

Этаноловая абляция межжелудочковой перегородки как метод лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии

Х. Бурри, У. Сигварт.

Отделение кардиологии, Университетский госпиталь Женевы (Швейцария)¹

Введение

Среди больных, страдающих гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), признаки обструкции путей оттока из левого желудочка в покое выявляются приблизительно у 25% пациентов (1, 2). Лечение препаратами с отрицательным инотропным действием может способствовать облегчению симптомов у многих пациентов, однако в некоторых случаях медикаментозная терапия неэффективна. Количество пациентов, не реагирующих на лекарственную терапию, может составлять до 5-10% от всех больных с ГКМП (3). С 60-х годов прошлого века для лечения таких пациентов применяется хирургическая миектомия. Этот хирургический метод доказал свою способность снижать градиент давления в путях оттока из левого желудочка. Однако не все пациенты могут рассматриваться в качестве потенциальных кандидатов на проведение такого серьезного хирургического вмешательства в силу пожилого возраста, сопутствующей патологии или ранее перенесенных операций на сердце (4). В 1994 году в качестве альтернативы хирургическому лечению был предложен метод катетеризации септальных артерий с введением в них чистого спирта, что приводило к развитию инфаркта миокарда, локализованного в межжелудочковой перегородке (МЖП). Впервые абляция септальной артерии этанолом была описана как способ лечения желудочковой тахикардии (5). Для лечения ГКМП этот метод стали применять после того, как у пациента с гипертрофией межжелудочковой перегородки, перенесшего передний инфаркт миокарда, было отмечено клиническое улучшение. Кроме того, при временной окклюзии септальной артерии баллоном наблюдалось транзитное снижение градиента давления в путях оттока из левого желудочка. После того как в 1995 году было сообщено о результатах проведения этаноловой абляции у первых трех пациентов (6), данная техника стала приобретать все большую популярность. В течение первых пяти лет этаноловая абляция МЖП была выполнена более чем 800 пациентам, а в настоящее время таких пациентов, вероятно, уже несколько тысяч (7). Несмотря на то что первона-

чально этаноловую абляцию МЖП применяли только в Европе и Северной Америке, сейчас этот метод практикуется во всем мире.

Подбор пациентов

Кроме стабильных пациентов, в качестве потенциальных кандидатов на проведение этаноловой абляции МЖП можно рассматривать пациентов с высоким риском хирургической заболеваемости и смертности (включая пациентов пожилого возраста и больных с сопутствующей патологией, например, с заболеваниями легких или почек). Для подбора пациентов можно использовать критерии, приведенные в Таблице 1.

Толщина межжелудочковой перегородки должна быть > 18 мм, кроме того, перегородочные артерии должны иметь соответствующую анатомию.

Предметом споров являлся вопрос о том, приносит ли пользу проведение этаноловой абляции пациентам с градиентом давления, выявляемом только при провокационных пробах. В одной из работ был проведен сравнительный анализ эффективности этаноловой абляции МЖП у пациентов с сердечной недостаточностью III и IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) с градиентом больше 30 мм рт. ст. в покое и у пациентов, у которых градиент выявлялся только после экстрасистолы. Оказалось, что в обеих группах больных отмечалось одинаковое улучшение гемодинамических показателей и функционального состояния (8).

До сих пор существует очень мало сообщений о

Таблица 1. Критерии подбора пациентов для проведения этаноловой абляции межжелудочковой перегородки

- Пациенты с сердечной недостаточностью III или IV ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов (NYHA) или Канадского сердечно-сосудистого общества (CCS), у которых, несмотря на проводимую лекарственную терапию, градиент давления > 30 мм рт. ст. в покое или > 60 мм рт. ст. при физической нагрузке (47).
- Пациенты с сердечной недостаточностью II ФК по NYHA или CCS с градиентом > 50 мм рт. ст. или с градиентом > 30 мм рт. ст. в покое и > 100 мм рт. ст. при физической нагрузке (48).
- Пациенты с симптомами обструкции путей оттока из левого желудочка, которые вынуждены были прекратить медикаментозное лечение в связи с развитием побочных эффектов.
- Пациенты, которым ранее была выполнена миектомия или имплантация кардиостимулятора, не приведшая к улучшению гемодинамических показателей.

проведении этаноловой абляции у пациентов с обструкцией средней части желудочка, хотя технически это выполнимо.

При наличии у пациента сопутствующих заболе-

¹ Ulrich SIGWART, MD, FRCP, FACC, FESC
Professor and Head, Cardiology
University Hospital
1211 Geneva 14
Switzerland
E-mail: ulrich.sigwart@hcuge.ch
Phone: 0041 22 372 72 01
Fax : 0041 22 372 72 29

ваний сердца, требующих хирургического вмешательства, например распространенного атеросклероза коронарных артерий или поражения сердечных клапанов, а также если градиент давления или митральная регургитация обусловлены морфологическими изменениями митрального клапана и папиллярных мышц, выполнение мизэтомии предпочтительнее, чем проведение абляции.

Механизмы терапевтического действия

Абляция этанолом приводит к возникновению четко ограниченного субаортального некроза, занимающего примерно 10% левого желудочка (согласно данным позитронно-эмиссионной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии) (9-11). Несмотря на развитие инфаркта в области межжелудочковой перегородки, появление новых Q-зубцов в соответствующих отведениях наблюдается редко (12).

Градиент давления в путях оттока из левого желудочка обычно снижается сразу же после проведения этаноловой абляции с дальнейшим уменьшением этого показателя в последующие месяцы (рис. 1). Механизмы раннего уменьшения градиента давления были изучены с помощью эхокардиографии. Обнаружено, что, во-первых, этаноловая абляция вызывает уменьшение сокращения межжелудочковой перегородки, что приводит к уменьшению выраженности субаортального стеноза в систолу (13-15). Во-вторых, значительные изменения отмечаются во время изгнания крови из левого желудочка, что выражается в более медленном нарастании скорости изгнания и более позднем достижении максимальной скорости изгнания (13). Такой эффект может быть связан с уменьшением вклада межжелудочковой перегородки в процесс изгнания крови из левого желудочка. Кроме того, нарушения проведения возбуждения вследствие развития блокады правой ножки пучка Гиса или

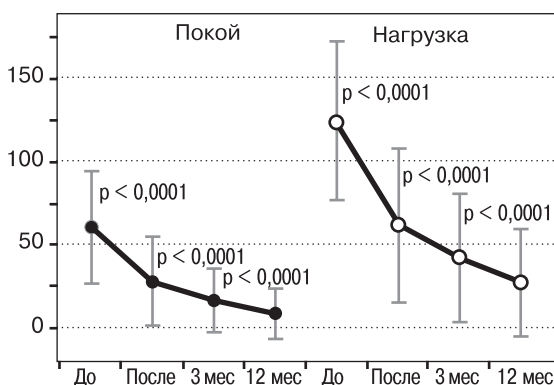


Рис. 1. Моментальный эффект от проведения этаноловой абляции МЖП и изменения градиента давления в путях оттока с течением времени. (Воспроизведено с разрешения авторов) (48)

блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса могут вызвать неравномерное сокращение левого желудочка.

Уменьшение обструкции в отдаленном периоде, вероятно, связано с процессами ремоделирования

путей оттока из левого желудочка, приводящими к расширению путей оттока вследствие развития инфарктного некроза и рубцовых изменений миокарда (13, 14). Более того, обнаруживаются изменения геометрии левого желудочка, приводящие к уменьшению скорости выносящего потока и, следовательно, к уменьшению притягивающих сил, вызывающих переднее систолическое движение митрального клапана, в результате чего нормализуется положение створок митрального клапана по отношению к выносящему потоку (13).

Помимо уменьшения степени обструкции путей оттока из левого желудочка, улучшение гемодинамики в отдаленном периоде после этаноловой абляции обусловлено и изменениями диастолической функции. Эти изменения могут быть связаны как с более полноценным расслаблением левого желудочка (16-18), так и с уменьшением его ригидности вследствие регрессии гипертрофии (19-21) и уменьшения количества интерстициального коллагена (20).

В результате уменьшения степени обструкции путей оттока диастолическое давление в аорте повышается, а конечное диастолическое давление в левом желудочке снижается. Это приводит к улучшению коронарного кровотока и уменьшению ишемии миокарда, что оказывает положительное влияние на симптоматику (16). И, наконец, уменьшение степени митральной регургитации также способствует улучшению клинического состояния пациентов (22).

Техника выполнения этаноловой абляции

Катетер 5F-pigtail с боковыми отверстиями, расположенными близко к кончику, ретроградно вводится в полость левого желудочка. Он может использоваться для измерения давления перед стенозом. Многие хирурги предпочитают этот доступ первоначально предложенной технике, в соответствии с которой после транссептальной пункции катетер Brockenbrough размещается в путях притока в левый желудочек (6). Постстенотическое давление измеряется с помощью проводникового катетера 7F (например, катетер Judkins L4 фирмы Cordis), расположенного в восходящем отделе аорты. Исключив клапанный градиент, следует измерить градиент между пиковым систолическим давлением в ЛЖ и пиковым аортальным давлением в покое во время введения изопротеренола и после экстрасистол (рис. 2). Электрод для временной стимуляции следует разместить в правом желудочке, чтобы обеспечить искусственную стимуляцию в случае развития АВ-блокады.

После проведения ангиографии левой коронарной артерии (рис. 3. А) баллонный катетер по 0,014-дюймовому проводнику проводится в проксимальный сегмент первой септальной артерии (рис. 3. В). После этого баллон раздувается, а правильность его положения проверяется путем введения контрастного вещества в левую коронарную

артерию, а затем дистально, через просвет баллонного катетера, используя примерно 1 мл контрастного вещества (рис. 3. С). Необходимо убедиться в отсутствии ретроградного затекания и в стабильности положения баллона (особенно, если используются более короткие баллоны). Кроме того, необходимо оценить объем миокарда, получающего кровоснабжение из данной септальной ветви, а также наличие шунтирования крови в другие участки миокарда. Идеально в этом случае использовать 2 различные проекции. Необходим непре-

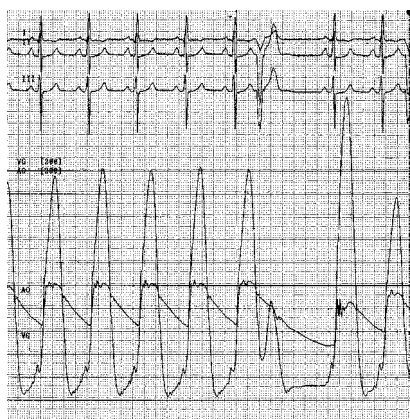


Рис. 2. Гемодинамический мониторинг, показывающий наличие в покое градиента между пиковым систолическим давлением в ЛЖ и пиковым давлением в аорте, равного 100 мм рт. ст., и постэкстрасистолического градиента, равного приблизительно 170 мм рт. ст.

рывной мониторинг градиента давления в путях оттока, чтобы убедиться в том, что в течение 5 минут после окклюзии артерии баллоном снижение градиента покоя составляет больше 30 мм рт. ст. или что снижение постэкстрасистолического градиента больше 50 мм рт. ст. Если эти критерии не выполняются (что встречается примерно у 20% пациентов) (19), можно установить баллонный катетер в другую септальную ветвь. Иногда сосуд, кровоснабжающий нужный участок МЖП, может отходить от промежуточной или диагональной артерии (23).

Использование контрастной эхокардиографии миокарда является весьма эффективным методом

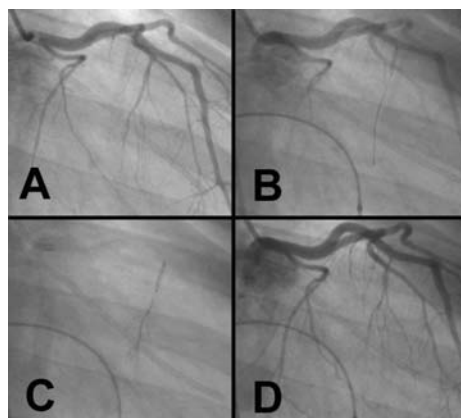


Рис. 3. А. Ангиограмма левой коронарной артерии в правой передней кривой проекции. В. Баллонный катетер, установленный в первой септальной артерии по 0,014-дюймовому проводнику, баллон раздут. С. Через просвет баллонного катетера в септальную артерию вводится контрастное вещество, чтобы убедиться в отсутствии ретроградного затекания. Д. Ангиограмма после введения этилового спирта. Видно, что первая септальная артерия проходима.

для определения септальной ветви, ответственной за кровоснабжение целевого участка миокарда. Это подтверждается увеличением количества успешных вмешательств, несмотря на уменьшение размера инфарктной зоны, что в свою очередь позволяет избежать развития осложнений (11, 23, 24). Перед тем, как ввести спирт, через раздутый баллонный катетер под контролем трансторакальной эхографии в апикальной четырехкамерной или пятикамерной позиции, вводится 1-2 мл эхоконтрастного вещества (например, Sonovue, Levovist, Optison, Albunex и т. п.). Это необходимо для того, чтобы проверить, прилегает ли контрастированный миокард к области максимального нарастания скорости выносящего потока, а также для того, чтобы отменить введение спирта в случае выявления каких-либо противопоказаний (например, при контрастировании правой части межжелудочковой перегородки) (25). Кроме того, контрастная эхокардиография помогает очертить предполагаемую зону инфаркта, убедиться в отсутствии ретроградного затекания крови и обнаружить вовлечение в зону воздействия участков миокарда, расположенных вдали от намеченной области (26), например, свободной стенки левого желудочка (11, 24) или папиллярных мышц (24, 27). Во время инъекции обычно наблюдается трансапиллярный пассаж эхоконтрастного вещества в полость желудочков. При отсутствии эхоконтрастного вещества эхокардиографию можно выполнить с использованием обычного контрастного вещества, которое через катетер с раздутым баллоном вводится в септальную артерию.

После подтверждения того, что катетер с раздутым баллоном установлен в нужной септальной артерии, можно приступить к медленному введению 0,7-3,0 мл 96% этилового спирта через просвет катетера. Необходимо внимательно следить за изменениями на электрокардиограмме и прекратить введение этанола при развитии атриовентрикулярной блокады. В последние годы наблюдается тенденция сокращения максимального количества вводимого этилового спирта до 2 мл (9, 19), что может способствовать снижению частоты развития осложнений. Баллон должен оставаться раздутым по крайней мере в течение 5 минут после введения этанола. После сдутия баллона следует произвести контрольную ангиографию левой коронарной артерии, чтобы подтвердить проходимость левой передней нисходящей артерии (рис. 3. Д). При контрольном ангиографическом исследовании не всегда выявляется окклюзия целевой септальной артерии, хотя обычно кровоток в ней замедлен. Введение этанола приводит к значительному увеличению эхоплотности миокарда при эхокардиографическом исследовании (рис. 4. В).

Если после введения этанола остаточный градиент превышает 30 мм рт. ст. в покое, баллон можно установить более проксимально, или воспользоваться более коротким баллоном, если оказалось, что во время первой инъекции этанола вет-

ви септальной артерии были окклюзированы баллоном. При необходимости аналогичным образом можно выполнить катетеризацию и введение этанола во вторую септальную ветвь. Для большинства пациентов достаточно введения этанола в одну целевую септальную ветвь, особенно если при проведении абляции применяется контрастная эхокардиография миокарда. Допускается наличие остаточного градиента менее 30 мм рт. ст., так как было показано, что на протяжении последующих месяцев приблизительно у 50% пациентов (29) происходит дальнейшее уменьшение градиента давления в путях оттока, связанное с ремоделированием желудочка (24, 28) (рис. 1).

После выполнения этаноловой абляции МЖП пациент должен находиться в кардиореанимационном отделении в течение 24 часов. При отсутствии атриовентрикулярной блокады по истечении этого срока электрод для временной стимуляции удаляют. Затем пациента можно перевести в кардиологическое отделение с круглосуточным мониторингом наблюдением, где он будет находиться вплоть до выписки из стационара.

Эффективность этаноловой абляции МЖП

Несмотря на то что до сих пор не было проведено ни одного сравнительного рандомизированного исследования, появляется все больше фактов, свидетельствующих о том, что эффективность этаноловой абляции в отношении улучшения гемодинамических и функциональных показателей сравнима с эффективностью хирургической микэтомии (18, 30-32). Приблизительно у 90% пациентов градиент снижается сразу же после проведения абляции (22, 23, 33, 34). В группе, состоящей из 241 пациента, средний градиент давления в покое сразу же после этаноловой абляции уменьшился с 72 до 20 мм рт. ст., а средний постэкстрасистолический градиент — с 148 до 62 мм рт. ст. (35).

Несмотря на недостаточное количество данных о долгосрочном наблюдении за такими пациентами, есть сведения о том, что клиническое и гемодинамическое улучшение сохраняется по меньшей мере в течение одного года (19, 22, 33, 36, 37). В группе из 178 пациентов, наблюдавшихся в течение 2-5 лет (37), были получены следующие данные: градиенты давления до проведения абляции и при последнем обследовании составляли 60 ± 35 мм рт. ст против 7 ± 14 мм рт. ст. в покое ($p < 0,001$), и 127 ± 50 мм рт. ст против 20 (28 мм рт. ст при проведении пробы Вальсальвы ($p < 0,001$). Градиент давления в путях оттока может даже снижаться с течением времени (23, 24, 28, 29), что свидетельствует о процессе ремоделирования (рис. 1). Кроме того, за время наблюдения были отмечены значительные положительные изменения, касающиеся функционального класса, толерантности к физической нагрузке и качества жизни пациентов (22, 28, 33, 37-39).

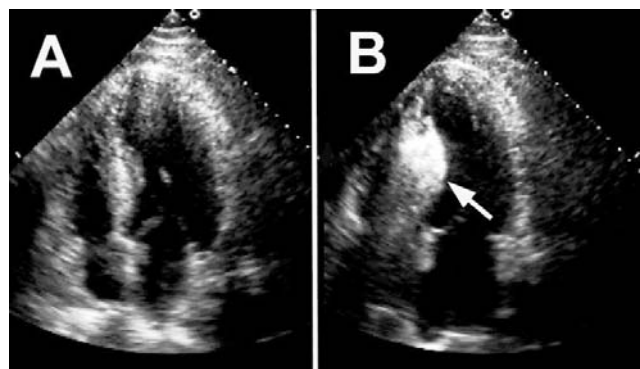


Рис. 4. А. Эхокардиограмма из апикальной 4-камерной позиции, на которой видна гипертрофированная межжелудочковая перегородка. В. После введения этанола зона некроза приобретает повышенную эхоплотность (стрелка)

Иногда, несмотря на хорошие первоначальные результаты, через некоторое время возникает необходимость в повторном проведении абляции в связи с повторным появлением градиента давления и симптомов ГКМП. По данным одного исследования, повторная абляция потребовалась семи из 50 пациентов (22).

Риск, связанный с проведением процедуры

Уровень смертности при проведении этаноловой абляции низкий и составляет от 0 до 4%, что сравнимо со смертностью при проведении хирургической микэтомии. Согласно данным Немецкого кардиологического общества (34), внутригоспитальная летальность составила 1,2% (трое из 242 пациентов). Кроме того, имеются сообщения о летальных исходах, связанных с развитием инсульта (33, 36), полной поперечной блокады сердца (33, 36), диссекции передней нисходящей артерии (22) и тромбоза правой коронарной артерии (22). Грозным осложнением является ретроградное затекание этилового спирта в переднюю нисходящую артерию, которое может привести к развитию обширного инфаркта (40, 41). Однако это осложнение встречается чрезвычайно редко. Кроме того, неопределенное значение имеют описанные выше меры предосторожности, направленные на выявление ретроградного затекания крови, которые необходимо выполнить перед введением этанола.

Есть сообщения о спонтанном развитии фибрилляции желудочков и тахикардии в течение первых 48 часов после проведения процедуры (33, 38, 40). Однако наиболее частым осложнением этаноловой абляции является преходящая или постоянная полная (поперечная) атриовентрикулярная блокада. По имеющимся данным, это осложнение отмечалось у 70% пациентов (23). Обычно полная АВ-блокада развивается вскоре после введения этанола (хотя может возникнуть и через 72 часа) (42) и чаще всего носит преходящий характер. Полная поперечная блокада сердца может разрешиться в течение первых 12 часов после проведения этаноловой абляции, а затем в течение следующей недели рецидивировать и потребовать им-

плантации кардиостимулятора (19). Мы, как и некоторые другие авторы (8, 43), прибегаем к имплантации кардиостимулятора, если блокада сохраняется более 48-72 часов, хотя при более продолжительном наблюдении у многих пациентов проводимость в атриовентрикулярном соединении может восстанавливаться. В конечном счете, около 10-20% пациентов нуждались в установке кардиостимулятора. По результатам недавно проведенного исследования в группе из 224 пациентов частота установки кардиостимулятора составила 14% (43). Наличие у пациента нарушений проводимости (особенно блокады левой ножки пучка Гиса) может повышать риск развития полной поперечной блокады сердца после проведения процедуры абляции (10, 12, 43). Обнаружено, что другими независимыми факторами, повышающими вероятность установки кардиостимулятора, являются женский пол, болюсное введение этанола, а также введение этанола более чем в одну септальную артерию (43). Контрастная эхокардиография сердца позволяет ограничить размер инфарктной зоны. В одном из исследований благодаря применению контрастной эхокардиографии удалось добиться снижения частоты имплантации постоянного кардиостимулятора с 17 до 7% (23). Тем не менее это случается чаще, чем при проведении хирургической микэтомии, когда потребность в установке постоянного кардиостимулятора возникает у 2% пациентов (31, 44).

Блокада правой ножки пучка Гиса выявляется более чем у половины пациентов (12, 19, 45). И это неудивительно, так как правая ножка пучка Гиса представляет собой обособленный структурный элемент, получающий в 90% случаев кровоснабжение из септальных ветвей передней межжелудочковой артерии, в то время как левая ножка, имеющая форму веера, получает двойное кровоснабжение — из септальных ветвей как передней, так и задней нисходящих артерий. Однако может быть затронута и левая ножка, а блокада передней ветви левой ножки, по мнению ряда авторов, развивается у 11% пациентов (12).

После этаноловой абляции у пациентов с кардиостимулятором может наблюдаться неэффективная стимуляция, если желудочковый электрод был расположен около межжелудочковой перегородки (46). При этом в ответ на импульс кардиостимулятора сокращения желудочков не происходит. В качестве меры предосторожности у таких пациентов в первые дни после абляции можно увеличить параметры стимуляции до максимальных значений.

В настоящее время нет данных об аритмогенном действии этаноловой абляции, что подтверждается результатами ряда электрофизиологических исследований, проведенных до и после абляции в двух группах больных (всего 78 человек) (19, 23). Кроме того, ни в одной из публикаций не сообщается об увеличении частоты желудочковых

аритмий или внезапной смерти на протяжении всего периода наблюдения.

Заключение

Этаноловая абляция постепенно вытесняет хирургическую микэтомю в тех случаях, когда речь идет о выборе метода лечения больных с обструктивной ГКМП, рефрактерных к лекарственной терапии. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что процент успешно выполненных вмешательств высок и сравним с результатами хирургической микэтомии. Однако этаноловая абляция обладает тем преимуществом, что ее можно проводить у пациентов, которым противопоказано обширное хирургическое вмешательство. К преимуществам этаноловой абляции по сравнению с хирургической микэтомией также относятся более короткий срок госпитализации, минимальная болезненность и возможность избежать развития осложнений, связанных с хирургическим вмешательством и сердечно-легочным шунтированием. Алкогольная абляция имеет значительную кривую обучения, с потенциально тяжелыми осложнениями, наиболее частым из которых является атриовентрикулярная блокада, требующая имплантации кардиостимулятора у 10-20% пациентов. Несмотря на то что частота развития осложнений снижается с накоплением опыта и внедрением таких методов визуализации, как контрастная эхокардиография, этаноловую абляцию должны проводить только опытные врачи и только тщательно подобранной категории больных.

Список литературы

1. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, et al. Epidemiology of Hypertrophic Cardiomyopathy-Related Death : Revisited in a Large Non-Referral-Based Patient Population. *Circulation* 2000, 102, 858-864.
2. 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.
3. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, 3rd, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy (1). *N. Engl. J. Med.*, 1987, 316, 780-9.
4. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*, 2002, 287, 1308-20.
5. Brugada P, de Swart H, Smeets JL, Wellens HJ. Transcatheter chemical ablation of ventricular tachycardia. *Circulation*, 1989, 79, 475-82.
6. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*, 1995, 346, 211-4.
7. Spencer WH, III, Roberts R. Alcohol Septal Ablation in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: The Need for a Registry. *Circulation*, 2000, 102, 600-601.
8. Gietzen FH, Leuner CJ, Obergassel L, Strunk-Mueller C, Kuhn H. Role of transcatheter ablation of septal hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy, New York Heart Association

functional class III or IV, and outflow obstruction only under provokable conditions. *Circulation*, 2002, 106, 454-9.

9. Kuhn H, Gietzen FH, Schafer M, et al. Changes in the left ventricular outflow tract after transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH) for hypertrophic obstructive cardiomyopathy as assessed by transoesophageal echocardiography and by measuring myocardial glucose utilization and perfusion. *Eur. Heart J.*, 1999, 20, 1808-17.

10. Lakkis NM, Nagueh SF, Kleiman NS, et al. Echocardiography-guided ethanol septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation*, 1998, 98, 1750-5.

11. Nagueh SF, Lakkis NM, He ZX, et al. Role of myocardial contrast echocardiography during nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998, 32, 225-9.

12. Runquist LH, Nielsen CD, Killip D, Gazes P, Spencer WH, 3rd. Electrocardiographic findings after alcohol septal ablation therapy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 2002, 90, 1020-2.

13. Flores-Ramirez R, Lakkis NM, Middleton KJ, Killip D, Spencer WH, 3rd, Nagueh SF. Echocardiographic insights into the mechanisms of relief of left ventricular outflow tract obstruction after nonsurgical septal reduction therapy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 37, 208-14.

14. Henein MY, O'Sullivan CA, Ramzy IS, Sigwart U, Gibson DG. Electromechanical left ventricular behavior after nonsurgical septal reduction in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, 34, 1117-22.

15. Park T-H, Lakkis NM, Middleton KJ, et al. Acute Effect of Nonsurgical Septal Reduction Therapy on Regional Left Ventricular Asynchrony in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Circulation*, 2002, 106, 412-415.

16. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, et al. Changes in Left Ventricular Diastolic Function 6 Months After Nonsurgical Septal Reduction Therapy for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Circulation*, 1999, 99, 344-347.

17. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, et al. Changes in left ventricular filling and left atrial function six months after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, 34, 1123-1128.

18. Sitges M, Shiota T, Lever HM, et al. Comparison of left ventricular diastolic function in obstructive hypertrophic cardiomyopathy in patients undergoing percutaneous septal alcohol ablation versus surgical myotomy/myectomy. *Am. J. Cardiol.*, 2003, 91, 817-21.

19. Boekstegers P, Steinbiger P, Molnar A, et al. Pressure-guided nonsurgical myocardial reduction induced by small septal infarctions in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, 846-53.

20. Nagueh SF, Stetson SJ, Lakkis NM, et al. Decreased expression of tumor necrosis factor-alpha and regression of hypertrophy after nonsurgical septal reduction therapy for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation*, 2001, 103, 1844-50.

21. Mazur W, Nagueh SF, Lakkis NM, et al. Regression of left ventricular hypertrophy after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation*, 2001, 103, 1492-6.

22. Lakkis NM, Nagueh SF, Dunn JK, Killip D, Spencer III WH. Nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: one-year follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36, 852-855.

23. Faber L, Seggewiss H, Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. *Circulation*, 1998, 98, 2415-21.

24. Faber L, Seggewiss H, Ziemssen P, Gleichmann U. Intraprocedural myocardial contrast echocardiography as a routine procedure in percutaneous transluminal septal myocardial ablation: detection of threatening myocardial necrosis distant from the septal target area. *Cath. Cardiovasc. Interv.*, 1999, 47, 462-6.

25. Okayama H, Sumimoto T, Morioka N, Yamamoto K, Kawada H. Usefulness of selective myocardial contrast echocardiography in percutaneous transluminal septal myocardial ablation: a case report. *Jpn. Circ. J.*, 2001, 65, 842-4.

26. Faber L, Ziemssen P, Seggewiss H. Targeting percutaneous transluminal septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy by intraprocedural echocardiographic monitoring. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2000, 13, 1074-9.

27. Harada T, Ohtaki E, Sumiyoshi T. Papillary muscles identified by myocardial contrast echocardiography in preparation for percutaneous transluminal septal myocardial ablation. *Acta Cardiol.*, 2002, 57, 25-7.

28. Faber L, Meissner A, Ziemssen P, Seggewiss H. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: long term follow up of the first series of 25 patients. *Heart*, 2000, 83, 326-31.

29. Seggewiss H, Faber L, Meissner A, Meyners W, Krater L, Ziemssen P. Improvement of acute results after percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy during mid-term follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 35, 188A. Abstract.

30. Firoozi S, Elliott PM, Sharma S, et al. Septal myotomy-myectomy and transcatheter septal alcohol ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A comparison of clinical, haemodynamic and exercise outcomes. *Eur. Heart J.*, 2002, 23, 1617-24.

31. Nagueh SF, Ommen SR, Lakkis NM, et al. Comparison of ethanol septal reduction therapy with surgical myectomy for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, 1701-6.

32. Qin JX, Shiota T, Lever HM, et al. Outcome of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after percutaneous transluminal septal myocardial ablation and septal myectomy surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, 1994-2000.

33. Gietzen FH, Leuner CJ, Raute-Kreinsen U, et al. Acute and long-term results after transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH). Catheter interventional treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur. Heart J.*, 1999, 20, 1342-54.

34. Faber L, Seggewiss H, Kuhn H, et al. Catheter interventional septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: an analysis of the follow-up data from the registry of the German Society of Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 39, 3A. Abstract.

35. Seggewiss H, Faber L, Ziemssen P, et al. Age related acute results of percutaneous septal ablation in hypertrophic obstructive

- tive cardiomyopathy. J. Am. Coll. Cardiol., 2000, 35, 188A. Abstract.
36. Oomman A, Ramachandran P, Subramanyan K, Kalarickal MS, Osman MN. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in drug-resistant hypertrophic obstructive cardiomyopathy: 18-month follow-up results. J. Invasive Cardiol., 2001, 13, 526-30.
 37. Welge D, Faber L, Werlemann B, et al. Long-term outcome after percutaneous septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. J. Am. Coll. Cardiol., 2002, 39, 173A. Abstract.
 38. Kim JJ, Lee CW, Park SW, et al. Improvement in exercise capacity and exercise blood pressure response after transcatheter alcohol ablation therapy of septal hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. Am. J. Cardiol., 1999, 83, 1220-3.
 39. Knight C, Kurbaan AS, Seggewiss H, et al. Nonsurgical Septal Reduction for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: Outcome in the First Series of Patients. Circulation, 1997, 95, 2075-2081.
 40. Knight C, Kurbaan AS, Seggewiss H, et al. Nonsurgical septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: outcome in the first series of patients. Circulation, 1997, 95, 2075-81.
 41. Dimitrow PP, Dudek D, Dubeil JS. The risk of alcohol leakage into the left anterior descending coronary artery during non-surgical myocardial reduction in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Eur. Heart J., 2001, 22, 437-8.
 42. Kern MJ, Holmes DG, Simpson C, Bitar SR, Rajjoub H. Delayed occurrence of complete heart block without warning after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Cath. Cardiovasc. Interv., 2002, 56, 503-7.
 43. Chang SM, Nagueh SF, Spencer I, William H., Lakkis NM. Complete heart block: determinants and clinical impact in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy undergoing nonsurgical septal reduction therapy. J. Am. Coll. Cardiol., 2003, 42, 296-300.
 44. ten Berg JM, Suttorp MJ, Knaepen PJ, Ernst SM, Vermeulen FE, Jaarsma W. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Initial results and long-term follow-up after Morrow septal myectomy. Circulation, 1994, 90, 1781-5.
 45. Kazmierczak J, Kornacewicz-Jach Z, Kisly M, Gil R, Wojtarowicz A. Electrocardiographic changes after alcohol septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Heart, 1998, 80, 257-62.
 46. Valettas N, Rho R, Beshai J, et al. Alcohol septal ablation complicated by complete heart block and permanent pacemaker failure. Cath. Cardiovasc. Interv., 2003, 58, 189-93.
 47. Braunwald E, Seidman CE, Sigwart U. Contemporary Evaluation and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation, 2002, 106, 1312-1316.
 48. Seggewiss H. Medical therapy versus interventional therapy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Curr. Control Trials Cardiovasc. Med., 2000, 1, 115-119.