazano dynamicznego zwężenia przed operacją, wykonywanie miektomii przegrody międzykomorowej budzi kontrowersje i nie jest zalecane jako rutynowe postępowanie [494].

U około 1/3 pacjentów z HCM obserwuje się łagodną niedomykalność aortalną, prawdopodobnie spowodowaną przez zwężenie podaortalne i przepływ o dużej prędkości w drodze odpływu LV [495, 496]. Umiarkowana do ciężkiej niedomykalność aortalna występuje dużo rzadziej i zazwyczaj wynika z pierwotnej choroby płatków zastawki aortalnej lub pierścienia aortalnego i infekcyjnego zapalenia wsierdzia [497], jeśli jest obecna u pacjentów z LVOTO, należy wykluczyć mechanizm zwężenia inny niż SAM, na przykład obecność membrany podaortalnej. Niedomykalność aortalna może także wystąpić jako wynik miektomii przegrody, szczególnie u dzieci i młodych dorosłych [498, 499]. Zaawansowanie AR należy szacować zgodnie z wytycznymi ESC, oceniając anatomie zastawki, wymiar pierścienia aortalnego i aorty wstępującej oraz wiele jakościowych, półilościowych i ilościowych parametrów [500]. Wielkość jamy LV nie stanowi wiarygodnego wyznacznika zaawansowania AR w przypadku HCM.

#### 12.4.2. Wady zastawki mitralnej

Nieprawidłowości zastawki mitralnej wtórne do LVOTO omówiono w punkcie 9.1.3. Ocena nieprawidłowości budowy zastawki mitralnej w przypadku obecności LVOTO, które samo w sobie powoduje niedomykalność zastawki, może stanowić problem. U pacjentów z HCM istnieją pewne ograniczenia zintegrowanego sposobu podejścia do oceny niedomykalności mitralnej według wytycznych ESC/*European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS) [493], ponieważ u chorych z HCM jama LV zazwyczaj jest mała, a standardowe metody ilościowych i półilościowych pomiarów za pomocą monitorowania dopplerowskiego nie były walidowane w przypadku LVOTO. Ogólnie, bardziej pomocna wydaje się jakościowa ocena anatomii zastawki mitralnej za pomocą monitorowania

**Tabela 10.** Ogólne zalecenia dotyczące stylu życia u pacjentów z kardiomiopatią przerostową

Zagadnienie	Ogólne zasady postępowania
Wysiłek fizyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z HCM powinni unikać wyczynowego uprawiania sportu, ale wskazany jest zdrowy tryb życia</li> <li>• Rekreacyjny wysiłek fizyczny powinien być dostosowany do objawów oraz ograniczony możliwością powikłań związanych z chorobą, w tym nagłego zgonu sercowego</li> </ul>
Dieta, alkohol i masa ciała	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy zachęcać pacjentów do utrzymywania odpowiedniej masy ciała</li> <li>• Obfite posiłki mogą wyzwać ból w klatce piersiowej, zwłaszcza u pacjentów z LVOTO. Doradza się spożywanie częściej, mniejszych posiłków</li> <li>• Należy unikać odwodnienia i nadużywania alkoholu, zwłaszcza u chorych z LVOTO</li> <li>• Zaparcia, często występujące jako działanie niepożądane leczenia werapamillem/dizopiramidem można zwalczać za pomocą diety, a w razie konieczności środków przeczyszczających</li> </ul>
Palenie tytoniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie ma danych dotyczących wpływu palenia na HCM, ale należy poinformować pacjenta o ogólnym ryzyku związanym z paleniem tytoniu, a w razie potrzeby o metodach porzucenia nałogu</li> </ul>
Aktywność seksualna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy umożliwić pacjentowi przedyskutowanie swoich obaw związanych z aktywnością seksualną. Po postawieniu rozpoznania często występują lęk oraz depresja i niektórzy pacjenci mogą mieć poczucie winy lub lęku związane z genetycznie uwarunkowaną chorobą i możliwością jej odziedziczenia przez potomstwo</li> <li>• Należy poinformować pacjentów o możliwym wpływie leczenia na ich sprawność seksualną</li> <li>• Ogólnie, pacjenci, szczególnie z LVOTO, powinni unikać stosowania inhibitorów PDE<sub>5</sub></li> </ul>
Leki	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy poinformować pacjentów o stosowanych lekach, w tym o potencjalnych działaniach niepożądanych oraz interakcjach stosowanych leków, preparatów dostępnych bez recepty oraz innych suplementów</li> <li>• Jeśli to możliwe, należy unikać stosowania leków rozszerzających naczynia obwodowe, szczególnie u chorych z LVOTO</li> </ul>
Szczepienia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przy braku przeciwwskazań, należy doradzać pacjentom z objawami niewydolności serca coroczne szczepienie przeciwko grypie</li> </ul>
Prowadzenie pojazdów	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Większość pacjentów może otrzymać prawo jazdy i kontynuować prowadzenie pojazdów osobowych do czasu wystąpienia uniemożliwiających to objawów</li> <li>• Decyzje dotyczące prawa jazdy umożliwiającego przewóz towarów lub ludzi zależą od lokalnych przepisów prawnych</li> <li>• Szczegółowe informacje dotyczące prowadzenia pojazdów po wszczęciu ICD można znaleźć w lokalnych przepisach prawnych oraz wytycznych EHRA [504]</li> </ul>
Praca zawodowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Większość pacjentów z HCM może kontynuować swoją dotychczasową pracę. Zagadnienia dotyczące ciężkiej pracy fizycznej, która wymaga wyczerpanego wysiłku należy przedyskutować z odpowiednim specjalistą</li> <li>• W przypadku niektórych zawodów, takich jak piloci oraz służby ratownicze czy wojskowe istnieją ścisłe wymogi dotyczące rekrutacji</li> <li>• Społeczne i finansowe zagadnienia związane z rozpoznaniem HCM należy przedyskutować z krewnymi przed rozpoczęciem klinicznych lub genetycznych badań przesiewowych</li> </ul>
Wypoczynek i ubezpieczenia podróże	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Większość pacjentów, u których nie występują objawy kliniczne lub są one łagodne może bezpiecznie podróżować samolotem. Dalszych porad można poszukiwać w publikacji „Możliwość podróży samolotem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego” [505]</li> <li>• Towarzystwa ubezpieczeniowe mogą zwiększyć kwotę ubezpieczenia podróże. W niektórych państwach organizacje wspierające pacjenta mogą dostarczyć bardziej szczegółowych informacji dotyczących uzyskania korzystnego ubezpieczenia</li> </ul>
Ubezpieczenie na życie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozpoznanie HCM skutkuje powstaniem trudności w uzyskaniu ubezpieczenia na życie i kredytów hipotecznych. W chwili rozpoznania należy dostarczyć pacjentowi informacji dotyczących zasad obowiązujących w danym kraju</li> </ul>
Ciąża i poród	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Patrz punkt 11</i></li> </ul>
Edukacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nauczyciele i inni opiekunowie powinni być pisemnie poinformowani jak opiekować się dzieckiem z HCM</li> <li>• Jeśli nie występują objawy i czynniki ryzyka, należy pozwolić dziecku wykonywać niewielką do umiarkowanej aerobową aktywność fizyczną zgodnie z zaleceniami kardiologa</li> <li>• Należy dostarczyć odpowiedniej pomocy dziecku z trudnościami w nauce lub innymi specyficznymi potrzebami</li> </ul>

ICD — wszczepialny kardiowerter–defibrylator; EHRA — *European Heart Rhythm Association*; HCM — kardiomiopatia przerostowa; LVOTO — zwężenie drogi odpływu lewej komory; PDE<sub>5</sub> — fosfodiesteraza typu 5

doplerowskiego fali ciągłej oraz kolorowego monitorowania doplerowskiego, w połączeniu z pomiarem wielkości LA i oszacowaniem ciśnienia w tętnicy płucnej. W wybranych przypadkach podczas oceny mechanizmu i zaawansowania niedomykalności zastawki mitralnej może pomóc TEE.

#### 12.4.3. Zapobieganie zapaleniu wsierdzia

Zagrożenie wystąpieniem infekcyjnego zapalenia wsierdzia u pacjentów z HCM, w rzeczywistości ogranicza się do chorych ze zwężeniem drogi odpływu LV, szczególnie tych z poszerzeniem LA [501]. Częstość występowania zapalenia wsierdzia, oceniana w dużej grupie pacjentów z LVOTO, wyniosła 3,8/1000 pacjentolat, a prawdopodobieństwo zapalenia wsierdzia w ciągu 10-letniej obserwacji oszacowano na 4,3% [501]. Uszkodzenia najczęściej dotyczą wsierdzia przedniego płątka zastawki mitralnej i przylegającej części proksymalnej przegrody międzykomorowej [497, 502]. Podobnie jak u chorych z wadami zastawkowymi, u pacjentów z gradientem w drodze odpływu LV zaleca się dbanie o prawidłową higienę jamy ustnej, natomiast nie zaleca się rutynowej profilaktyki antybiotykowej [503]. Profilaktykę antybiotykową należy rozważyć przed procedurami wysokiego ryzyka u pacjentów z protezami zastawkowymi lub sztucznymi materiałami użytymi do naprawy zastawek, zapaleniem wsierdzia w wywiadzie lub wrodzoną wadą serca zgodnie z wytycznymi ESC/EACTS dotyczącymi postępowania w wadach zastawkowych serca [493, 503].

## 13. Życie z kardiomiopatią — porady dla pacjentów

Większość pacjentów z HCM może prowadzić normalny tryb życia, chociaż niewielka grupa chorych z istotnymi objawami klinicznym obciążona jest ryzykiem powikłań związanych z chorobą. Niezależnie od zaawansowania choroby pacjenci powinni otrzymać niezbędne wsparcie oraz szczegółowe porady dotyczące postępowania i informacje pozwalające na zrozumienie swojej choroby od lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej oraz innych pracowników opieki zdrowotnej. W tabeli 10 podsumowano niektóre ważne problemy, które należy przedyskutować z pacjentem, jego krewnymi i opiekunami. Jeśli to konieczne (np. w przypadku planowanej ciąży) pacjentów należy skierować do ośrodków specjalistycznych.

## 14. Dodatek

**Narodowe towarzystwa kardiologiczne wchodzące w skład ESC, które były aktywnie zaangażowane w proces recenzowania „Wytycznych ESC dotyczących rozpoznawania i postępowania w kardiomiopatii przerostowej w 2014 roku”:**

**Austria:** *Austrian Society of Cardiology*, Matthias Frick; **Azerbejdżan:** *Azerbaijan Society of Cardiology*, Farid Aliyev; **Białoruś:** *Belorussian Scientific Society of Cardiologists*, Svetlana Komissarova; **Belgia:** *Belgian Society of Cardiology*, Georges Mairesse; **Bośnia i Hercegowina:** *Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina*, Elnur Smajić; **Bulgaria:** *Bulgarian Society of Cardiology*, Vasil Velchev; **Cypr:** *Cyprus Society of Cardiology*, Loizos Antoniadis; **Dania:** *Danish Society of Cardiology*, Henning Bundgaard; **Finlandia:** *Finnish Cardiac Society*, Tiina Heliö; **Francja:** *French Society of Cardiology*, Antoine Leenhardt; **Grecja:** *Hellenic Cardiological Society*, George Efthymiadis; **Hiszpania:** *Spanish Society of Cardiology*, Pablo Garcia Pavía; **Holandia:** *Netherlands Society of Cardiology*, Michelle Michels; **Islandia:** *Icelandic Society of Cardiology*, Gunnar Thor Gunnarsson; **Izrael:** *Israel Heart Society*, Shemy Carasso; **Kirgistan:** *Kyrgyz Society of Cardiology*, Alina Kerimkulova; **Liban:** *Lebanese Society of Cardiology*, Hady Skouri; **Libia:** *Libyan Cardiac Society*, Ghada Eldirsi; **Litwa:** *Lithuanian Society of Cardiology*, Ausra Kavoliuniene; **Łotwa:** *Latvian Society of Cardiology*, Ginta Kamzola; **Macedonia (FYROM):** *Macedonian FYR Society of Cardiology*, Elizabeta Srbinska; **Malta:** *Maltese Cardiac Society*, Tiziana Felice; **Niemcy:** *German Cardiac Society*, Hugo A. Katus; **Norwegia:** *Norwegian Society of Cardiology*, Kristina Hermann Haugaa; **Polska:** *Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (Polish Cardiac Society)*, Radosław Lenarczyk; **Portugalia:** *Portuguese Society of Cardiology*, Dulce Brito; **Republika Czeska:** *Czech Society of Cardiology*, Ales Linhart; **Rosja:** *Russian Society of Cardiology*, Leo Bokheria; **Rumunia:** *Romanian Society of Cardiology*, Eduard Apetrei; **Serbia:** *Cardiology Society of Serbia*, Dragan Lovic; **Słowacja:** *Slovak Society of Cardiology*, Robert Hatala; **Szwecja:** *Swedish Society of Cardiology*, Maria Eriksson; **Szwajcaria:** *Swiss Society of Cardiology*, Stéphane Noble; **Turcja:** *Turkish Society of Cardiology*, Murat Özdemir; **Ukraina:** *Ukrainian Association of Cardiology*, Elena Nesukay; **Węgry:** *Hungarian Society of Cardiology*, Róbert Sepp; **Wielka Brytania:** *British Cardiovascular Society*, Neha Sekhri.

## 15. Dodatek internetowy

**Dodatkowa Tabela 1.** Podsumowanie badań przedstawiających chorobowość i częstość występowania kardiomiopatii przerostowej

Pierwszy autor (rok publikacji)	Sposób przeprowadzenia badania	Chorobowość (%) lub częstość występowania/100 000	Średni wiek w chwili rozpoznania (lata)	Mężczyźni (%)
Hada i wsp. (1987) [3]	Echokardiografia po badaniach przesiewowych/ocenie klinicznej	0,17%	47	91%
Codd i wsp. (1989) [4]	Badanie rejestrowe	0,02%	59	60%
Maron i wsp. (1995) [5]	Echokardiograficzne populacyjne badanie przesiewowe	0,17%	30	71%
Corrado i wsp. (1998) [6]	Echokardiografia po badaniach przesiewowych/ocenie klinicznej	0,07%	20	91%
Maron i wsp. (1999) [7]	Echokardiografia po badaniach przesiewowych/ocenie klinicznej	0,19% <sup>a</sup>	57 <sup>a</sup>	51% <sup>a</sup>
Nistri i wsp. (2003) [8]	Echokardiografia po badaniach przesiewowych/ocenie klinicznej	0,05%	19	Badano tylko mężczyzn
Zou i wsp. (2004) [9]	Echokardiograficzne populacyjne badanie przesiewowe	0,16%	52	69%
Maron i wsp. (2004) [10]	Echokardiograficzne populacyjne badanie przesiewowe	0,23%	64	50%
Maro i wsp. (2006) [11]	Echokardiografia po badaniach przesiewowych/ocenie klinicznej	0,19%	55	68%
Ng i wsp. (2011) [12]	Echokardiografia po badaniach przesiewowych/ocenie klinicznej	0,005%	19,5	Badano tylko mężczyzn
Lipshultz i wsp. (2003) [13]	Badanie rejestrowe	0,47/100 000	5,9	BD
Nugent i wsp. (2005) [14]	Badanie rejestrowe	0,32/100 000	0,47	69

BD — brak danych

<sup>a</sup>Odnosi się tylko do rozpoznania *de novo*

**Dodatkowa Tabela 2.** Główne geny związane z rodzinną kardiomiopatią przerostową (na podstawie internetowej bazy OMIM seria fenotypów 192600) [21]

Białko	Gen	Lokalizacja	Gen MIM	Częstość
Miozyna-7 (łańcuch ciężki $\beta$ -miozyny)	MYH7	14q11.2	160760	10–20%
Sercowe białko C wiążące miozynę	MYBPC3	11p11.2	600958	15–30%
Sercowa troponina T	TNNT2	1q32.1	191045	3–5%
Sercowa troponina I	TNNI3	19q13.42	191044	< 5%
Łańcuch alfa-1 tropomiozyny	TPM1	15q22.2	191010	< 5%
Izoforma komorowa/sercowa lekkiego łańcucha regulatorowego miozyny 2	MYL2	12q24.11	160781	
Łańcuch lekki miozyny 3	MYL3	3p21.31	160790	1%
Sercowa aktyna alfa 1	ACTC1	15q14	102540	
Białko 3 bogate w glicynę, mięśniowe białko LIM	CSRP3	11p15.1	600824	
Tityna	TTN	2q31.2	188840	< 5%
Sercowy fosfolamban	PLN	6q22.31	172405	
Podjednostka gamma-2 kinazy białkowej aktywowanej 5'-AMP	PRKAG2	7q36.1	602743	1%
Alfa galaktozydaza A (choroba Andersona Fabry'ego)	GLA	Xq22.1	300644	1–3%
Białko 2 związane z błoną lizosomalną (choroba Danona)	LAMP2	Xq24	309060	0,7–2,7%

**Dodatkowa Tabela 3.** Inne zaburzenia genetyczne nie dotyczące białek sarkomeru oraz zespoły, w których występuje kardiomiopatia przerostowa [21]

Choroba	Gen	Sposób dziedziczenia	Cechy kliniczne
<b>Zaburzenia metabolizmu węglowodanów</b>			
Zaburzenia spichrzania glikogenu			
Typ II (choroba Pompego)	GAA	AR	Hipotonia, brak prawidłowego rozwoju i wzrostu
Typ III (choroba Coriego lub Forbesa)	AGL	AR	Hipoglikemia, brak prawidłowego rozwoju i wzrostu, hepatomegalia
Typ IX (niedobór kinazy fosforylazy sercowej)	PHKA1	AR, związany z chromosomem X	Hepatomegalia, opóźnienie wzrostu
Wrodzone zaburzenia glikozylacji typu Ia	PMM2	AR	Opóźnienie neurorozwojowe
<b>Zaburzenia metabolizmu aminokwasów</b>			
Tyrozynemia typu I	FAH	AR	Brak prawidłowego rozwoju i wzrostu
Niedobór dehydrogenazy dihydroliponowej	DLD	AR	Choroba moczu o zapachu syropu klonowego
<b>Zaburzenia metabolizmu kwasów tłuszczowych</b>			
Niedobór dehydrogenazy bardzo długich łańcuchów acylo-CoA (VLACAD)	ACADVL	AR	Zmęczenie, osłabienie mięśni, hepatomegalia, kryza metaboliczna
Niedobór dehydrogenazy malonylo-CoA	MLYCD	AR	Hipotonia, opóźnienie rozwojowe, hipoglikemia
Ogólnoustrojowy pierwotny niedobór karnityny	SLC22A5	AR	Różne — zaburzenia metaboliczne lub objawy ze strony serca
<b>Lizosomalne choroby spichrzeniowe</b>			
Mukolipidozy typu II alfa/beta	GNPTAB	AR	Niski wzrost, nieprawidłowości szkieletu
Mukopolisacharydoza typu VII (zespół Sly'ego)	GUSB	AR	Makrocefalia, hepatosplenomegalia
Gangliozydoza typu I	GLB1	AR	HCM lub DCM
<b>Zaburzenia mitochondrialne</b>			
Niedobory kompleksów I, II, III, IV i V	mtDNA Różne	Matczyny AR	Różne
Niedobór ACAD9 (kompleks I)	ACAD9	AR	
Niedobór syntazy ATP (kompleks V)	ATPAF2, TMEM70	AR	Hipotonia, kardiomiopatia przerostowa, kwasica mleczanowa, wysokie stężenie amoniaku we krwi i kwasica 3-metyloglutationowa
Niedobór oksydazy cytochromu C (kompleks IV)	COX6B1	AR	
Złożone zaburzenia fosforylacji oksydacyjnej (typu 3, 5, 8, 9 i 10)	MTO1, AARS2, TSFM, MRPS22, MRPL3, GFM1	AR	Śmiertelna postać HCM niemowląt
Zespół Kearnsa-Sayre'a	TMEM70		Przewlekłe postępujące porażenie mięśni gałkoro- chowych oka, obustronne zwyrodnienie barwnikowe siatkówki oraz zaburzenia przewodzenia w sercu
Wrodzona neuropatia nerwu wzrokowego Lebera	mtDNA	Matczyny	Nagła utrata widzenia centralnego
Zespół Leigha (niedobór kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej)	mtDNA SURF1 PDHA1	Matczyny AR Związany z chro- mosomem X	Zaburzenia chodu

→

**Dodatkowa Tabela 3. cd.** Inne zaburzenia genetyczne niedotyczące białek sarkomeru oraz zespoły, w których występuje kardiomiopatia przerostowa [21]

Choroba	Gen	Sposób dziedziczenia	Cechy kliniczne
Ataksja Friedreicha	FXN	AR	Najczęściej występująca wrodzona postać ataksji, często rozpoznawana do 25. rż., główną przyczyną zgonów jest niewydolność serca. Szacowana częstość nosicielstwa 1/100. Spowodowana przez mutację lub zwiększoną liczbę powtórzeń trójnukleotydów (GAA)
Zespół Sengersa	AGK	AR	Wrodzona zaćma, miopatia mięśni szkieletowych, kwasica mleczanowa
Niedobór dehydrogenazy pirogronianowej syntazy kwasu liponowego	LIAS	AR	Encefalopatia noworodków, kwasica mleczanowa
Pierwotny niedobór koenzymu Q10	COQ2	AR	Encefalopatia, miopatia
<b>Zespoły sercowo-skinne lub nieprawidłowości RAS</b>			
Zespół LEOPARD	PTPN11 RAF1	AD	Plamy soczewicowate, nieprawidłowości EKG, hiperteloryzm oczny, zwężenie zastawki pnia płucnego, nieprawidłowości męskich narządów płciowych, opóźnienie rozwoju oraz głuchota
Zespół Noonan	PTPN11, RAF1, SOS1, KRAS, NRAS, BRAF	AD	Zwężenie zastawki pnia płucnego, ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej, niski wzrost, trudności w nauce, lejkowata klatka piersiowa, zaburzenia krzepnięcia krwi, fałd skórny szyi, płaski nos
Zespół Costello	HRAS	AD	Nadmierny wzrost płodu, opóźnienie wzrostu po urodzeniu, dysmorficzna twarz, wiotka skóra, opóźnienie rozwoju
Zespół sercowo-twarzowo-skinny	KRAS, BRAF, MEK1, MEK2	AD	Nakładanie się cech zespołów Costello i Noonan
Nerwiakowłókniakowatość typ I	NF1	AD	Nerwiakowłókniaki, plamy koloru kawy z mlekiem, wysokie ciśnienie tętnicze
<b>Zespoły lipodystroficzne</b>			
Wrodzona uogólniona lipodystrofia			
Typ 1 (zespół Berardinelliego-Seipa)	AGPAT2	AR	Zanik tkanki tłuszczowej, hepatomegalia, cechy akromegalii, oporność na insulinę, przerost mięśni szkieletowych
Typ 2 (zespół Seipa)	BSCL2	AR	
<b>Zespoły nerwowo-mięśniowe</b>			
Miopatia miofibrylarna typu 2	CRYAB	AD	Wczesna zaćma
Miopatia miofibrylarna typu 1	DES	AD/AR	HCM, DCM lub RCM. Osłabienie mięśni początkowo dystalnych, potem proksymalnych. Początek w 2. lub 3. dekadzie życia
Miopatia z atrofią mięśni posturalnych, dziedziczona z chromosomem X lub dystrofia mięśniowa 6 Emery'ego Dreifussa	FHL1	Recesywny, związany z chromosomem X	Postępująca dystrofia mięśniowa rozpoczynająca się w dorosłym życiu. We wczesnych stadiach choroby może występować przerost mięśni
Miopatia nitkowata 3	ACTA1	AD	Miopatia mięśni szkieletowych z objawami występującymi w różnym wieku i z różnym nasileniem. Także DCM
<b>Skrobiawica</b>			
Skrobiawica zależna od transtyretyny	TTR	AD	Zajęcie różnych narządów w zależności od mutacji TTR oraz regionu geograficznego

AD — autosomalny dominujący; AR — autosomalny recesywny; CK — kinaza kreatynowa; DCM — kardiomiopatia rozstrzeniowa; EKG — elektrokardiogram; HCM — kardiomiopatia przerostowa; RCM — kardiomiopatia restrykcyjna; WPW — zespół Wolffa-Parkinsona-White'a



**Dodatkowa Tabela 4.** Znaczenie prognostyczne opóźnionego wzmocnienia kontrastowego w obrazie sercowo-naczyniowego rezonansu magnetycznego u pacjentów z kardiomiopatią przerostową

Badanie	Populacja	Metoda ilościowa oceny LGE	Punkty końcowe (średni czas obserwacji)	Inne oceniane klasyczne czynniki ryzyka	Wnioski	Komentarz
Prinz i wsp. (2013) [138]	<ul style="list-style-type: none"> <li>n = 87</li> <li>średni wiek</li> <li>występowanie LGE</li> <li>profil ryzyka</li> </ul>	Półilościowa ocena wizualna	1. VF/utwalony VT (3,5 r. po CMR)	<ol style="list-style-type: none"> <li>Zatrzymanie krążenia</li> <li>VT</li> <li>MWT <math>\geq</math> 30 mm</li> <li>Omdlenie</li> <li>Nieprawidłowa odpowiedź BP na wysiłek</li> <li>LVOTO w spoczynku</li> </ol>	U pacjentów wysokiego ryzyka SCD, zaawansowane LGE wiąże się z incydentami arytmicznymi	MVA w celu oceny niezależnej korelacji LGE ze złośliwymi zaburzeniami rytmu serca
Bruder i wsp. (2010) [139]	<ul style="list-style-type: none"> <li>n = 243</li> <li>58 lat</li> <li>67%</li> <li>Niskie ryzyko<sup>b</sup>/kohorta bezobjawowych pacjentów z obrazem echokardiograficznym HCM zgłaszająca się do oceny w Essen i Stuttgart</li> </ul>	Automatyczne zliczanie pikseli $> 2$ SD od poziomu zerowego	<ol style="list-style-type: none"> <li>Śmiertelność całkowita</li> <li>Każdy zgon z przyczyn sercowych</li> <li>Tylko SCD (3 lata po CMR)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Zatrzymanie krążenia</li> <li>VT</li> <li>MWT <math>\geq</math> 30 mm</li> <li>SCD w wywiadzie rodzinnym</li> <li>Omdlenie</li> <li>Gradient w LVOTO w spoczynku <math>&gt;</math> 30 mm Hg</li> </ol>	LGE jest niezależnym predyktorem śmiertelności całkowitej	Mniejsza moc statystyczna MVA dla LGE i SCD MVA przeprowadzono tylko dla niezależnego związku LGE i śmiertelności z przyczyn sercowych
O'Hanlon i wsp. (2010) [140]	<ul style="list-style-type: none"> <li>n = 217</li> <li>52 lata</li> <li>63%</li> <li>Pośrednie ryzyko/kohorta pacjentów skierowanych na CMR do <i>Royal Brompton Hospital</i></li> </ul>	Automatyczna ocena ilościowa FMWH	Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: <ol style="list-style-type: none"> <li>Zgon z przyczyn CV/nieplanowana hospitalizacja z przyczyn CV/VT lub VF; wyładowanie ICD</li> </ol> Drugorzędowe złożone punkty końcowe: <ol style="list-style-type: none"> <li>HF</li> <li>Zaburzenia rytmu (3,1 r. po CMR)</li> </ol>	Jak wyżej	LGE jest niezależnym predyktorem poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, hospitalizacji i niewydolności serca, ale nie zaburzeń rytmu	Predykcyjna wartość LGE dla oceny zgonów z przyczyn CV poniżej istotności statystycznej Duża część różnic w 1-rzędowych punktach końcowych między LGE $\pm$ wynikała z różnic charakterystyki chorych przyjętych z powodu HF (przebiegów)

**Dodatkowa Tabela 4. cd.** Znaczenie prognostyczne opóźnionego wzmocnienia kontrastowego w obrazie sercowo-naczyniowego rezonansu magnetycznego u pacjentów z kardiomiopatią przerostową

Badanie	Populacja	Metoda ilościowa oceny LGE	Punkty końcowe (średni czas obserwacji)	Inne oceniane klasyczne czynniki ryzyka	Wnioski	Komentarz
Rubinstein i wsp. (2010) [141]	<ul style="list-style-type: none"> <li>n = 424</li> <li>średni wiek</li> <li>występowanie LGE</li> <li>profil ryzyka</li> </ul>	Ręczne za-znaczenie	1. SCD lub wszczępienie ICD (3,6 r. po CMR)	1. NSVT 2. MWT $\geq$ 30 mm 3. SCD w wywiadzie rodzinnym 4. Omdlenie	LGE wiąże się z wystąpieniem SCD/wyładowania ICD	Nie udało się przeprowadzić MVA dla związku LGE i punktów końcowych z uwagi na niski odsetek zdarzeń (zamiast MVA przeprowadzono seryjną analizę wariacji)
Adabag i wsp. (2008) [142]	<ul style="list-style-type: none"> <li>n = 177</li> <li>41 lat</li> <li>41%</li> <li>Pacjenci z HCM badani w <i>Minneapolis Heart Institute Foundation</i> oraz <i>Tufts Medical Centre</i> (niepełne dane dotyczące klasycznych RF, nie można określić profilu ryzyka uczestników badania)</li> </ul>	Automatyczne zliczanie pikseli $\geq$ 6 SD średniej miokardium	1. NSVT	1. MWT $\geq$ 30 mm 2. Omdlenie 3. Spoczynkowy gradient w LVOTO $>$ 30 mm Hg	LGE stanowi niezależny predyktor NSVT ( $>$ 7-krotny wzrost ryzyka)	Przeprowadzono MVA
Maron i wsp. (2008) [143]	<ul style="list-style-type: none"> <li>n = 202</li> <li>42 lata</li> <li>55%</li> <li>Pacjenci z HCM badani w <i>Tufts Medical Centre</i> oraz <i>Minneapolis Heart Institute Foundation</i> (niepełne dane dotyczące klasycznych RF, nie można określić profilu ryzyka uczestników badania)</li> </ul>	Automatyczne zliczanie pikseli $\geq$ 6 SD średniej miokardium	1. Złożony punkt końcowy SCD, wyładowanie ICD + NYHA $\geq$ I (1,8 r. po CMR)	1. MWT $\geq$ 30 mm 2. Spoczynkowy gradient w LVOTO $>$ 30 mm Hg	Brak istotnego związku LGE z niekorzystnym rokowaniem	Nie przeprowadzono MVA wskutek niskiej częstości zdarzeń wynikających z krótkiego okresu obserwacji

BP — ciśnienie tętnicze; CMR — sercowo-naczyniowy rezonans magnetyczny; CV — sercowo-naczyniowy; FWHM — szerokość w polowie maksimum; HCM — kardiomiopatia przerostowa; HF — niewydolność serca; ICD — wszczępienny kardiowerter-defibrylator; LGE — późne wzmocnienie gadolinium; LVOTO — zwężenie odpływu lewej komory; MVA — analiza wielu zmiennych; MWT — maksymalna grubość ściany; NSVT — niestabilny częstoskurcz komorowy; NYHA — klasa funkcjonalna *New York Heart Association*; PI — pierwszy badacz; RF — czynnik ryzyka; SD — odchylenie standardowe; SCD — nagły zgon sercowy; VF — migotanie komór; VT — częstoskurcz komorowy; \*Wysokie ryzyko na skutek obecności  $\geq$  2 RF (lub szczególnie obciążającego wywiadu rodzinnego); <sup>b</sup>Niskie ryzyko w przypadku  $>$  75% pacjentów, u których nie rozpoznano klinicznych czynników ryzyka SCD; 1 RF u 43 pacjentów (19,5%); 2 RF u 7 pacjentów; 3 RF u 3 pacjentów; <sup>c</sup>Średnie ryzyko, gdyż u 31,8% badanych stwierdzono 1 RF, a u 15,2%  $\geq$  2 RF

**Dodatkowa Tabela 5.** Model ryzyka HCM Risk-SCD: zmienne predykcyjne dla nagłego zgonu sercowego

Predyktor/zmienna	Sposób kodowania
Wiek w chwili oceny	Ciągły [lata]
Wywiad rodzinny SCD co najmniej jednego krewnego pierwszego stopnia w wieku poniżej 40 lat lub SCD u przynajmniej jednego krewnego pierwszego stopnia z rozpoznaniem HCM (przyżyciowo lub po zgonie)	Dwójkowy (tak — 1; nie — 0)
<b>Maksymalna grubość ściany:</b> największa grubość ściany przednio-przegrodowej, tylnoprzegrodowej, ściany bocznej i ściany tylnej LV, mierzone na poziomie zastawki mitralnej, mięśni brodawkowatych i koniuszka w płaszczyźnie osi przymostkowej krótkiej w badaniu echokardiograficznym 2D	Ciągły [mm]
Wymiar lewego przedsionka oceniany echokardiograficznie metodą M-mode lub 2D w płaszczyźnie osi przymostkowej długiej	Ciągły [mm]
Maksymalny gradient w drodze odpływu LV oceniany w spoczynku i po próbie Valsalvy (niezależnie od leczenia farmakologicznego) z zastosowaniem metody obrazowania dopplerowskiego fali ciągłej i pulsacyjnej z projekcji koniuszkowej trój- i pięciojamowej. Szczytowy gradient w drodze odpływu był określany z zastosowaniem zmodyfikowanego równania Bernoulliego: Gradient = $4V^2$ , gdzie V oznacza szczytową prędkość przepływu aortalnego	Ciągły [mm Hg]
NSVT: $\geq 3$ kolejne pobudzenia komorowe o częstotliwości $\geq 120$ /min, trwające $< 30$ s w monitorowaniu EKG metodą Holtera (minimalny czas rejestracji 24 godz.) przed lub w trakcie oceny	Dwójkowy (tak — 1; nie — 0)
Niewyjaśnione omdlenie przed lub w trakcie oceny	Dwójkowy (tak — 1; nie — 0)

**Dodatkowa Tabela 6.** Farmakoterapia w czasie ciąży i karmienia piersią [427]

Lek	Kategoria FDA	Przechodzenie przez łożysko	Przenikanie do pokarmu matki	Karmienie piersią	Szczegóły
<b>Leki przeciwplatekcyjne i przeciwkrzepliwe</b>					
abciximab	C	Nieznane	Nieznane	Niezalecane	Brak badań u ludzi. Zastosowanie wyłącznie przy bezwzględnych wskazaniach
acenokumarol, fenpropakumon, warfaryna	X/D	Tak	Minimalne	Bez zmian czasu krzepnięcia u dziecka, bez działań niepożądanych	Embriopatia (w pierwszym trymestrze) Krwawienia wewnątrzczaszkowe w czasie ciąży. W pierwszym trymestrze leki przeciwwskazane (z wyjątkiem zastawki mechanicznej). Przeciwwskazany poród drogami natury
kwas acetylosalicylowy	B	Tak	Tak (mała dawka)	Bez działań niepożądanych (mała dawka)	Bezpieczna dawka do 100 mg/d. Nie należy stosować $> 100$ mg w trzecim trymestrze, ryzyko zamknięcia przewodu tętniczego, hamowanie czynności skurczowej macicy
klopidogrel	B	Nieznane	Nieznane	Niezalecane	W badaniach na zwierzętach nie wykazano toksycznego działania u płodów, brak danych u ludzi. Nie stosować
dabigatran	C	Prawdopodobne	Nieznane	Niezalecane	U zwierząt działanie toksyczne przy dużych dawkach leku u matki, u ludzi nieznane
fondaparinux	B	Prawdopodobnie nie	Prawdopodobnie w małej dawce	Ograniczone dane; najlepiej nie stosować w czasie karmienia piersią	Badania na zwierzętach: bez szkodliwego wpływu. Ograniczone dane u ludzi
heparyny drobnocząsteczkowe	B	Nie	Nie	Bez działań niepożądanych	Długotrwałe stosowanie u matki powoduje osteoporozę (rzadko), małopłytkowość (rzadziej niż przy heparynie niefrakcjonowanej)
riwaroksaban	C	Tak	Tak (u zwierząt)	Niezalecane	Embriopatia u zwierząt, brak danych u ludzi
heparyna niefrakcjonowana	B	Nie	Nie	Bez działań niepożądanych	Przy długotrwałym stosowaniu osteoporoza, małopłytkowość

Dodatkowa Tabela 6. cd. Farmakoterapia w czasie ciąży i karmienia piersią [427]

Lek	Kategoria FDA	Przechodzenie przez łożysko	Przenikanie do pokarmu matki	Karmienie piersią	Szczegóły
<b>Leki antyarytmiczne</b>					
adenozyna	C	Nie	Nieznane	Nie zaleca się ze względu na ograniczone dane	Prawdopodobnie bez toksycznego wpływu na płód, ale zastosowanie wyłącznie ze ścisłych wskazań z uwagi na ograniczone dane u ludzi
amiodaron	D	Tak	Tak	Duże dawki w pokarmie, nie zaleca się	Toksyczny wpływ na płód: niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zahamowanie wzrostu, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, bradykardia, nieprawidłowości budowy serca. Stosowanie wyłącznie ze ścisłych wskazań w przypadku opornych poważnych zaburzeń rytmu serca
flekainid	C	Tak	Tak	Mała dawka w pokarmie, możliwe karmienie piersią	Ograniczone doświadczenia w stosowaniu u ludzi. Można stosować w leczeniu częstoskurczu u płodu. Opisywano toksyczne działanie u zwierząt: zastosowanie ze ścisłych wskazań
disopyramid	C	Tak	Tak	Możliwe karmienie piersią, nie opisywano działań niepożądanych	Nie stwierdzono teratogenności. W opisach przypadków i niewielkich grup ciężarnych podawano występowanie skurczów macicy. Stosowanie tylko w przypadku, gdy korzyści w oczywisty sposób przewyższają ryzyko
lidokaina	B	Tak	Tak	Mała dawka w mleku matki, możliwe karmienie piersią	Lek nieszkodliwy u zwierząt, ograniczone dane u ludzi. Nie potwierdzono szkodliwości, ale wskazana ostrożność
mexyletyna	C	Tak	Tak	Kumuluje się w mleku matki, ale prawdopodobnie nie wywiera szkodliwego działania	Ograniczone dane u ludzi. Nie działa teratogennie. Obserwowano bradykardię u płodu
prokainamid	C	Tak	Tak	Kumuluje się w mleku matki, ale spodziewane niskie stężenia w osoczu noworodka. Ograniczone dane, należy stosować ostrożnie	Brak badań u zwierząt, ograniczone dane u ludzi. Nie obserwowano działania teratogenne. Stosować tylko w przypadku konieczności
propafenon	C	Tak	Tak	Ograniczone dane, stosować ostrożnie	Zwierzęta: w dużych dawkach lek działa embriotoksycznie. U ludzi: ograniczone dane, w 3. trymestrze nie obserwowano szkodliwego wpływu. Stosować tylko w przypadku konieczności
chinidyna	C	Tak	Tak	Ograniczone dane, ale spodziewane stężenia terapeutyczne w osoczu noworodka. Najlepiej nie stosować w czasie karmienia piersią	Brak dostępnych danych wykazujących szkodliwość dla płodu. Jednak można spodziewać się ototoksyczności i wystąpienia małopłytkowości
sotalol	B	Tak	Tak	Względnie duże dawki w mleku matki. Wskazane monitorowanie noworodka (bradykardia, hipoglikemia, odstęp QT)	W badaniach u zwierząt nie stwierdzono szkodliwości. Ograniczone dane u ludzi. Możliwe bradykardia i hipoglikemia u płodu/novorodka

Dodatkowa Tabela 6. cd. Farmakoterapia w czasie ciąży i karmienia piersią [427]

Lek	Katego- ria FDA	Przechodze- nie przez łożysko	Przenikanie do pokarmu matki	Karmienie piersią	Szczegóły
<b><math>\beta</math>-adrenolityki</b>					
atenolol	D	Tak	Tak	Kumuluje się w mleku matki. Wskazane monitorowanie noworodka pod kątem bradykardii i hipoglikemii podczas stosowania leku w czasie karmienia piersią	U zwierząt lek toksyczny dla płodu. U ludzi opisywano niską urodzeniową masę ciała i większą bradykardię niż podczas stosowania innych $\beta$ -adrenolityków. Hipoglikemia u płodu
bisoprolol	C	Tak	Nieznane	Wskazane monitorowanie noworodka pod kątem bradykardii i hipoglikemii	W badaniach u zwierząt lek nie działał toksycznie na płód, w dużych dawkach zgony płodów. Ograniczone dane u ludzi. Spodziewana bradykardia lub hipoglikemia u płodu/novorodka
labetalol	C	Tak	Tak	Mała dawka w mleku matki. Działania niepożądane mało prawdopodobne	U zwierząt nie wykazano działania toksycznego na płód. U ludzi może wystąpić niska urodzeniowa masa ciała, bradykardia lub hipoglikemia noworodków
metoprolol	C	Tak	Tak	Mała dawka w mleku matki. Działania niepożądane mało prawdopodobne	U zwierząt nie wykazano działania toksycznego na płód. U ludzi może wystąpić niska urodzeniowa masa ciała, bradykardia lub hipoglikemia noworodków
propranolol	C	Tak	Tak	Przenika do mleka matki, ale działania niepożądane mało prawdopodobne. Stosować ostrożnie	Lek nie jest teratogeny. U ludzi niska urodzeniowa masa ciała. Bradykardia, hipoglikemia noworodków. Zaleca się monitorowanie noworodka
<b>Diuretyki</b>					
bumetanid	C	Tak	Nieznane	Nie stosować	U zwierząt nie wykazano wpływu teratogenego. Brak danych u ludzi. Możliwe małowodzie i zaburzenia elektrolitowe u płodu
furosemid	C	Tak	Tak	Może zmniejszać laktację. Stosować ostrożnie	U zwierząt: toksyczny wpływ bardzo dużych dawek. U ludzi: nie potwierdzono toksyczności dla płodu. Możliwe małowodzie i zaburzenia elektrolitowe u płodu. Nie stosować u ciężarnych z nadciśnieniem, a jedynie w przypadku niewydolności serca
hydrochloro- tiazyd	B	Tak	Tak	Mała dawka w mleku matki. Mało prawdopodobne działania niepożądane	U zwierząt: nieszkodliwy dla płodu. U ludzi: ograniczone dane, na podstawie badań retrospektywnych lek prawdopodobnie szkodliwy
<b>Antagoniści receptora aldosteronowego</b>					
eplerenon	B	Nieznane	Tak (u zwierząt)	Nieznany wpływ, nie stosować	W badaniach u zwierząt: brak działania teratogenego U ludzi: brak danych. Stosować wyłącznie jeśli korzyści przewyższają ryzyko
spironolakton	C	Tak	Tak	Metabolity w mleku matki mogą powodować wzrost guzów, nie stosować	U szczurów działanie antyandrogenne i zaburzenia endokrynologiczne. Stosować wyłącznie przy braku alternatywy
<b>Inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II</b>					
kandensartan	D	Tak	Nieznane	Nie stosować	Lek przeciwwskazany w ciąży. <i>Patrz:</i> kaptopril
kaptopril	D	Tak	Tak	Mała dawka w mleku matki, ale nie zaleca się karmienia piersią	Niedorozwój czaszki i płuc, niewydolność nerek, bezmocz, zgon wewnątrzmaciczny, deformacje twarzoczaszki, przykurcze kończyn
enalapril	D	Tak	Tak	Mała dawka w mleku matki, ale nie zaleca się karmienia piersią	Lek przeciwwskazany w ciąży. <i>Patrz:</i> kaptopril

→

Dodatkowa Tabela 6. cd. Farmakoterapia w czasie ciąży i karmienia piersią [427]

Lek	Kategoria FDA	Przechodzenie przez łożysko	Przenikanie do pokarmu matki	Karmienie piersią	Szczegóły
ramipril	D	Tak	Tak	Nieznane, nie zaleca się karmienia piersią	Lek przeciwwskazany w ciąży. <i>Patrz:</i> kaptopril
<b>Antagoniści wapnia</b>					
diltiazem	C	Tak	Tak	Nie zaleca się karmienia piersią	W badaniach u zwierząt: stwierdzono teratogenność. Ograniczone dane u ludzi. Nie stosować
nifedipina	C	Tak	Tak	Mała dawka w mleku matki. Stosować ostrożnie	W badaniach u zwierząt: stwierdzono teratogenność. Ograniczone dane u ludzi, bez wad płodu. Lek działa tokolitycznie. Może powodować hipotonię oraz niedokrwienie łożyska. Stosować ostrożnie
werapamil	C	Tak	Tak	Mało prawdopodobne działania niepożądane u noworodka, ale stosować ostrożnie	W badaniach u zwierząt: nie stwierdzono teratogenności; toksyczny dla płodu tylko w dużych dawkach. Możliwe bradykardia i blok AV u płodu. Działanie tokolityczne. Stosować ostrożnie
<b>Inne</b>					
digoksyna	C	Tak	Tak	Mała dawka w mleku matki. Mało prawdopodobne niekorzystne działania u noworodka	W badaniach u zwierząt: nie stwierdzono teratogenności. Ograniczone dane u ludzi (brak badań kontrolowanych). Prawdopodobnie lek nieszkodliwy, ale należy stosować ostrożnie
metildopa	B	Tak	Tak	Mała dawka w mleku matki, ale może być stosowany ostrożnie	W badaniach u ludzi i u zwierząt nie stwierdzono wpływu teratogennego ani toksycznego dla płodu
statyny	X	Tak	Nieznane	Nie zaleca się karmienia piersią	Wady wrodzone u zwierząt. Teoretycznie leki szkodliwe u ludzi. Przeciwwskazane w ciąży
<b>Kategoria FDA</b>					
Kategoria A u ciężarnych	W odpowiednio zaplanowanych i dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych u ludzi nie wykazano ryzyka dla płodu w pierwszym trymestrze ciąży (i brak dowodów ryzyka w kolejnych trymestrach)				
Kategoria B u ciężarnych	W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie wykazano ryzyka dla płodu, a nie prowadzono odpowiednio zaplanowanych i dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych LUB w badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ leku, ale właściwie prowadzone badania u kobiet ciężarnych nie potwierdziły ryzyka dla płodu w pierwszym trymestrze ciąży				
Kategoria C u ciężarnych	W badaniach na zwierzętach wykazano ryzyko dla płodu, a nie prowadzono odpowiednio zaplanowanych i dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych, ale potencjalne korzyści zastosowania leku mogą przewyższać potencjalne ryzyko u kobiet w ciąży				
Kategoria D u ciężarnych	Potwierdzono ryzyko u płodów ludzkich na podstawie niekorzystnych wyników badań doświadczalnych lub marketingowych, ale korzyści z zastosowania leku u kobiet w ciąży mogą przewyższać potencjalne ryzyko				
Kategoria X u ciężarnych	W badaniach na zwierzętach i u ludzi potwierdzono niekorzystny wpływ na płód na podstawie niekorzystnych wyników badań doświadczalnych lub marketingowych, a ryzyko związane z zastosowaniem leku u kobiet ciężarnych przewyższa potencjalne korzyści				
Kategoria N u ciężarnych	FDA nie klasyfikuje tego leku				

ACE — konwertaza angiotensyny; AV — przedsionkowo-komorowy; FDA — *US Food and Drug Administration*

**Dodatkowa Tabela 7.** Cechy kliniczne wskazujące na kardiomiopatię przerostową u sportowców wysokiej klasy z maksymalną grubością ściany lewej komory 12–15 mm

Kategoria	Cecha	Poziom <sup>a</sup>	Piśmiennictwo
<b>A. Dane demograficzne</b>			
	Wywiad rodzinny kardiomiopatii przerostowej u krewnych pierwszego stopnia	B	[9, 460]
	Płeć żeńska	B	[446, 447]
	Wywiad rodzinny nagłego zgonu sercowego u krewnego(ych) pierwszego stopnia ≤ 40. rż.	C	
	Objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego (niewyjaśnione omdlenie, nieadekwatna duszność wysiłkowa, ból w klatce piersiowej, kołatania serca)	C	
<b>B. EKG</b>			
	Nieprawidłowe załamki Q w przynajmniej dwóch sąsiadujących odprowadzeniach II, III, aVF (nieobecność bloku przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa), V1–V4, I, aVL, V5–V6	B	[450–452]
	Ujemne załamki T w dwóch lub więcej odprowadzeniach z grup: II, III, aVF i/lub I, aVL, V5–V6	B	[450–452]
	Ujemne załamki T w V2–V4 (> 16. rż.) <sup>b</sup>	B	[450–452]
	Głębokie ujemne załamki T w dwóch sąsiadujących odprowadzeniach (> 5 mm)	B	[450–452]
	Ujemne załamki T w odprowadzeniach V2–V4 (< 16. rż.)	B	[450–452]
	Złożone komorowe zaburzenia rytmu serca w 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera lub > 2000 PVC/24 godziny	B	[448, 449]
<b>C. Cechy anatomiczne</b>			
	Asymetryczny przerost przegrody międzykomorowej (stosunek grubości przegrody do grubości ściany tylnej ≥ 1,5)	B	[445, 446, 455, 456]
	Pełne przyleganie płatków zastawki mitralnej do przegrody	B	[445, 446, 455, 456]
	Wymiar końcoworozkurczowy lewej komory < 45 mm	B	[445, 446, 455, 456]
	Późne wzmocnienie gadolinium w badaniu CMR	C	
	Spoczynkowy gradient śródkomorowy	C	
	Niepełne przyleganie płatków zastawki mitralnej do przegrody	B	[445, 446, 455, 456]
	Przerost lewej komory z grubością przedniej przegrody lub ściany tylnej ≥ 12 mm	B	[445, 446, 455, 456]
	Lewy przedsionek > 45 mm	C	
	Przerost prawej komory (grubość ściany prawej komory w projekcji podmostkowej > 5 mm)	C	
	Zachyłki miokardium stwierdzone w badaniu CMR	C	
<b>D. Cechy czynnościowe</b>			
	Typ napływu mitralnego E<A (< 20. rż.)	B	[453, 454]
	Ea < 9 cm/s w obrazowaniu metodą doplera tkankowego	C	
	Sa < 9 cm/s w obrazowaniu metodą doplera tkankowego	C	
	Podwyższone stężenie BNP	C	
	Ea 10–13 cm/s	C	
	Prędkość rozkurczowego odkształcenia okrężnego < 7 cm/s	C	
	VO <sub>2</sub> max < 50 ml/kg/min lub < 120% wyliczonego VO <sub>2</sub> max (rzadko u sportowców uprawiających dyscypliny wytrzymałościowe)	C	
	Zwiększone parametry skręcenia lewej komory	C	
<b>E. Zaprzestanie treningu</b>			
	Brak odpowiedzi po 3 miesiącach od zaprzestania treningu	B	[453, 454]
<b>F. Badania genetyczne</b>			
	Mutacja genów białek sarkomeru powodująca chorobę	B	[455, 456]

BNP — peptyd natriuretyczny typu B; CMR — sercowy rezonans magnetyczny; EKG — elektrokardiogram; PVC — przedwczesne pobudzenia komorowe

<sup>a</sup>Poziom wiarygodności danych<sup>b</sup>Z wyjątkiem ujemnych załamek T: uniesienie odcinka ST wypukłe ku górze („doming”), z ujemnymi załamekami T w V1–V4 często obserwuje się jako wyraz wczesnej repolaryzacji u dorosłych i nastoletnich sportowców pochodzenia afrokaraibskiego i w tej grupie etnicznej należy uważać taki obraz za **mniej istotne kryterium**. Jednak odwrócone załamki T w odprowadzeniach z nad ściany bocznej lub dolno-bocznej (V5–V6 oraz I i aVL, II i aVF), niezależnie od pochodzenia etnicznego, uważa się za główne kryterium, co wymaga dalszych badań w celu wykluczenia kardiomiopatii przerostowej [452, 457, 458]

Tekst „Wytycznych ESC dotyczących rozpoznawania i postępowania w kardiomiopatii przerostowej w 2014 roku” uzyskał akredytację Europejskiej Rady ds. Akredytacji w Kardiologii (EBAC, *European Board for Accreditation in Cardiology*) jako materiał programu kształcenia ustawicznego (podyplomowego) w medycynie (CME, *Continuing Medical Education*). Europejska Rada ds. Akredytacji w Kardiologii działa zgodnie ze standardami jakości Europejskiej Rady Akredytacyjnej ds. Kształcenia Ustawicznego w Medycynie (EACCME, *European Accreditation Council for Continuing Medical Education*) będącej instytucją Europejskiej Unii Lekarzy Specjalistów (UEMS, *European Union of Medical Specialists*). Zgodnie z wytycznymi EBAC/EACCME wszyscy autorzy uczestniczący w tym programie ujawnili potencjalne konflikty interesów, które mogłyby wpłynąć na ich nastawienie do niniejszej publikacji. Komitet Organizacyjny (*Organizing Committee*) jest odpowiedzialny za to, aby wszystkie potencjalne konflikty interesów odnoszące się do programu ujawnić uczestnikom przed podjęciem działań w ramach programu CME.

Pytania sprawdzające do tego artykułu, które umożliwiają uzyskanie punktów programu CME, są dostępne na stronach internetowych czasopisma *European Heart Journal* (<http://www.oxford-learning.com/eurheartj>) oraz ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>).

## Piśmiennictwo

- Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al. 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 et al. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1724–1733.
- Hada Y, Sakamoto T, Amano K et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in a young male military population. *Am J Cardiol*, 2003; 91: 1021–1023, A8.
- Zou Y, Song L, Wang Z et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Yield of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*, 2005; 80: 739–744.
- Morita H, Rehm HL, Menesses A et al. 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 et al. Sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy: genetic profile in a Portuguese population. *Rev Port Cardiol*, 2012; 31: 577–587.
- Kassem HS, Azer RS, Saber-Ayad M et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Myofibrillar protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*, 2008; 83: 630–638.
- Olivetto I, Girolami F, Sciaga R et al. 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 et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 1995; 332: 1058–1064.
- Pasquale F, Syrris P, Kaski JP et al. Long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in the cardiac troponin T gene. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012; 5: 10–17.
- Moolman JC, Corfield VA, Posen B et al. Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 29: 549–555.
- Anan R, Shono H, Kisanuki A et al. 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.
- Torricelli F, Girolami F, Olivetto I et al. Prevalence and clinical profile of troponin T mutations among patients with hypertrophic cardiomyopathy in tuscany. *Am J Cardiol*, 2003; 92: 1358–1362.
- Nakajima-Taniguchi C, Matsui H, Fujio Y et al. Novel missense mutation in cardiac troponin T gene found in Japanese patient with hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*, 1997; 29: 839–843.
- 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.
- Ingles J, Doolan A, Chiu C et al. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet*, 2005; 42: pe59.
- Richard P, Charron P, Carrier L et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*, 2003; 107: 2227–2232.
- Girolami F, Ho CY, Semsarian C et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Idebenone 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 et al. Skeletal muscle involvement in cardiomyopathies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2013; 14: 837–861.
43. Friedrich FW, Wilding BR, Reischmann S et al. 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 et al. Desmin-related myopathy: clinical, electrophysiological, radiological, neuropathological and genetic studies. *J Neurol Sci*, 2004; 219: 125–137.
45. Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA et al. 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 et al. 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 et al. 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 amyloidosis. *Circulation*, 2005; 112: 2047–2060.
50. Hiramitsu S, Morimoto S, Kato S et al. 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 et al. 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 et al. 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, Petrasek J. The nature of cardiac hypertrophy in acromegaly: an echocardiographic study. *Cor Vasa*, 1988; 30: 186–199.
55. Jarzembowski TM, John E, Panaro F et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy. Cardiac ultrasonic abnormalities in genetically affected subjects without echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J*, 1998; 19: 490–499.
63. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D et al. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation*, 2001; 104: 128–130.
64. Cardim N, Perrot A, Ferreira T et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Non-sustained 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 et al. 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 et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart*, 2013; doi: 10.1136/heartjnl-2013-304276. [Epub ahead of print].
73. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M et al. 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, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol*, 1995; 26: 1699–1708.
75. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 2009; 10: 194–212.
82. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2003; 348: 295–303.
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 et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*, 2006; 114: 2232–2239.
85. Shah JS, Esteban MT, Thaman R et al. 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 et al. 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 et al. 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, Thamilarasan M et al. 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 et al. 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 et al. b-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 et al. 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, Olivetto I, Maron MS et al. 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 et al. 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 et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2009; 119: 1703–1710.
100. Nistri S, Olivetto I, Betocchi S et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Role of myocardial contrast echocardiography during nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 32: 225–229.
113. Faber L, Seggewiss H, Welge D et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Recommendations for transesophageal 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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. Olivetto I, Maron MS, Autore C et al. 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 et al. 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 et al. 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 non-diagnostic echocardiography. *Heart*, 2004; 90: 645–649.
128. Spiewak M, Chojnowska L, Malek LA et al. Comparison between maximal left ventricular wall thickness and left ventricular mass in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologia Pol*, 2010; 68: 763–768.
129. Maron MS, Finley JJ, Bos JM et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Prevalence and clinical profile of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012; 5: 441–447.
134. Valeti US, Nishimura RA, Holmes DR et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 867–874.
141. Rubinshtein R, Glockner JF, Ommen SR et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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.
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](http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=1204), 2008.
150. Kwon DH, Smedira NG, Rodriguez ER et al. 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 et al. 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 et al. 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, Gurudevan SV. Review of noninvasive imaging for hypertrophic cardiac syndromes and restrictive physiology. *Heart Fail Clin*, 2006; 2: 215–230.
154. Knaapen P, van Dockum WG, Gotte MJ et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Defining the diagnosis in echocardiographically suspected senile systemic amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012; 5: 755–758.
159. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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, Rolfes A, Giese A et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Provision of genetic services in Europe: current practices and issues. *Eur J Hum Genet*, 2003; 11 (supl. 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 (supl. 2): S49–S87.
  171. Godard B, Raeburn S, Pembrey M et al. Genetic information and testing in insurance and employment: technical, social and ethical issues. *Eur J Hum Genet*, 2003; 11 (supl. 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 ACoMG-BoD. 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 et al. 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 et al. Rapid detection of genetic variants in hypertrophic cardiomyopathy by custom DNA resequencing array in clinical practice. *J Med Genet*, 2011; 48: 572–576.
  176. Fatta 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 et al. Targeted next-generation sequencing for the molecular genetic diagnostics of cardiomyopathies. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011; 4: 110–122.
  178. Christiaans I, Birnie E, Bonse GJ et al. 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 et al. 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 et al. 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, Dufflou 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model. *Eur Heart J*, 2010; 31: 926–935.
  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 et al. 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 et al. 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 et al. 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, Bernstsson 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 1998; 338: 1248–1257.
  200. Oliva-Sandoval MJ, Ruiz-Espejo F, Monserrat L et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Symptoms of hypertrophic cardiomyopathy, with special emphasis on syncope and post-prandial exacerbation of symptoms. *Clin Cardiol*, 1996; 19: 371–378.
  206. Feiner E, Arabadjian M, Winson G et al. Post-prandial upright exercise echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 2487–2488.
  207. Paz R, Jortner R, Tunick PA et al. The effect of the ingestion of ethanol on obstruction of the left ventricular outflow tract in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 1996; 335: 938–941.
  208. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA et al. 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 et al. Myocardial bridging in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 889–894.
  211. Basso C, Thiene G, Mackey-Bojack S et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Late enhancement and myocardial perfusion in hypertrophic cardiomyopathy (comparison between groups). *Arq Bras Cardiol*, 2009; 93: 426–425.
  218. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2111–2123.
  223. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2001; 104: 2517–2524.
  224. Thaman R, Gimeno JR, Murphy RT et al. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 2005; 91: 920–925.
  225. Harris KM, Spirito P, Maron MS et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Diagnostic utility of metabolic exercise testing in a patient with cardiovascular disease. *Heart*, 1999; 81: 441–443.
  233. Sharma S, Elliott P, Whyte G et al. Utility of cardiopulmonary exercise in the assessment of clinical determinants of functional capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2000; 86: 162–168.
  234. Diodati JG, Schenke WH, Waclawiw MA et al. 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 et al. Ventilatory efficiency and resting hemodynamics in hypertrophic cardiomyopathy. *Med Sci Sports Exerc*, 2008; 40: 799–805.
  236. Olivetto I, Maron BJ, Montereggi A et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Episodic syncope in hypertrophic cardiomyopathy: evidence for inappropriate vasodilation. *Heart*, 2008; 94: 1312–1317.
243. Moya A, Sutton R, Ammirati F et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 sildenafil 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 et al. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. i) a description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation*, 1964; 30 (suppl. 4): 3–119.
261. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 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 et al. 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. Tenders M, Wycisk A, Schneeweiss A et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Hemodynamic effects of verapamil in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 1983; 67: 413–420.
273. Rosing DR, Idanpaan-Heikkila U, Maron BJ et al. Use of calcium channel blocking drugs in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1985; 55: 185B–195B.
274. Toshima H, Koga Y, Nagata H et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation*, 1975; 52: 88–102.
279. Krajcer Z, Leachman RD, Cooley DA, Coronado R. Septal myotomy-myomectomy versus mitral valve replacement in hypertrophic cardiomyopathy. Ten-year follow-up in 185 patients. *Circulation*, 1989; 80: I57–I64.
280. Heric B, Lytle BW, Miller DP et al. 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 myectomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 111: 586–594.
282. Schonbeck MH, Brunner-La Rocca HP, Vogt PR et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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: II60–II67.
293. Reis RL, Bolton MR, King JF et al. 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: II181–II188.
294. Schoendube FA, Klues HG, Reith S et al. 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: II122–II127.
295. Kaple RK, Murphy RT, DiPaola LM et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2008; 118: 131–139.
303. Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR Jr. et al. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2012; 126: 2374–2380.
304. Ten Cate FJ, Soliman OI, Michels M et al. 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 et al. 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 et al. Microcoil embolisation for ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Kardiol Pol*, 2004; 61: 350–355.
307. Gross CM, Schulz-Menger J, Kramer J et al. Percutaneous transluminal septal artery ablation using polyvinyl alcohol foam particles for septal hypertrophy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute and 3-year outcomes. *J Endovasc Ther*, 2004; 11: 705–711.
308. Oto A, Aytemir K, Okutucu S et al. Cyanoacrylate for septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Interv Cardiol*, 2011; 24: 77–84.
309. Lawrenz T, Borchert B, Leuner C et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. DDD pacing in hypertrophic cardiomyopathy: a multicentre clinical experience. *Heart*, 1996; 75: 44–49.
319. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 29: 435–441.
320. Kappenberger L, Linde C, Daubert C et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group. *Eur Heart J*, 1997; 18: 1249–1256.
321. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ et al. 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 et al. 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 et al. Transcatheter 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 et al. Pacing for drug-refractory or drug-intolerant hypertrophic cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 5: CD008523.
  325. Topilsky 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Clinical characteristics and natural history of hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction. *Circ J*, 2013; 77: 2366–2374.
  330. Shah A, Duncan K, Winson G et al. 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 et al. Transapical approach to myectomy for midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*, 2013; 96: 564–570.
  334. Gao XJ, Kang LM, Zhang J et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy: III. Effects of long-term administration. *Am J Cardiol*, 1981; 48: 545–553.
  339. Rogers DP, Marazia S, Chow AW et al. Effect of biventricular pacing on symptoms and cardiac remodeling in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*, 2008; 10: 507–513.
  340. Kato TS, Takayama H, Yoshizawa S et al. Cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2012; 110: 568–574.
  341. Biagini E, Spirito P, Leone O et al. Heart transplantation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2008; 101: 387–392.
  342. Ragni L, Biagini E, Picchio FM et al. Heart transplantation in infants with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Transplant*, 2009; 13: 650–653.
  343. Coutu M, Perrault LP, White M et al. Cardiac transplantation for hypertrophic cardiomyopathy: a valid therapeutic option. *J Heart Lung Transplant*, 2004; 23: 413–417.
  344. Maron MS, Kalsmith BM, Udelson JE et al. Survival after cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*, 2010; 3: 574–579.
  345. Wynne E, Bergin JD, Ailawadi G et al. Use of a left ventricular assist device in hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Surg*, 2011; 26: 663–665.
  346. Topilsky Y, Pereira NL, Shah DK et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 301–307.
  353. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R et al. 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 et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 15: 1279–1285.
  355. Cecchi F, Olivetto I, Monerreggi A et al. 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 et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 2268–2276.
  357. Di Donna P, Olivetto I, Delcre SD et al. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodeling, and disease progression. *Europace*, 2010; 12: 347–355.
  358. Bunch TJ, Munger TM, Friedman PA et al. 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 et al. 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 et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2006; 3: 275–280.
  361. McCready JW, Smedley T, Lambiase PD et al. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace*, 2011; 13: 355–361.
  362. Chen MS, McCarthy PM, Lever HM et al. Effectiveness of atrial fibrillation surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2004; 93: 373–375.
  363. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 2006; 92: 785–791.



367. Elliott PM, Sharma S, Varnava A et al. 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 et al. 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 et al. 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 systole. *Br Heart J*, 1972; 34: 974–976.
372. Maki S, Ikeda H, Muro A et al. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1998; 82: 774–778.
373. Autore C, Bernabo P, Barilla CS et al. 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 et al. 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, Monteregei A et al. 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 et al. 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. Olivetto I, Maron MS, Adabag AS et al. 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 et al. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 1990; 82: 1995–2002.
382. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*, 2007; 298: 405–412.
393. Syska P, Przybylski A, Chojnowska L et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Defibrillation thresholds in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011; 22: 569–572.
399. Roberts BD, Hood RE, Saba MM et al. Defibrillation threshold testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2010; 33: 1342–1346.
400. Nagai T, Kurita T, Satomi K et al. 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 et al. 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 et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med*, 2012; 367: 2275–2283.
403. Braunschweig F, Boriani G, Bauer A et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Outcomes after implantable cardioverter-defibrillator treatment in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 2007; 93: 372–374.
415. Efthimiadis GK, Giannakoulas G, Parcharidou DG et al. Chronotropic incompetence and its relation to exercise intolerance in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, 2011; 153: 179–184.
416. Berruezo A, Vatasescu R, Mont L et al. Biventricular pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a pilot study. *Heart Rhythm*, 2011; 8: 221–227.
417. Savage DD, Seides SF, Maron BJ et al. 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 et al. Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *Circulation*, 1994; 90: 2743–2747.
419. Morner S, Johansson B, Heinein 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 et al. 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 et al. 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 et al. Progression of myocardial fibrosis assessed with cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 922–929.
425. Olivetto I, Montereggi 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 et al. 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 et al. 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 et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation*, 2001; 104: 515–521.
431. Autore C, Conte MR, Piccininno M et al. Risk associated with pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 1864–1869.
432. Avila WS, Amaral FM, Ramires JA et al. 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 et al. Pregnancy related complications in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 2003; 89: 752–756.
434. Krul SP, van der Smagt JJ, van den Berg MP et al. Systematic review of pregnancy in women with inherited cardiomyopathies. *Eur J Heart Fail*, 2011; 13: 584–594.
435. Schuler PK, Herrey A, Wade A et al. 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 et al. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2124–2132.
437. Lui GK, Silversides CK, Khairy P et al. 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 et al. The effect of disopyramide on uterine contractions during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1990; 162: 482–486.
439. Magee LA, Downar E, Sermer M et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Cardiac adaptation to exercise in adolescent athletes of African ethnicity: an emergent elite athlete population. *Br J Sports Med*, 2013; 47: 585–592.
459. Pagourelas ED, Efthimiadis GK, Kouidi E et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Outflow acceleration assessed by continuous-wave doppler echocardiography in left ventricular hypertrophy: an analysis of 103 consecutive cases. *Cardiology*, 1998; 90: 220–226.
482. Zywicca K, Jenni R, Pellikka PA et al. 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 et al. Electrocardiographic findings in patients with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 1978; 58: 402–408.
484. Montgomery JV, Harris KM, Casey SA et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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. Tuseth N, Cramariuc D, Rieck AE et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Fitness to fly for passengers with cardiovascular disease. *Heart*, 2010; 96 (supl. 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.