

Препоръки за поведение при кардиомиопатии

Разработени от работната група за диагностика и лечение на кардиомиопатии на Европейското дружество по кардиология (ESC)

Автори/членове на работната група: Elena Arbelo  *†, (Председател) (Испания), Alexandros Protonotarios  ‡, (Координатор на работната група (Великобритания), Juan R. Gimeno  ‡, (Координатор на работната група (Испания), Eloisa Arbustini  (Италия), Roberto Barriales-Villa  (Испания), Cristina Basso  (Италия), Connie R. Bezzina  (Нидерландия), Elena Biagini  (Италия), Nico A. Blom  1 (Нидерландия), Rudolf A. de Boer  (Нидерландия), Tim De Winter (Белгия), Perry M. Elliott  (Великобритания), Marcus Flather  (Великобритания), Pablo Garcia-Pavia (Spain), Kristina H. Naugaa  (Sweden), Jodie Ingles (Australia), Ruxandra Oana Jurcut  (Румъния), Sabine Klaassen  (Германия), Giuseppe Limongelli  (Италия), Bart Loeys  2 (Белгия), Jens Mogensen  (Дания), Iacopo Olivetto  (Италия), Antonis Pantazis  (Великобритания), Sanjay Sharma  (Великобритания), J. Peter Van Tintelen  (Нидерландия), James S. Ware  (Великобритания), Juan Pablo Kaski  *†, (Председател) (Великобритания), и Група за научни документи на ESC

***Автори кореспонденти:** : Elena Arbelo, Arrhythmia Section, Cardiology Department, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain, IDIBAPS, Institut d'Investigació August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, Spain, and European Reference Network for Rare, Low Prevalence and Complex Diseases of the Heart, ERN GUARD-Heart, Barcelona, Spain. Tel: +34 93 22 75 55 11, E-mail: ; and Juan Pablo Kaski, Centre for Paediatric Inherited and Rare Cardiovascular Disease, University College London, Institute of Cardiovascular Science, London, United Kingdom and Centre for Inherited Cardiovascular Diseases, Great Ormond Street Hospital, London, United Kingdom. Tel: +44 78 29 88 39, E-mail: elenaarbelo@secardiologia.es j.kaski@ucl.ac.uk

† Двамата председатели допринесоха еднакво за документа и са съвместни автори.

‡ Двамата координатори на работните групи допринесоха еднакво за документа.

Принадлежностите на автора/члена на работната група са посочени в информацията за автора.

¹ Представяващ Европейската асоциация за педиатрична и вродена кардиология (AEPC)

² Представяващ Европейското дружество по човешка генетика (ESHG)

Комитет за клинични практически препоръки на ESC (CPG): изброени в Приложениято.

Подспециални общности на ESC, участвали в разработването на този документ:

Асоциации: Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Съвети: Съвет по сърдечносъдова геномика.

Работни групи: Анатомия и патология на развитието, Миокардни и перикардни заболявания

Пациентски форум

Съдържанието на тези препоръки на Европейското кардиологично дружество (ESC) е публикувано само за лична и образователна употреба. Не е разрешено търговско използване. Нито една част от Препоръките на ESC не може да бъде превеждана или възпроизвеждана под каквато и да е форма без писмено разрешение от ESC. Разрешение може да бъде получено след подаване на писмена молба до Oxford University Press, издателя на European Heart Journal, и страната, упълномощена да обработва такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oup.com).

Декларация. Препоръките на ESC представляват възгледите на ESC и са изготвени след внимателно разглеждане на научните и медицински познания и наличните доказателства към момента на публикуването им. ESC не носи отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или неяснота между Препоръките на ESC и всякакви други официални указания или препоръки, издадени от съответните органи за обществено здравеопазване, по-специално във връзка с доброто използване на здравни грижи или терапевтични стратегии. Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло под внимание Препоръките на ESC, когато упражняват клиничната си преценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии; въпреки това Препоръките на ESC не отменят, по никакъв начин, индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения, като вземат предвид здравословното състояние на всеки пациент и след консултация с този пациент и, когато е подходящо и/или необходимо, на пациента болногледач. Препоръките на ESC също не освобождават здравните специалисти от пълното и внимателно разглеждане на съответните официални актуализирани указания или препоръки, издадени от компетентните органи за обществено здравеопазване, за да управляват случая на всеки пациент в светлината на научно приетите данни в съответствие с техните съответни етични и професионални задължения. Отговорност на здравния специалист е също така да провери приложимите правила и разпоредби, свързани с лекарствата и медицинските изделия към момента на предписване.

© Европейското дружество по кардиология 2023. Всички права запазени. За разрешения, моля, изпратете имейл: journals.permissions@oup.com.

Изданието е отпечатано с подкрепата на:

• AstraZeneca • **teva** • sopharma • **SERVIER** • Pfizer • МЕДОСНЕМІЕ •

Рецензенти: Philippe Charron, (Координатор на CPG Review) (Франция), Massimo Imazio, (Координатор на CPG Review) (Италия), Magdy Abdelhamid (Египет), Victor Aboyans (Франция), Michael Arad (Израел), Folkert W. Asselbergs (Нидерландия), Riccardo Asteggiano (Италия), Zofia Bilinska (Полша), Damien Bonnet (Франция), Henning Bundgaard (Дания), Nuno Miguel Cardim (Португалия), Jelen Čelutkienė (Литва), Maja Cikes (Хърватия), Gaetano Maria De Ferrari (Италия), Veronica Dusi (Италия), Volkmar Falk (Германия), Laurent Fauchier (Франция), Estelle Gandjbakhch (Франция), Tiina Heliö (Финландия), Konstantinos Koskinas (Швейцария), Dipak Kotecha (Великобритания), Ulf Landmesser (Германия), George Lazaros (Гърция), Basil S. Lewis (Израел), Ales Linhart (Чехия), Maja-Lisa Løchen (Норвегия), Benjamin Meder (Германия), Richard Mindham (Великобритания), James Moon (Великобритания), Jens Cosedis Nielsen (Дания), Steffen Petersen (Великобритания), Eva Prescott (Дания), Mary N. Sheppard (Великобритания), Gianfranco Sinagra (Италия), Marta Sitges (Испания), Jacob Tfelt-Hansen (Дания), Rhian Touyz (Канада), Rogier Veltrop (Нидерландия), Josef Veselka (Чехия), Karim Wahbi (Франция), Arthur Wilde (Нидерландия), and Katja Zeppenfeld (Нидерландия)

Всички експерти, участващи в разработването на тези препоръки, са подали декларации за интерес. Те са събрани в доклад и едновременно публикувани в допълнителен документ към препоръките. Докладът е достъпен и на уебсайта на ESC www.escardio.org/Guidelines

SD Вижте European Heart Journal онлайн за допълнителни документи, които включват основна информация и таблици с доказателства.

Редактор: Доц. д-р Мариана Господинова, д.м. - член на УС на Дружество на кардиолозите в България, председател на РГ по миокардни и перикардни заболявания към ДКБ, кардиолог в УМБАЛ “Св. Иван Рилски”.

Публикувано онлайн преди отпечатването на 25 август 2023 г.

Ключови думи Препоръки • Аритмия • Аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия • Кардиомиопатии • Диагностика • Дилатативна кардиомиопатия • Генетика • Генетично консултиране • Генетично изследване • Хипертрофична кардиомиопатия • Имплантируем кардиовертер дефибрилатор • Лечение • Мултиmodalна образна диагностика • Недилатативна левокамерна кардиомиопатия • Бременност • Рестриктивна кардиомиопатия • Рискава стратификация • Скрининг • Спорт • Внезапна сърдечна смърт

Съдържание

	Стр.		Стр.
1. Увод	7	6.6. Лабораторни изследвания	22
2. Въведение	9	6.7. Мултиmodalна образна диагностика	22
3. Фенотипен подход към кардиомиопатиите	9	6.7.1. Общи съображения	22
3.1. Дефиниции	12	6.7.2. Ехокардиография	22
3.2. Кардиомиопатии - фенотипове	12	6.7.3. Сърдечен магнитен резонанс	23
3.2.1. Хипертрофична кардиомиопатия	12	6.7.3.1. Специални съображения	23
3.2.2. Дилатативна кардиомиопатия	12	6.7.4. Компютърна томография и нуклеарна медицина	26
3.2.3. Недилатативна левокамерна кардиомиопатия	12	6.7.5. Ендомиокардна биопсия	26
3.2.4. Аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия	14	6.8. Генетично изследване и консултиране	27
3.2.5. Рестриктивна кардиомиопатия	15	6.8.1. Генетична архитектура	27
3.3. Други отличителни белези и синдроми, свързани с фенотипове кардиомиопатии	15	6.8.2. Генетично тестване	27
3.3.1. Левокамерна хипертрабекулация (некомпактна лява камера)	15	6.8.2.1. Не-Менделови кардиомиопатии и изводите от генетичното изследване	32
3.3.2. Синдром на Такоцубо	15	6.8.2.2. Докладване на генетични тестове и интерпретация на установените варианти	32
4. Епидемиология	15	6.8.3. Генетично консултиране	32
4.1. Специални популации	16	6.8.3.1. Генетично консултиране при деца	33
5. Интегрирано поведение при диагностика и лечение на пациента	16	6.8.3.2. Генетично консултиране преди и след теста (пробанд)	33
5.1. Мултидисциплинарни екипи за кардиомиопатия	16	6.8.3.3. Генетично консултиране за каскадно тестване	33
5.2. Координация между различните нива на грижа	16	6.8.3.4. Пренатална или предимплантационна генетична диагностика	34
6. Пътят на пациента	17	6.9. Диагностичен подход при педиатрични пациенти	35
6.1. Клинична изява	18	6.9.1. Кардиомиопатия с начало в инфантилна и ранна детска възраст	36
6.2. Първоначална оценка	18	6.10. Общи принципи при лечение на пациенти с кардиомиопатия	37
6.3. Систематичен подход към диагностика на кардиомиопатията	18	6.10.1. Оценка на симптомите	37
6.4. Анамнеза и физикален преглед	18		
6.5. Електрокардиография и амбулаторно проследяване на сърдечния ритъм	19		

6.10.2. Лечение на сърдечната недостатъчност	37	7.2.1.6. Нуклеарна медицина	61
6.10.2.1. Превантивна медицинска терапия за сърдечна недостатъчност при безсимптомни носители/ранна проява на заболяването	38	7.2.2. Генетично изследване и семеен скрининг	61
6.10.2.2. Сърдечна трансплантация	38	7.2.2.1. Генетично тестване	62
6.10.2.3. Устройства за подпомагане на лявата камера	39	7.2.3. Оценка на симптомите	62
6.10.3. Лечение на предсърдни аритмии	39	7.2.4. Лечение	62
6.10.3.1. Антикоагулация	39	7.2.5. Превенция на внезапна сърдечна смърт при дилатативна кардиомиопатия	62
6.10.3.2. Контрол на честотата	39	7.2.5.1. Вторична превенция на внезапна сърдечна смърт	62
6.10.3.3. Контрол на ритъма	41	7.2.5.2. Първична превенция на внезапна сърдечна смърт	62
6.10.3.4. Коморбидности и лечение на рисковите фактори	41	7.3. Недилатативна левокамерна кардиомиопатия	64
6.10.4. Лечение на камерни аритмии	42	7.3.1. Диагноза	64
6.10.5. Използване на устройства: имплантируем кардиовертер дефибрилатор	42	7.3.1.1. Индексен случай	64
6.10.6. Рутинно проследяване на пациенти с кардиомиопатия	44	7.3.1.2. Родственици	65
6.11. Семеен скрининг и проследяване на роднините	44	7.3.1.3. Диагностична оценка	65
6.11.1. Специални съображения при семейния скрининг	45	7.3.1.4. Електрокардиографски характеристики	65
6.12. Психологическа подкрепа при пациенти с кардиомиопатия и членове на семейството	46	7.3.1.5. Ехокардиография	65
6.13. Пътят на пациента	47	7.3.1.6. Сърдечен магнитен резонанс	65
7. Специфични фенотипове кардиомиопатия	47	7.3.1.7. Нуклеарна медицина	65
7.1. Хипертрофична кардиомиопатия	47	7.3.1.8. Ендомиокардна биопсия	65
7.1.1. Диагноза	47	7.3.2. Генетично изследване	65
7.1.1.1. Диагностични критерии	47	7.3.3. Оценка на симптомите	66
7.1.1.2. Диагностичен подход	47	7.3.4. Лечение	66
7.1.1.3. Ехокардиография	47	7.3.5. Превенция на внезапна сърдечна смърт при недилатативна левокамерна кардиомиопатия	66
7.1.1.4. Сърдечен магнитен резонанс	48	7.3.5.1. Вторична превенция на внезапна сърдечна смърт	66
7.1.1.5. Нуклеарна медицина	49	7.3.5.2. Първична превенция на внезапна сърдечна смърт	66
7.1.2. Генетично изследване и фамилен скрининг	49	7.4. Аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия	67
7.1.3. Оценка на симптомите	50	7.4.1. Диагноза	67
7.1.4. Лечение на симптомите и усложненията	50	7.4.1.1. Индексен случай	67
7.1.4.1. Лечение на обструкцията на изходния тракт на лявата камера	51	7.4.1.2. Родственици	67
7.1.4.1.1. Общи мерки	51	7.4.1.3. Диагностична обработка	67
7.1.4.1.2. Медикаментозна терапия	51	7.4.1.4. Електрокардиография и Холтер мониториране	67
7.1.4.1.3. Инвазивно лечение на изходния тракт на лявата камера (редуцираща септума терапия)	53	7.4.1.5. Ехокардиография и сърдечен магнитен резонанс	67
7.1.4.2. Лечение на симптомите при пациенти без обструкция на изходния тракт на лявата камера	54	7.4.1.6. Ендомиокардна биопсия	67
7.1.4.2.1. Сърдечна недостатъчност и гръдна болка	54	7.4.1.7. Нуклеарна медицина	67
7.1.4.2.2. Сърдечна ре-синхронизираща терапия	54	7.4.1.8. Фенокопия на аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия	67
7.1.5. Профилактика на внезапната сърдечна смърт при хипертрофична кардиомиопатия	56	7.4.2. Генетично тестване и фамилен скрининг	68
7.1.5.1. Апикални аневризми на лявата камера	57	7.4.3. Оценка на симптомите	68
7.1.5.2. Систолна дисфункция на лявата камера	57	7.4.4. Лечение	68
7.1.5.3. Късно гадолинево усилване при сърдечно-магнитен резонанс	57	7.4.4.1. Антиаритмична терапия	68
7.1.5.4. Абнормен отговор на кръвното налягане при натоварване	57	7.4.5. Предотвратяване на внезапна сърдечна смърт при аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия	68
7.1.5.5. Саркомерни варианти	58	7.4.5.1. Вторична профилактика на внезапна сърдечна смърт	69
7.1.5.6. Превенция на внезапната сърдечна смърт	58	7.4.5.2. Първична профилактика на внезапна сърдечна смърт	69
7.2. Дилатативна кардиомиопатия	60	7.5. Рестриктивна кардиомиопатия	70
7.2.1. Диагноза	60	7.5.1. Диагноза	70
7.2.1.1. Индексен случай	60	7.5.2. Генетично тестване	70
7.2.1.2. Роднини	60	7.5.3. Оценка на симптомите	71
7.2.1.3. Диагностичен подход	60	7.5.4. Лечение	71
7.2.1.4. Ехокардиография	61	7.6. Синдромни и метаболитни кардиомиопатии	72
7.2.1.5. Сърдечен магнитен резонанс	61	7.6.1. Болест на Anderson–Fabry	72
		7.6.1.1. Определение	72
		7.6.1.2. Диагноза, клинична оценка и диференциална диагноза	72
		7.6.1.3. Клинично протичане, изход и стратификация на риска	72
		7.6.1.4. Лечение	72

7.6.2. RAS-опатии	75
7.6.2.1. Определение	75
7.6.2.2. Диагноза, клинична оценка и диференциална диагноза	75
7.6.2.3. Клинично протичане, лечение и стратификация на риска от внезапна смърт	75
7.6.2.4. Лечение	75
7.6.3. Атаксия на Friedreich	76
7.6.3.1. Определение	76
7.6.3.2. Диагноза, клинична оценка и диференциална диагноза	76
7.6.3.3. Клинично протичане, лечение и стратификация на риска	76
7.6.3.4. Лечение	77
7.6.4. Нарушения с натрупване на гликоген	77
7.6.4.1. Определение	77
7.6.4.2. Диагноза, клинична оценка и диференциална диагноза	77
7.6.4.3. Клинично протичане, лечение и стратификация на риска	77
7.6.4.4. Лечение	77
7.7. Амилоидоза	77
7.7.1. Определение	77
7.7.2. Диагноза, клинична оценка и диференциална диагноза	77
7.7.3. Клинично протичане и стратификация на риска	78
7.7.4. Лечение	78
7.7.4.1. Специфични терапии	79
8. Други препоръки	79
8.1. Спорт	79
8.1.1. Сърдечно-съдови ползи от физическо натоварване	79
8.1.2. Свързана с физическо натоварване внезапна сърдечна смърт и предишни препоръки за физическо натоварване при пациенти с кардиомиопатия	80
8.1.3. Препоръки за физическо натоварване при хипертрофична кардиомиопатия	80
8.1.4. Препоръки за физическо натоварване при аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия	80
8.1.5. Препоръки за физическо натоварване при дилатативна кардиомиопатия и недилатативна левокамерна кардиомиопатия	80
8.2. Репродуктивни проблеми	81
8.2.1. Контрацепция, оплождане ин витро и хормонално лечение	81
8.2.2. Поведение във връзка с бременността	81
8.2.2.1. Преди забременяване	81
8.2.2.2. Бременност	81
8.2.2.3. Определяне на времето и начина на раждане	81
8.2.2.4. След раждането	82
8.2.2.5. Фармакологично лечение: общи аспекти	82
8.2.2.6. Специфични кардиомиопатии	82
8.2.2.7. Перипартална кардиомиопатия	83
8.3. Препоръки за несърдечна хирургия	83
9. Изисквания към специализираните отделения по кардиомиопатии	84
10. Живот с кардиомиопатия: съвети за пациентите	84
11. Полови различия при кардиомиопатиите	85
12. Коморбидности и сърдечно-съдови рискови фактори при кардиомиопатии	85
12.1. Сърдечно-съдови рискови фактори	85
12.2. Дилатативна кардиомиопатия	86
12.3. Хипертрофична кардиомиопатия	86
12.4. Аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия	86
13. Коронавирусна инфекция (COVID-19) и кардиомиопатии	86

14. Ключови послания	86
15. Пропуски в доказателствата	87
16. Послания "Какво да правим" и "Какво да не правим" в Препоръките	89
17. Допълнителни данни	93
18. Декларация за наличност на данни	93
19. Информация за авторите	93
20. Приложение	94
21. Благодарности	95
22. Използвана литература	95

Таблицы с препоръки Стр.

Препоръки Таблица 1 – Препоръки за предоставяне на грижи от мултидисциплинарни екипи за кардиомиопатия.....	17
Препоръки Таблица 2 – Препоръки за диагностична оценка при кардиомиопатии.....	18
Препоръки Таблица 3 – Препоръки за лабораторни изследвания за диагностициране на кардиомиопатии.....	22
Препоръки Таблица 4 – Препоръка за ехокардиографска оценка при пациенти с кардиомиопатия.....	22
Препоръки Таблица 5 – Препоръки за индикации за сърдечен магнитен резонанс при пациенти с кардиомиопатия..	24
Препоръки Таблица 6 – Препоръки за компютърна томография и нуклеарна медицина.....	26
Препоръка Таблица 7 – Препоръка за ендомиокардна биопсия при пациенти с кардиомиопатия.....	26
Препоръки Таблица 8 – Препоръки за генетично консултиране и тестване при кардиомиопатии.....	35
Препоръки Таблица 9 – Препоръка за сърдечна трансплантация при пациенти с кардиомиопатия.....	38
Препоръки Таблица 10 – Препоръка за имплантиране на устройство за подпомагане на лявата камера при пациенти с кардиомиопатия.....	38
Препоръки Таблица 11 – Препоръки за лечение на предсърдно мъждене и предсърдно трептене при пациенти с кардиомиопатия.....	41
Препоръки Таблица 12 – Препоръки за имплантируем кардиовертер дефибрилатор при пациенти с кардиомиопатия..	43
Препоръки Таблица 13 – Препоръки за рутинно проследяване на пациенти с кардиомиопатия.....	44
Препоръки Таблица 14 – Препоръки за семеен скрининг и последваща оценка на родственици.....	44
Препоръки Таблица 15 – Препоръки за психологическа подкрепа при пациенти и членове на семейството с кардиомиопатии.....	47
Препоръки Таблица 16 – Препоръка за оценка на обструкцията на изходния тракт на лявата камера.....	47
Препоръка Таблица 17 – Допълнителна препоръка за оценка със сърдечно-съдов магнитен резонанс при хипертрофична кардиомиопатия.....	48
Препоръки Таблица 18 – Препоръки за лечение на обструкцията на изходния тракт на лявата камера (общи мерки).....	48
Препоръки Таблица 19 – Препоръки за фармакологично лечение на обструкцията на изходния тракт на лявата камера..	52
Препоръки Таблица 20 – Препоръки за септална редуцираща терапия.....	54
Препоръки Таблица 21 – Препоръки относно показанията за имплантиране на електрокардиостимулатор при пациенти с	

обструкция.....	55
Препоръки Таблица 22 – Препоръки при болка в гърдите при усилие при пациенти без обструкция на изходния тракт на лявата камера.....	55
Препоръки Таблица 23 – Допълнителни препоръки за превенция на внезапната сърдечна смърт при пациенти с хипертрофична кардиомиопатия.....	59
Препоръки Таблица 24 – Препоръки за имплантируем кардиовертер дефибрилатор при пациенти с дилатативна кардиомиопатия.....	64
Препоръка Таблица 25 – Препоръка за мониториране на електрокардиограмата в покой и на амбулаторната електрокардиограма при пациенти с недилатативна левокамерна кардиомиопатия.....	65
Препоръки Таблица 26 – Препоръки за имплантация на кардиовертер дефибрилатор при пациенти с недилатативна левокамерна кардиомиопатия.....	66
Препоръка Таблица 27 – Препоръка за мониториране на електрокардиограмата в покой и амбулаторно електрокардиографско мониториране при пациенти с аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия.....	67
Препоръки Таблица 28 – Препоръки за антиаритмично лечение на пациенти с аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия.....	68
Препоръки Таблица 29 – Препоръки за превенция на внезапната сърдечна смърт при пациенти с аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия.....	69
Препоръки Таблица 30 – Препоръки за лечение на пациенти с рестриктивна кардиомиопатия.....	72
Препоръки Таблица 31 – Препоръки за физическо натоварване при пациенти с кардиомиопатия.....	80
Препоръки Таблица 32 – Препоръки при репродуктивни въпроси при пациенти с кардиомиопатия.....	83
Препоръки Таблица 33 – Препоръки за несърдечна хирургия при пациенти с кардиомиопатия.....	83
Препоръки Таблица 34 – Препоръка за лечение на сърдечно-съдовите рискови фактори при пациенти с кардиомиопатия.....	86

Списък на таблиците

Таблица 1 Клас препоръки.....	8
Таблица 2 Доказателствено ниво.....	8
Таблица 3 Морфологични и функционални характеристики, използвани за описание на фенотиповете кардиомиопатии	12
Таблица 4 Ключови епидемиологични показатели при възрастни и деца за различните фенотипове	15
Таблица 5 Примери за модели на унаследяване, които трябва да повдигнат съмнение за специфични генетични етиологии, групирани според фенотипа на кардиомиопатията	19
Таблица 6 Примери за белези и симптоми, които трябва да породят съмнение за специфични етиологии, групирани според фенотипа	20
Таблица 7 Примери за електрокардиографски характеристики, които трябва да породят съмнение за специфични етиологии, групирани според фенотипа	21

Стр.

Таблица 8 Лабораторни тестове от първо ниво (да се извършва при всеки пациент) и от второ ниво (да се извършва при подбрани пациенти след оценка от специалист за идентифициране на специфични етиологии), групирани по фенотипа на кардиомиопатията.....	23
Таблица 9 Често срещани приложими резултати при мулти-модално изобразяване	26
Таблица 10 Преглед на гените, свързани с моногенни, несиндромни кардиомиопатии и техният относителен принос към различните фенотипове	28
Таблица 11 Полза от генетично изследване при кардиомиопатии	31
Таблица 12 Специфични въпроси, които трябва да се вземат предвид при консултиране на деца	32
Таблица 13 Ключови точки за обсъждане на генетичното консултиране преди и след теста	34
Таблица 14 Пренатални и пре-имплантационни възможности и последствия.....	34
Таблица 15 Предсърдно мъждене и кардиомиопатии.....	40
Таблица 16 Психологични съображения.....	46
Таблица 17 Оценка с образни мметоди при хипертрофична кардиомиопатия.....	48
Таблица 18 Ехокардиографски характеристики, които подсказват специфични етиологии при хипертрофична кардиомиопатия.....	49
Таблица 19 Основни клинични характеристики, свързани с повишен риск от внезапна сърдечна смърт.....	56
Таблица 20 Негенетични причини за дилатативна кардиомиопатия.....	61
Таблица 21 Високорискови генотипове и свързаните с тях предиктори за внезапна сърдечна смърт.....	64
Таблица 22 Клинични характеристики и лечение на синдромни и метаболитни кардиомиопатии.....	73
Таблица 23 Червени флагове за болестта на Anderson–Fabry	75
Таблица 24 Общи препоръки за ежедневна активност при пациенти с кардиомиопатии.....	84
Таблица 25 Модулатори на фенотипната експресия на кардиомиопатиите.....	86

Списък на фигурите

Стр.

Фигура 1 Централна илюстрация.....	10
Фигура 2 Клиничен подход в диагностиката на кардиомиопатия.....	11
Фигура 3 Примери за фенотипове на недилатативна левокамерна кардиомиопатия и техните етиологични корелации.....	13
Фигура 4 Пример за фенотип на недилатативна левокамерна кардиомиопатия.....	14
Фигура 5 Мултидисциплинарни грижи при кардиомиопатии..	17
Фигура 6 Мултимодален процес на изобразяване при кардиомиопатии.....	24
Фигура 7 Примери за тъканно характеризирание със сърдечно-магнитен резонанс, които трябва да насочат към специфични етиологии, групирани според фенотипа.....	25
Фигура 8 Генетична архитектура на кардиомиопатиите.....	31
Фигура 9 Подход ориентиран към пациента за каскадно генетично изследване на деца.....	33

Фигура 10 Клиничен подход към инфантилна и детска кардиомиопатия.....	36
Фигура 11 Алгоритъм на подхода към семейния скрининг и проследяване на членовете на семейството.....	45
Фигура 12 Протокол за оценка и лечение при обструкция на изходния тракт на лявата камера.....	49
Фигура 13 Алгоритъм за лечение на сърдечна недостатъчност при хипертрофична кардиомиопатия.....	50
Фигура 14 Схема за поведение при наличие на обструкцията на изходния тракт на лявата камера.....	52
Фигура 15 Списък за предварителна оценка при пациенти, при които се предвижда септална редуцираща терапия.....	53
Фигура 16 Алгоритъм за имплантиране на кардиовертер дефибрилатор при пациенти с хипертрофична кардиомиопатия..	59
Фигура 17 Алгоритъм за имплантация на кардиовертер дефибрилатор на пациенти с дилатативна кардиомиопатия или недилатативна левокамерна кардиомиопатия.....	63
Фигура 18 Алгоритъм за подхода към вземане на решение за имплантируем кардиовертер дефибрилатор при пациенти с аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия.....	70
Фигура 19 Спектър на рестриктивните кардиомиопатии.....	71
Фигура 20 Алгоритъм за диагностика на болестта на Anderson-Fabry.....	76
Фигура 21 Скрининг за сърдечна амилоидоза.....	78
Фигура 22 Диагностициране на сърдечната амилоидоза.....	79

Абревиатури и акроними

18F-FDG	18F-флуорозедоксиглюкоза
2D	Двуизмерен
3D	Триизмерен
99mTc	99mТехнеций
AAD	Антиаритмично лекарство
ABC	Подход за по-добра грижа при предсърдно мъждене
ACE	Ангиотензин-конвертиращ ензим
ACE-I	Инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим
ACM	Аритмогенна кардиомиопатия
AD	Автозно доминантно
AED	Автоматичен външен дефибрилатор
ПМ (AF)	Предсърдно мъждене
AFD	Болест на Anderson-Fabry
ANA/ACC	Американска сърдечна асоциация/Американски кардиологичен колеж
AL	Моноклоналан имуноглобулинова лековерижана амилоидоза
ALCAPA	Аномален произход на лявата коронарна артерия от белодробната артерия
ALT	Аланин аминотрансфераза
ALVC	Аритмогенна левокамерна кардиомиопатия
APHRS	Asia Pacific Heart Rhythm Society
AR	Автозно рецесивен
ARB	Ангиотензин рецепторен блокатор
ARNI	Ангиотензин рецепторен неприлизинин инхибитор
ARVC	Аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия
ASA	Алкохолна септална аблация
AST	Аспартат трансминаза
ATPase	Аденозин трифосфатаза
ATTR	Транстиретинова амилоидоза
ATTR-CA	Транстиретинова сърдечна амилоидоза
ATTR-CM	Транстиретинова амилоидна кардиомиопатия
ATTRv	Наследствена транстиретинова амилоидоза

ATTRwt	Див тип ИЛИ придобита транстиретинова амилоидоза
AV	Атриовентрикуларен
b.p.m.	Удара в минута
BAG3	BAG co-chaperone-3
BNP	Мозъчен натриуретичен пептид
КАБ (CAD)	Коронарна артериална болест
КА (CCB)	Калциев антагонист
CHA2DS2-VASc	Застойна сърдечна недостатъчност или левокамерна дисфункция, хипертония, възраст ≥ 75 (по две), диабет, инсулт (по две) – съдова болест, възраст 65–74, полова категория (жена) (скор)
BC3 (CHD)	Вродено сърдечно заболяване
KK (CK)	Креатин киназа
CMP (CMR)	Сърдечен магнитен резонанс
COVID-19	Тежък остър респираторен синдром при инфекция с коронавирус 2 (SARS-CoV-2)
CPET	Кардио-пулмонален тест с натоварване
CPR	Кардиопулмонална ресусцитация
CRT	Сърдечна ресинхронизираща терапия
CrCl	Креатининов клирънс
KT (CT)	Компютърна томография
КТКА (CTCA)	Компютър-томографска коронарна ангиография
DMC (DBS)	Дълбока мозъчна стимулация
ДКМП (DCM)	Дилатативна кардиомиопатия
DES	Дезмин
DMD	Мускулна дистрофия тип Дюшен
DOAC	Директен перорален антикоагулант
DPD	3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоксилна киселина
DSP	Дезмоплакин
EAST-AFNET	Изпитване за ранно лечение на предсърдно мъждене за превенция на инсулт
EKG (ECG)	Електрокардиограма
ECHO	Ехокардиограма
ECV	Извънклетъчен обем
ФИ (EF)	Фракция на изтласкване
EHRA	Европейска асоциация за сърдечен ритъм
EMB	Ендомиокардна биопсия
EMF	Ендомиокардна фиброза
EORP	EURObservational Research Programme
ERN	Европейска референтна мрежа
ERT	Ензимна заместителна терапия
FLNC	Filamin C
FRA	Атаксия на Фридрайх
FTX	Фратаксин
Gb3	Глоботриаозилцерамид
GDMT	Насочена от препоръките медицинска терапия
GSD	Нарушение в съхранението на гликогена
GWAS	Проучване на асоциацията в целия геном
HbA1c	Хемоглобин A1c
HBP	His-Bundle пейсиране
ХКМП (HCM)	Хипертрофична кардиомиопатия
CHMR	Регистър на хипертрофичните кардиомиопатии
CH (HF)	Сърдечна недостатъчност
HFmrEF	Сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване
HFpEF	Сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване
HFREF	Сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване
HMDP	Хидроксиметил дифосфонат
HR	Съотношение на риска
HRS	Общество на сърдечния ритъм
hs-cTnT	Високочувствителен сърдечен тропонин Т
ICD	Имплантируем кардиовертер дефибрилатор
INR	Международно нормализирано съотношение
ITFC	Консенсусно изявление на Международната

IVF	работна група
ЛП (LA)	In vitro фертилизация
LAHRS	Ляво предсърдие
	Латино-американско общество за сърдечен ритъм
ЛББ (LBVV)	ЛББ (LBVV)
LGE	Късно гадолиниев усилване
LMNA	Ламин А/С
LMWH	Хепарин с ниско молекулно тегло
LSA	Лизозомна болест на натрупването
ЛК (LV)	Лява камера, левокамерен/на
LVAD	Устройство за подпомагане на ЛК
ЛКТО (LVEDV)	Краен диастолен обем на лявата камера
ЛКИФ (LVEF)	Фракция на изтласкване на лявата камера
ЛКХ (LVH)	Левокамерна хипертрофия
LVNC	Не-компактност на лявата камера
LVOT	Изходен тракт на лявата камера
LVSD	Систолна дисфункция на лявата камера
LVOTO	Обструкция на изходния тракт на лявата камера
MCS	Механична циркулаторна подкрепа
MELAS	Митохондриална енцефаломиопатия, лактацидоза и подобни на инсулт епизоди (синдром)
MERRF	Митохондриална епилепсия с нахъсани червени влакна
MGUS	Моноклонална гамапатия с неопределено значение
MICONOS	Защита на митохондриите с идебенон при сърдечен или неврологичен изход (проучвателна група)
MLVWT	Максимална дебелина на стената на лявата камера
MRA	Минералокортикоиден рецепторен антагонист
MP (MRI)	Магнитен резонанс
MK (MV)	Митрална клапа
mC3O (mWHO)	Модифицирана класификация на на световната здравна организация
NCS	Несърдечна хирургия
NDLVC	Не-дилатативна левокамерна кардиомиопатия
NGS	Следващо поколение секвениране
NSML	Синдром на Нунан с множество лентигини
NSVT	Непродължителна камерна тахикардия
NT-proBNP	N-терминален промозъчен натриуретичен пептид
NYHA	Нюйоркската сърдечна асоциация (New York Heart Association)
OMT	Оптимална медицинска терапия
P/LP	Патогенен/вероятно патогенен
PES	Програмирана електрическа стимулация
ПЕТ (PET)	Позитрон-емисионна томография
PKP2	Плакофилин 2
PLN	Фосфоламбан
PPCM	Перипартална кардиомиопатия
PRKAG2	Протеин киназа AMP-активирана некаталитична субединица гама 2
PRS	Полигенни рискови скорове
PTH	Паратироиден хормон
PVR	Белодробно съдово съпротивление
PYP	Пирофосфат
QoL	Качество на живот
QRS	Q, R и S вълни на ЕКГ
RAS-HCM	ХКМП, свързана с RAS-опатия
ДББ (RBBB)	Десен бедрен блок
RBM20	РНК свързващ мотивен протеин
РКМП (RCM)	Рестриктивна кардиомиопатия
РКИ (RCT)	Рандомизирано/и контролирано/и проучване/ия
ДК (RV)	Дясна камера/деснокамерен/а/о/и

ДКИФ (RVEF)	Деснокамерна изтласкваща фракция
RVOTO	Обструкция на изходния тракт на дясната камера
RWMA	Сегментни нарушения в кинетиката
SAECG	Сигнално-усреднена електрокардиограма
SAM	Систолно движение напред
BCC (SCD)	Внезапна сърдечна смърт
SGLT2i	Инхибитор на натрий-глюкозен котранспортер 2
SMVT	Продължителна мономорфна камерна тахикардия
СПЕКТ (SPECT)	Еднофотонна емисионна компютърна томография
SRT	Септална редуцираща терапия
ТИА (TIA)	Транзиторна (преходна) исхемична атака
TMEM43	Трансмембранен протеин 43
TRED-HF	Преустановяване на терапията при възстановена дилатативна кардиомиопатия – сърдечна недостатъчност
TTE	Трансторакална ехокардиография
TTN	Титин
TTNtv	Терминиращ вариант на титиновия ген
TTR	Транстиретин
TWI	Инверсия на Т вълната
HFX (UFH)	Нефракциониран хепарин
VALOR-HCM	Проучване за оценка на мавакастен при възрастни със симптоматична обструктивна ХКМП, които отговарят на условията на септална редуцираща терапия
KE (VE)	Камерни екстрасистоли
КФ (VF)	Камерно мъждене (фибрилация)
VKA	Антагонист на витамин К
KT (VT)	Камерна тахикардия
VUS	Вариант с неизвестно значение
C3O (WHO)	Световна здравна организация (World Health Organization)

1. Увод

Препоръките оценяват и обобщават наличните доказателства с цел да подпомагат здравните специалисти да предложат най-добрия диагностичен или терапевтичен подход за отделен пациент с дадено състояние. Препоръките са предназначени за използване от здравни специалисти, а Европейското дружество по кардиология (ESC) предоставя своите насоки безплатно.

Препоръките на ESC не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения с оглед на здравословното състояние на всеки пациент и след консултация с този пациент или лицето, което се грижи за пациента, когато е подходящо и/или необходимо. Отговорност на здравния специалист е също така да проверява правилата и разпоредбите, приложими във всяка страна за лекарства и устройства към момента на предписване и, когато е подходящо, да спазва етичните правила на своята професия.

Препоръките на ESC представляват официалната позиция на ESC по дадена тема и се актуализират редовно. Политиките и процедурите на ESC за формулиране и издаване на Препоръки на ESC могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>).

Членовете на тази работна група бяха избрани от ESC да представляват професионалисти, ангажирани с медицинските грижи за пациенти с тази патология. Процедурата за подбор имаше за цел да включи членове от целия регион на ESC и от съответните ESC под-специалности. Обърнато е внимание на многообразието и включването, особено по отношение на пола и страната на произход. Работната група извърши критична оценка на диагностичните и терапевтичните подходи, включително оценка на съотношението риск-полза. Силата на всяка препоръка и нивото на доказателства, които я подкрепят,

бяха претеглени и оценени според предварително зададени скали, както е посочено по-долу. Работната група следваше процедурите за гласуване на ESC, като всички одобрени препоръки бяха подложени на гласуване и постигнаха най-малко 75% съгласие сред членовете с право на глас.

Експертите от комисиите за писане и ревизия предоставиха формуляри за деклариране на интереси за всички взаимоотношения, които биха могли да се възприемат като реални или

потенциални източници на конфликт на интереси. Техните декларации за интереси бяха прегледани съгласно правилата за деклариране на интереси на ESC и могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines>) и бяха събрани в доклад, публикуван в допълнителен документ към Препоръките. Работната група получи цялата си финансова подкрепа от ESC без никакво участие на здравната индустрия.

Таблица 1 Клас препоръки

Класове на препоръки

Дефиниция		Препоръки за употреба
Класове на препоръки	Клас I Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/показано(а) е
	Клас II Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
	Клас IIa Преобладаващите данни/мнения са в полза на полезност/ефикасност	Трябва да се вземе предвид
	Клас IIb Ползата/ефикасността е по-слабо установена с данни/мнения	Може да се вземе предвид
	Клас III Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е благоприятно(а)/ полезно(а)/ ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

© ESC 2023

© ESC 2023

Таблица 2 Доказателствено ниво

Ниво A	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
Ниво B	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.
Ниво C	Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

© ESC 2023

Комитетът по Препоръки за клиничната практика (CPG) на ESC контролира и координира подготовката на нови препоръки и отговаря за процеса на одобрение. Препоръките на ESC се подлагат на задълбочен преглед от Комитета за CPG и външни експерти, включващ членове от целия регион на ESC и от съответните под-специализирани общности на ESC и национални кардиологични дружества. След съответните ревизии препоръките се подписват от всички експерти, участвали в работната група. Окончателният документ беше подписан от Комитета за публикуване на CPG в *European Heart Journal*. Препоръките са разработени след внимателно съобразяване с научните и медицински познания и наличните доказателства към момента на написването им. Включени са таблици с доказателства, обобщаващи констатациите от проучвания, информиращи за разработването на Препоръките. ESC предупреждава читателите, че техническият език може да бъде изтъкуван погрешно и отхвърля всякаква отговорност в това отношение.

Употребата на лекарства извън указанията може да бъде представена в това ръководство, ако достатъчно доказателствено ниво показва, че може да се счита за подходящо от медицинска гледна точка за дадено състояние.

Окончателните решения отнасящи се до отделен пациент обаче трябва да се вземат от отговорния здравен специалист, като се обръща специално внимание на:

- Специфичното състояние на пациента. Освен ако не е предвидено друго в националните разпоредби, употребата на лекарства не по предназначение трябва да бъде ограничена до ситуации, когато е в интерес на пациента, по отношение на качеството, безопасността и ефикасността на грижите, и само когато пациентът е бил информиран и е получил дадено съгласие.
- Специфични за държавата здравни разпоредби, указания от държавните регулаторни агенции за лекарства и етичните правила, на които се подчиняват здравните специалисти, когато са приложими.

2. Въведение

Целта на Препоръките на Европейското кардиологично дружество (ESC) е да помогне на здравните специалисти да диагностицират и лекуват пациенти с кардиомиопатии според най-добрите налични доказателства. За разлика от относително честите сърдечно-съдови заболявания, при пациентите с кардиомиопатии има много малко рандомизирани контролирани клинични проучвания. По тази причина по-голямата част от указанията в това ръководство се основават на наблюдателни кохортни проучвания и на експертни консенсуси. Целта е на здравните специалисти да се предостави практическа диагностична и лечебна рамка за пациенти от всички възрасти, а тъй като все повече пациенти имат известна генетична основа за тяхното заболяване, препоръките разглеждат също така и последиците от диагнозата за семействата и да се предоставят съвети върху репродукцията и контрацепцията. Тъй като кардиомиопатиите могат да се появят във всяка възраст и могат да засегнат индивиди и семейства през целия живот, това ръководство следва принципа за разглеждане на кардиомиопатиите във всички възрастови групи като отделни болестни единици, с препоръки, приложими за деца и възрастни с кардиомиопатия през цялото времетраене, приемайки същевременно че доказателствената база на много от препоръките е значително по-ограничена за децата. Разликите, свързани с възрастта, са специално подчертани.

Това са нови препоръки, а не актуализация на съществуващи препоръки, с изключение на раздела за хипертрофична кардиомиопатия (ХКМП), в който включихме целенасочена актуализация на Препоръки на ESC от 2014 г. за диагностициране и лечение на хипертрофична кардиомиопатия.¹ Като такива, повечето от указанията в това ръководство са нови.

Предоставянето на подробни описания и препоръки за всеки отделен фенотип кардиомиопатия е извън обхвата на това ръководство; целта, вместо това, е да се предостави ръководство за диагностичния подход към кардиомиопатиите, да се подчертаят общи въпроси за оценка и управление, а читателят да се насочи към съответната база от доказателства за препоръките. Приемането на морфологични и функционални дефиниции на заболяването означава, че броят на възможните етиологии е значителен, особено при малки деца. Тъй като е непрактично да се предостави изчерпателен компендиум на всички възможни причини за кардиомиопатия, препоръките се фокусират върху най-честите фенотипове на заболяването, но са предоставени и допълнителни справки за по-рядки срещани заболявания. По същия начин, указанията за лечение са фокусирани до голяма степен върху общите проблеми на лечението, но когато е необходимо се отнасят до конкретни редки заболявания. Централната илюстрация (**Фигура 1**) подчертава ключови аспекти в оценката и лечението на кардиомиопатиите, разглеждани в това ръководство.

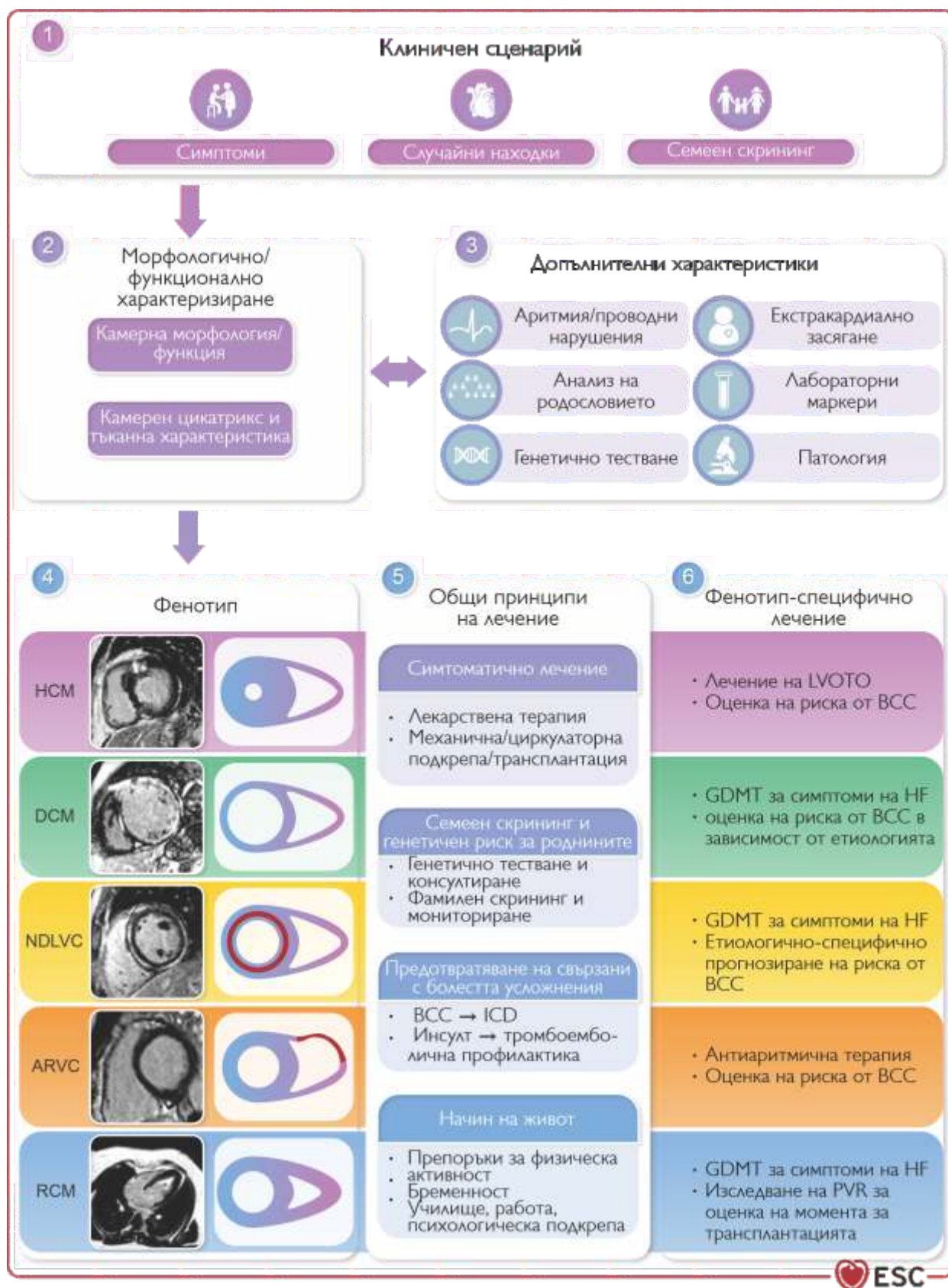
Това са първите международни препоръки насочени към кардиомиопатиите, различни от ХКМП. Други големи нововъведения включват:

- Ново фенотипно описание на кардиомиопатиите, включително актуализирани описания на дилатативни и недилатативни фенотипове левокамерна (ЛК) кардиомиопатия, като се подчертава ключовата роля на оценката на миокардна фиброза с помощта на сърдечен магнитен резонанс (СМР).
- Фокус върху пътя на пациента, от първите прояви, през първоначалната оценка и диагноза, до лечението, като се подчертава значението на кардиомиопатията да се разглежда като причина за чести клинични прояви (напр. сърдечна недостатъчност, аритмия) и значението на използването на мултипараметричен подход след идентификация на фенотипа, за да се стигне до етиологична диагноза.
- Актуализирани препоръки за клиничен и генетичен каскаден скрининг на родственици на лица с кардиомиопатии.
- Фокус върху кардиомиопатиите през целия живот, от педиатрична до зряла възраст (включително преход), като се вземат предвид различните клинични фази (напр. скрита, явна, крайна фаза).
- Нови препоръки за стратификация на риска от внезапна сърдечна смърт (ВСС) за различни фенотипове кардиомиопатия, включително в детска възраст, и подчертаване на важната роля на генотипа при оценката на риска от внезапна смърт.
- Актуализирани препоръки за лечение на обструкция на левокамерния изходен тракт (LVOTO) при ХКМП.
- Мултидисциплинарен подход към кардиомиопатиите, както по отношения на пациента, така и на семейството му.

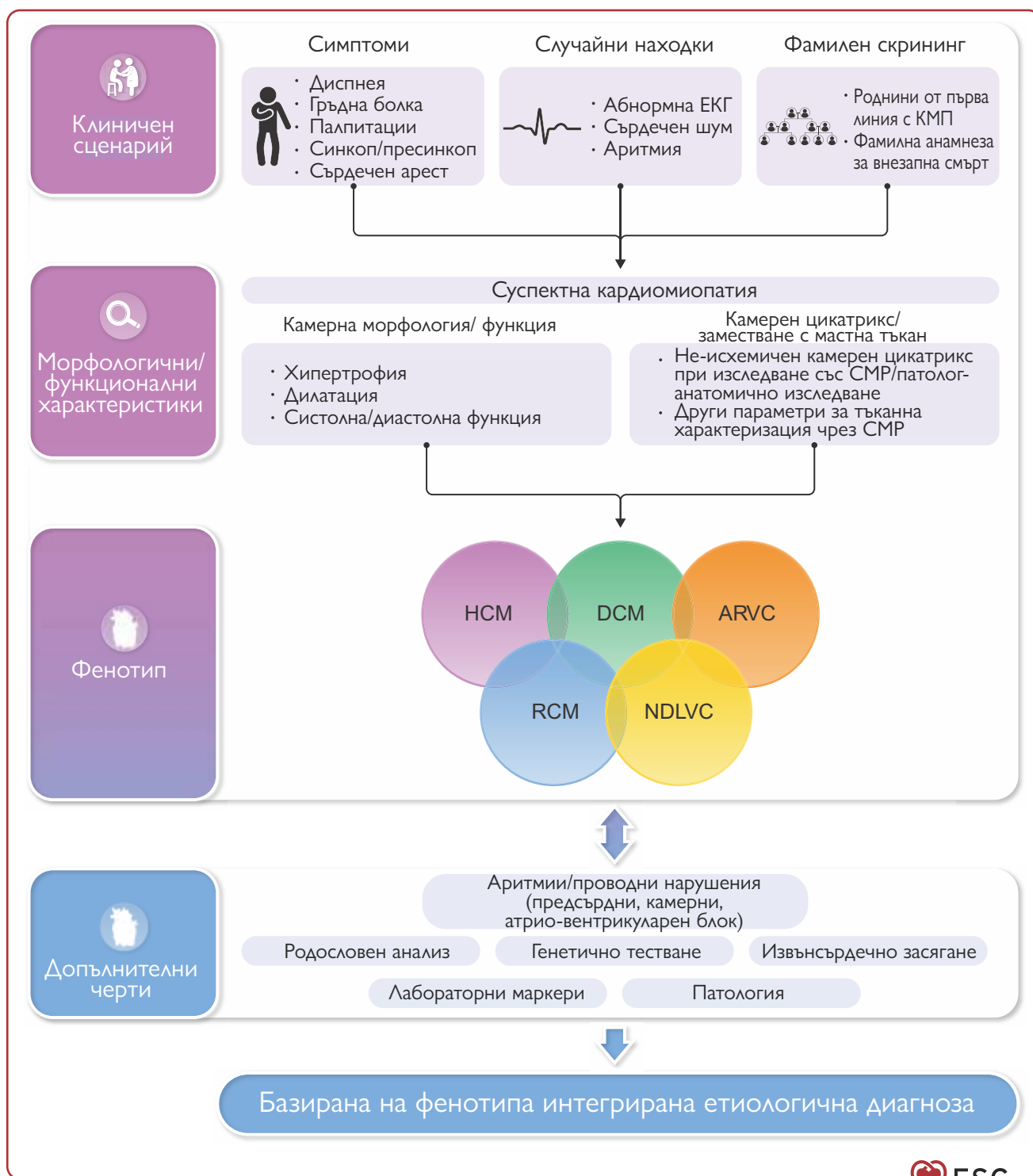
3. Фенотипен подход към кардиомиопатиите

В медицината класификациите се използват за стандартизация на номенклатурата на заболяванията чрез групиране на заболяванията според общите характеристики. През 2008 г. ESC разпространи прагматична система за клинично описание на кардиомиопатиите, в която историческият фокус върху камерната морфология и функция се запазва, като същевременно се обозначава етиологичното разнообразие чрез разделяне на генетични и негенетични подтипове.² Оттогава познанията за кардиомиопатиите са се увеличили значително чрез прилагането на нови образни и молекулярни технологии.

В тези препоръки работната група взе предвид редица съображения, за да определи своя подход към описание на заболяването. Те включват: (i) историческо наследство, което, макар и все още полезно, е довело до противоречива и объркваща терминология в много ситуации; (ii) еволюиращ



Фигура 1 Централна илюстрация. Ключови аспекти при оценката и лечението на кардиомиопатиите. ARVC, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; CMR, сърдечен магнитен резонанс; ДКМП, дилатативна кардиомиопатия; GDMT, насочена към насоки медицинска терапия; ХКМП, хипертрофична кардиомиопатия; HF, сърдечна недостатъчност; ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; LVOTO, обструкция на изходния тракт на лявата камера; MCS, механична циркулаторна подкрепа; NDLVC, недилатативна левокамерна кардиомиопатия; PVR, белодробно съдово съпротивление; РКМП, рестриктивна кардиомиопатия; BCC, внезапна сърдечна смърт.



Фигура 2 Клиничен диагностичен процес при кардиомиопатиите. ARVC, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; КМП, кардиомиопатия; СМР, сърдечен магнитен резонанс; DCM, дилатативна кардиомиопатия; ЕКГ, електрокардиограма; HCM, хипертрофична кардиомиопатия; NDLVC, недилатативна левокамерна кардиомиопатия; RCM, рестриктивна кардиомиопатия.

характер на кардиомиопатиите през целия живот; (iii) етиологична сложност с множество болестни процеси, допринасящи до развитието на отделния фенотип; (iv) диференцирана разнообразна експресия на болестта в семействата; и (v) възникващи етиологично фокусирани терапии. Работната група е направила заключение, че една единствена класификационна система, която обхваща всички възможни причини за заболяване и всеки клиничен сценарий, представлява стремеж, който е извън обхвата на това клинично ръководство. Вместо това, работната група актуализира

съществуващата клинична класификация, включвайки нови фенотипни описания и опростявайки терминологията, като същевременно предоставя концептуална рамка за диагностика и лечение. Тази номенклатура кара клиницистите да разглеждат кардиомиопатията като причина за няколко клинични прояви (напр. аритмия, сърдечна недостатъчност) и се фокусира върху морфологичните и функционални характеристики на миокарда (**Фигура 2**). Важно е да се признае, че различни фенотипове кардиомиопатия могат да съществуват едновременно в едно и също семейство и че прогресията на заболяването при отделен

пациент може да включва еволюция от един към друг фенотип кардиомиопатия. Независимо от това, работната група препоръчва подход към номенклатурата на заболяването и диагнозата, който се базира на преобладаващия сърдечен фенотип при представянето.

Признавайки факта, че гените, кодиращи сърдечни йонни канали, могат да се установят при някои пациенти с дилатативна кардиомиопатия (ДКМП), проводни нарушения и аритмии, работната група не се убеди че има достатъчно доказателства, сърдечните каналопатии да се приемат за кардиомиопатии, в съответствие с подхода, възприет от други скоростни препоръки на ESC.³

Най-важните промени в тези препоръки са свързани с групата състояния, включени под общия термин "аритмогенни кардиомиопатии". Този термин се отнася за група от състояния, които се характеризират със структурни и функционални промени на миокарда (идентифицирани чрез образни методи и/или макроскопско и микроскопско патологично изследване) и камерна аритмия. Тази нозология се е развила в отговор на установяване на клинично и генетично припокриване между деснокамерна (ДК) и ЛК кардиомиопатия, но липсата на общоприето определение означава, че терминът обхваща широк спектър от различни патологии и въвежда редица несъответствия и противоречия, когато се прилага в клинични условия.⁴ Терминът "аритмогенна деснокамерна (дисплазия/) кардиомиопатия" (ARVC) е бил използван първоначално от лекари, които са открили първи заболяването в пред-генетичната и пред-CMP ера, за описание на ново заболяване на сърдечния мускул, засягащо предимно дясната камера, чиято основна клинична изява е била появата на малигнени камерни аритмии. Впоследствие аутопсионните изследвания, проучванията на генотип-фенотипните корелации и нарастващата употреба на CMP с контрастно усиливане доведоха до идентифициране на фибромасно заместване на миокарда като ключова фенотипна характеристика на заболяването, което засяга миокарда на двете камери, със засягане на ЛК което дори може да надхвърли тежестта на засягане на ДК. Това доведе до всеобхватния термин аритмогенна кардиомиопатия (АСМ), който представлява еволюцията на първоначалния термин на ARVC.⁵ В съответствие с общия си подход, работната група се съгласи да подчертае жизненоважното значение на аритмията като диагностичен червен флаг и прогностичен маркер в редица клинични фенотипове, но не препоръчва използването на термина АСМ като отделен подтип кардиомиопатия, тъй като липсва морфологична или функционална дефиниция, съответстваща на съществуващата класификационна схема. Макар да се признава, че "АСМ" като общ термин, който обхваща различни клинични фенотипове, е бил използван преди това, имаме надежди че това решение ще помогне за разрешаването на много от циркулиращите въпроси. Основният принцип в настоящите препоръки е, че етиологията е жизненоважна за лечението на пациенти със заболяване на сърдечния мускул и че внимателното и последователно описание на морфологичния и функционален фенотип е решаваща първа стъпка в диагностичния път, докато в идеалния случай окончателната диагноза ще опише етиологията, наред с фенотипа.^{6,7}

3.1. Определения

Кардиомиопатията се дефинира като "миокардно заболяване, при което сърдечният мускул е структурно и функционално абнормен, при липса на коронарна артериална болест (КАБ), хипертония, клапно заболяване и вродено сърдечно заболяване (ВСЗ), достатъчни да причинят наблюдаваните миокардни промени".² Това определение се прилага както при деца, така и при възрастни и в него не се правят предварителни предположения относно етиологията (която може да бъде фамилен/генетична или придобита) или миокардната патология. Въпреки че фокусът на това ръководство е върху генетичните

Таблица 3 Морфологични и функционални елементи, използвани за описание на кардиомиопатичните фенотипове

Морфологични черти
Камерна хипертрофия: лява и/или дясна
Камерна дилатация: лява и/или дясна
Неисхемичен камерен цикатрикс и други характеристики на миокардната тъкан при сърдечен магнитен резонанс
Функционални черти
Систолна камерна дисфункция (глобална, регионална)
Диастолна камерна дисфункция (рестриктивна физиология)

© ESC 2023

кардиомиопатии, системният подход към диагностиката, като се започне от фенотипа при представянето, описан в това ръководство, позволява на клиницистите да достигнат до точни диагнози, които могат да включват и негенетични (напр. възпалителни, токсични и мултисистемни заболявания) причини. Важно е да се отбележи, че кардиомиопатиите могат да съществуват едновременно с исхемична, клапна и хипертонична болест и че наличието на едното не изключва възможността за друго.

Морфологичните и функционални характеристики, използвани за описание на фенотиповете на кардиомиопатиите, са показани в **Таблица 3**. Основното нововъведение е включване на тъканни характеристики на миокарда, включително неисхемична фиброза или масно заместване, които може да възникнат с и без камерна дилатация, сегментни нарушения в кинетиката или глобална систолна или диастолна дисфункция. Този фенотип е важно да се разпознава, тъй като той може да бъде единствената насока за диагностициране на кардиомиопатия и има прогностично значение, което варира в зависимост от подлежащата етиология. Предсърдната дилатация (лява и/или дясна) е важна допълнителна клинична находка във фенотипното описание на кардиомиопатиите.

Доказвани са изключително редки, обикновено автозомно рецесивни, случаи на чиста дилатативна предсърдна кардиомиопатия,⁸ но те са извън обхвата на това ръководство.

3.2. Фенотипове кардиомиопатия

3.2.1. Хипертрофична кардиомиопатия

Хипертрофичната кардиомиопатия (ХКМП) се дефинира като наличие на увеличена дебелина на ЛК стена (със или без хипертрофия на ДК) или маса, която не може да бъде обяснена единствено с абнормно натоварване.²

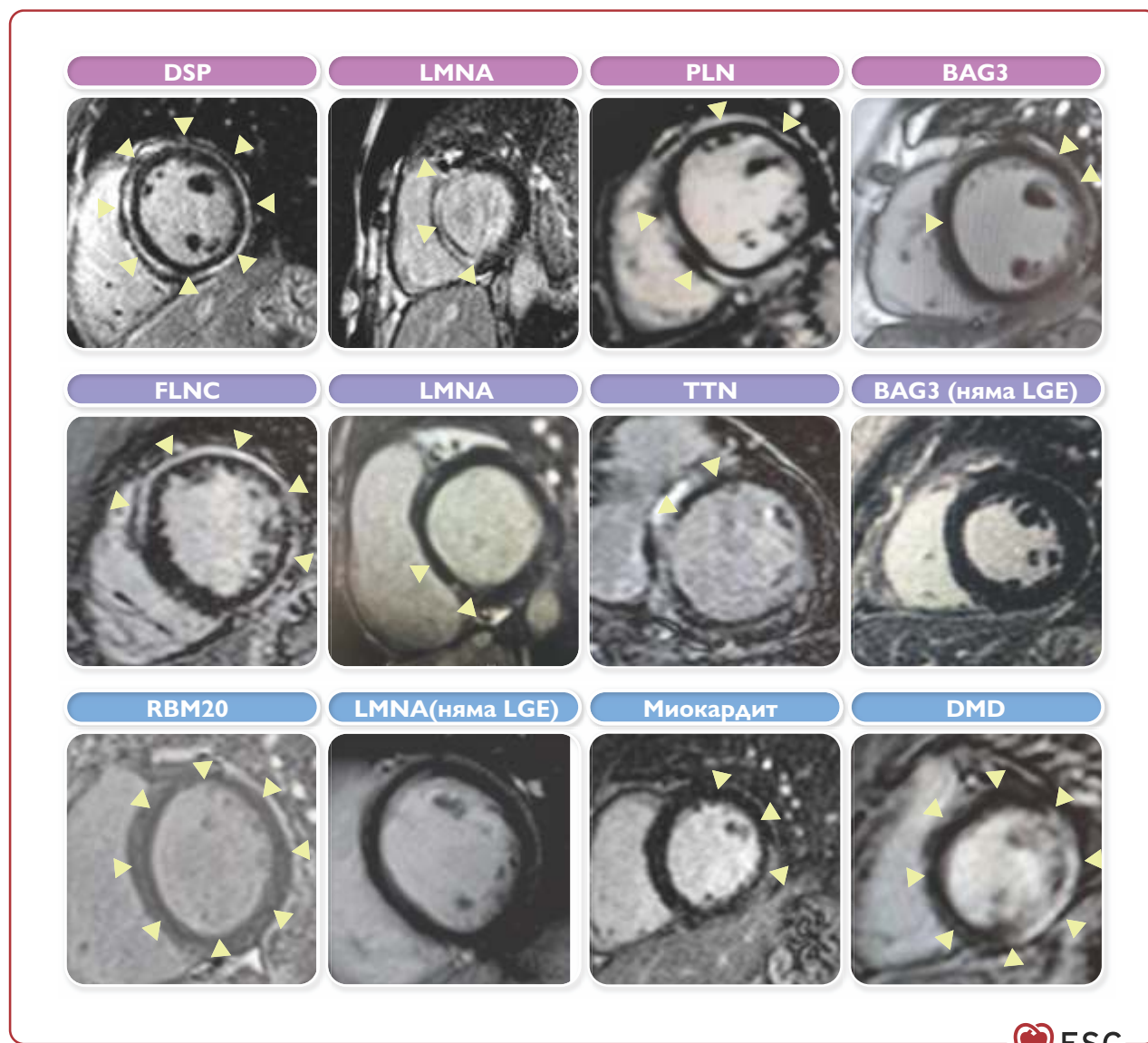
3.2.2. Дилатативна кардиомиопатия

Дилатативната кардиомиопатия (ДКМП) се дефинира като наличие на ЛК дилатация и глобална или регионална систолна дисфункция, която не се обяснява единствено с абнормно натоварване (напр. хипертония, клапно заболяване, ВСЗ) или КАБ.² Много рядко ЛК дилатация може да възникне при нормална фракция на изтласкване (EF) при липса на атлетично ремоделиране или други фактори на околната среда; това само по себе си не е кардиомиопатия, но може да представлява ранна проява на ДКМП. Предпочитаният термин за това е изолирана левокамерна дилатация.

Възможно е да има дилатация и дисфункция на дясната камера, но не са необходими за диагнозата. Когато дилатацията или абнормното движение на стената са ограничени или преобладават в дясната камера, трябва да се вземе предвид вероятността за ARVC (вижте Точка 3.2.4).

3.2.3. Недилатативна левокамерна кардиомиопатия

Досега дефиницията на ДКМП имаше редица важни ограничения, най-вече изключването на генетични и придобити нарушения, които се манифестират като междинни фенотипове, които не отговарят на стандартните дефиниции на заболяването,



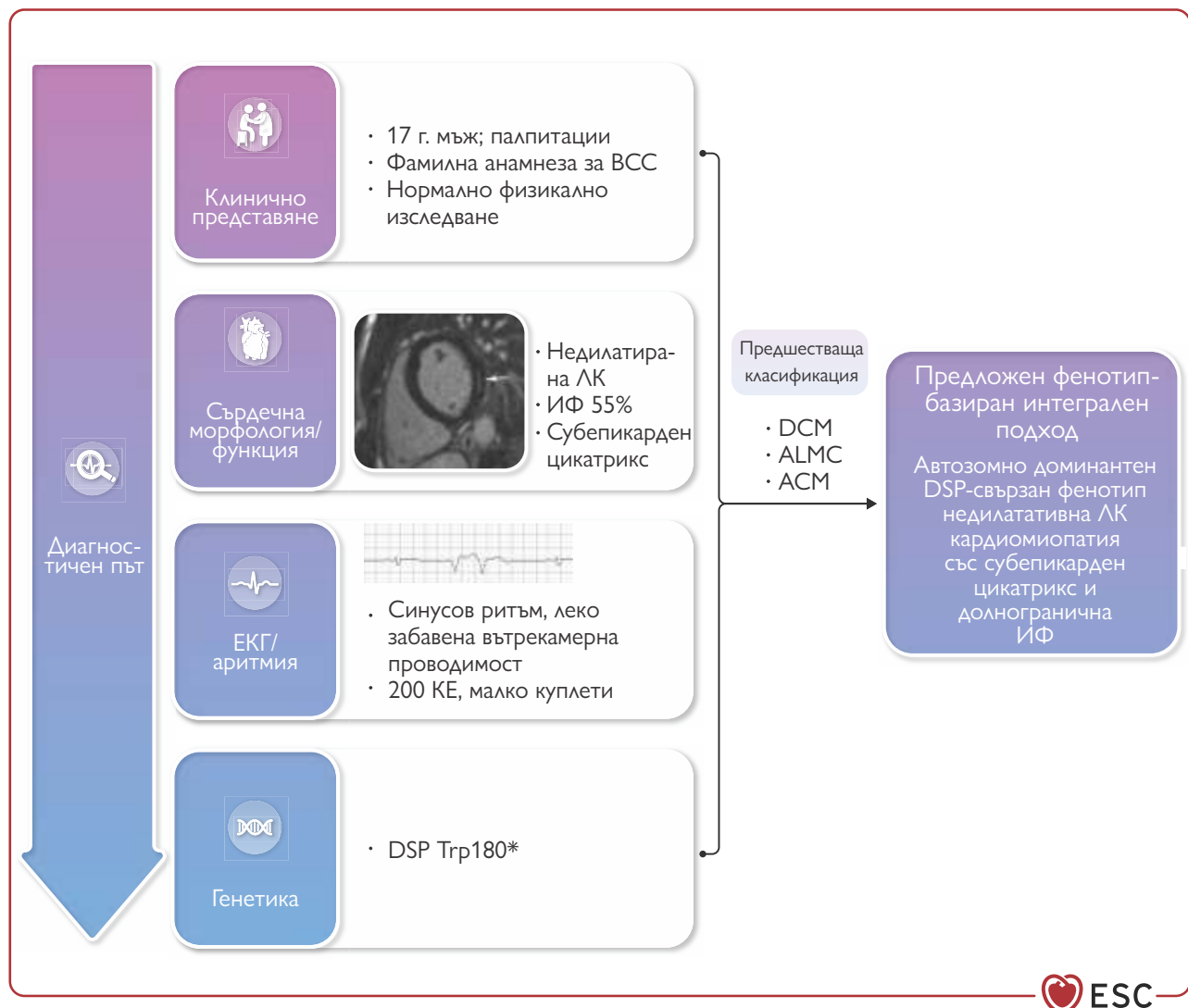
Фигура 3 Примери за фенотипове недилатативна левокамерна кардиомиопатия и техните етиологични корелати. BAG3, BAG кохаперон-3; DMD, мускулна дистрофия на Дюшен; DSP, дезмоплакин; FLNC, филамин C; LGE, късно гадолиниеве усилване; LMNA, ламин A/C; NDLVC, недилатативна левокамерна кардиомиопатия; PLN, фосфоламбан; RBM20, РНК свързващ мотивен протеин 20; TTN, титин. Разпределение на LGE (стрелки) в NDLVC и етиологични корелати. Генотипите дезмоплакин (DSP), филамин C (FLNC) и фосфоламбан (PLN) показват характерен субепикарден, пръстеновиден LGE модел, докато генотиповете титин (TTN), BAG3 (BAG3), ламин A/C (LMNA), DMD, RBM20 и миокардитът са по-хетерогенни, но като цяло с по-малък (понякога без) цикатрикс и по-ниска левокамерна фракция на изтласкване.

въпреки наличието на миокардно заболяване при образно изследване или тъканен хистологичен анализ. В предишно становище на ESC това явление беше включено като нова болестна категория, хипокинетична недилатативна кардиомиопатия.⁹

В това ръководство ние предлагаме замяна на този термин с недилатативна левокамерна кардиомиопатия (NDLVC), която може допълнително да се характеризира с наличие или отсъствие на систолна дисфункция (регионална или глобална). Изолирана ЛК дисфункция (регионална или глобална) без фиброза трябва също да се има предвид под тази диагностична категория. Фенотипът на NDLVC се дефинира като наличие на неischemична ЛК фиброза или мастно заместване, независимо от наличието на глобални или сегментни нарушения в кинетиката на стената

(RWMA) или изолирана глобална ЛК хипокинезия без фиброза.

Фенотипът на NDLVC трябва да включва лица, които досега са описвани по разнообразен начин, като имащи ДКМП (но без ЛК дилатация), аритмогенна левокамерна кардиомиопатия (ALVC), лява доминантна ARVC или аритмогенна ДКМП (но често без да отговарят на диагностичните критерии за ARVC) (**Фигура 3**). Простият работещ пример (**Фигура 4**) показва как идентификацията на фенотипа на NDLVC трябва да задейства мултипараметричен подход, който води до специфична етиологична диагноза, имаща значение за лечението.



Фигура 4 Работен пример за фенотип на не-дилатативна левокамерна кардиомиопатия. ACM, аритмогенна кардиомиопатия; ALVC, аритмогенна левокамерна кардиомиопатия; DCM, дилатативна кардиомиопатия; DSP, дезмоплакин; ЕКГ, електрокардиограма; ИФ, изтласкваща фракция; ЛК, левокамерен; NDLCV, не-дилатативна левокамерна кардиомиопатия; BCC внезапна сърдечна смърт; KE, камерна екстрасистола. Работен пример за фенотипа NDLCV, показващ как системният мултипараметричен подход към клиничната фенотипизация, като се започне от разпознаването на клиничния фенотип и интегриране на разширената фенотипна информация и таргетната диагностика, включително генетично тестване, може да се използва за достигане до много специфични фенотипни описания, които могат да доведат до персонализиран план за лечение. В този показан пример диагнозата се трансформира от опростена категоризация към сложно генетично заболяване, което се характеризира с миокарден белег и склонност към камерна аритмия.

3.2.4. Аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия

Аритмогенната деснокамерна кардиомиопатия (ARVC) се определя като наличие на предимно ДК дилатация и/или дисфункция при наличие на хистологично засягане и/или електрокардиографски аномалии съответстващи на публикуваните.

В продължение на десетилетия ARVC е един от основните подтипове кардиомиопатия. Дефиниран е в съответствие с публикувани консенсусни критерии, които включват ДК дисфункция (глобална или регионална), хистологични аномалии под формата на фибро-мастно заместване на кардиомиоцити, електрокардиографски характеристики, камерна аритмия с ДК произход и наличие на фамилно заболяване и/или патогенни варианти в десмосомни протеинови гени.

С течение на времето клиничната парадигма на ARVC се премести от фокус върху тежко ДК заболяване и злокачествена

камерна аритмия към по-широка концепция, която включва скрити или субклинични фенотипове и двукамерно или дори ляво-доминантно заболяване. Това доведе до изобилие от нови термини, включително "аритмогенна левокамерна кардиомиопатия (ALVC)", "лява и дясна доминантна кардиомиопатия", "аритмогенна дилатативна кардиомиопатия" и наскоро всеобхватния термин "аритмогенна кардиомиопатия". Терминът ARVC може да се използва за описване на оригиналния вариант, при който камерната дилатация или патологичните движения на стената са ограничени предимно до дясната камера, със или без участие на ЛК, като могат да се приложат модифицираните през 2010 г. критерии на работната група за диагностициране на ARVC.¹⁰ Преобладаващото ЛК заболяване може също така да се появи в едно и също семейство,⁵ вижте Раздел 7.3 за препоръки за поведение при този фенотип.

3.2.5. Рестриктивна кардиомиопатия

Рестриктивната кардиомиопатия (РКМП) се дефинира като рестриктивна ЛК и/или ДК патофизиология при наличие на нормални или намалени диастолни обеми (на едната или двете камери), нормални или намалени систолни обеми и нормална дебелина на камерната стена.²

Рестриктивната кардиомиопатия обикновено се манифестира с двупредсърдна дилатация. Сistolната функция на ЛК може да бъде запазена, но рядко контрактилитетът е напълно нормален. Рестриктивната патофизиология може да не присъства през цялата естествена еволюция, а само в начален етап (с еволюция към фаза на хипокинетична дилатация).¹¹ Рестриктивна физиология може да възникне и при пациенти с краен стадий на хипертрофична и дилатативна кардиомиопатия; предпочитаните термини са "хипертрофична" или "дилатативна кардиомиопатия с рестриктивна физиология". Рестриктивната камерна физиология може да бъде причинена и от ендокардна патология (фиброза, фиброеластоза и тромбоза), която уврежда диастолната функция.

3.3. Други характерни черти и синдроми, свързани с фенотипове кардиомиопатии

3.3.1. Левокамерна хипертрабекуляция (левокамерна некомпактност)

Терминът "левокамерна некомпактност" (LVNC) се използва за описание на камерен фенотип, характеризиращ се с проминиращи ЛК трабекули и дълбоки интертрабекуларни рецесуси. Стената на миокарда е често задебелена с тънък, компактен епикарден слой и по-дебел ендокарден слой. При някои пациенти тази анормална трабекуларна архитектура е свързана с ЛК дилатация и систолна дисфункция. Левокамерната некомпактност е често фамилен черта и се свързва с редица варианти в гени, включително тези, които кодират протеини на саркомера, Z-диск, цитоскелет и нуклеарна обвивка.^{12–16}

Некомпактността на лявата камера също се използва за описание на придобит и понякога преходен феномен на прекомерна ЛК трабекуларизация (напр. при спортисти, по време на бременност или след интензивна активност)^{17–19}, при изходно нормалната миокардна архитектура, тъй като кардиомиоцитите са терминално диференцирани, а формирането на нови сърдечни структури е невъзможно.²⁰

Работната група не счита LVNC за кардиомиопатия в общия смисъл. Вместо това тя се разглежда като фенотипна черта, която може да се появи или изолирано, или във връзка с други аномалии в развитието, камерна хипертрофия, дилатация и/или систолна дисфункция. Имайки предвид липсата на морфометрични доказателства за камерна компактност при хората,^{21,22} по-скоро се препоръчва терминът "хипертрабекуляция", а не LVNC, особено когато феноменът е преходен или се появява отчетливо в зряла възраст.

3.3.2. Синдром на Такоцубо

Преходният синдром на апикално балониране на ЛК или синдром на Takotsubo се характеризира, в най-типичния си вариант, с преходна регионална систолна дисфункция, дилатация и едем, засягащи върха на ЛК и/или средните сегменти при липса на обструктивна коронарна болест при коронарна ангиография.²³ Пациентите се представят с внезапна поява на гръдна болка, подобна на ангина, и имат дифузна инверсия на Т вълната (TWI), понякога предшествана от елевация на ST-сегмента и леко повишаване на сърдечните ензими. Повечето докладвани случаи се срещат при жени в менопауза. Симптомите често се предхождат от емоционален или физически стрес. Концентрацията на норепинефрин е повишена при повечето пациенти, а в някои случаи се съобщава за преходен, динамичен градиент в изходния тракт. Функцията на лявата камера обикновено се нормализира за период от дни до седмици и рецидивът е рядък. Същият вид обратима миокардна дисфункция понякога се среща при пациенти с вътремозъчен кръвоизлив или

други остри церебрални инциденти (неврогенно миокардно зашеметяване).

Синдромът на Такоцубо понякога се нарича такацубо или стресова кардиомиопатия. Предвид преходния характер на явленияето, работната група не препоръчва класифицирането му като кардиомиопатия.

4. Епидемиология

Кардиомиопатиите имат променлива експресия през целия живот.²⁴ Географското разпределение на генетичните варианти влияе върху изчисленото разпространение в различни популации, етнически групи, региони и страни. Сложността на диагностичните критерии за някои състояния, като ARVC, ограничава преценката за истинската честота на заболяването в общата популация. Нещо повече, епидемиологичните данни често не се събират системно на популационно ниво. Наскоро беше изчислено, например, че честотата на идиопатичната ДКМП е почти 10 пъти по-голяма на базата на няколко популационни оценки и косвени предположения за разпространението на генетични варианти, свързани с болестта сред общите популации,²⁵ и при използване на по-малко строги диагностични критерии.⁹

Няма конкретни данни за епидемиологията на фенотипа NDLVC, но преди това засегнатите от него пациентите, са били включвани в ДКМП или ARVC кохорти, от които може да са използвани екстраполации. Съвременните епидемиологични показатели за основните кардиомиопатии са показани в **Таблица 4**. Допълнителни подробности за епидемиологията на кардиомиопатиите могат да бъдат намерени в Допълнителните данни онлайн, Раздел 1.

Таблица 4 Ключови епидемиологични показатели при възрастни и деца за различните кардиомиопатичните фенотипове

Фенотипове кардиомиопатия	Възрастни	Деца Разпространение в детска възраст:
ХКМП	Честота: 0.2% ^{26–33}	Детска заболяемост: 0.002–0.005% ^{34–36} Разпространение в детска възраст: 0.029% ³⁶
ДКМП	Честота: 0.036–0.400% ^{25,37}	Детска заболяемост: 0.003–0.006% Разпространение в детска възраст: 0.026% ³⁶ Инфантилна заболяемост: 0.038–0.046% ^{34–36,38}
NDLVC	Предстои да се определи	
ARVC	Честота: 0.078% ^{39–41}	Много рядко в кърмаческа и ранна детска възраст; предстои да се определи при по-големи деца и юноши
РКМП	Редки	Детска заболяемост: 0.0003% ³⁴

ARVC, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; ДКМП, дилатативна кардиомиопатия; ХКМП, хипертрофична кардиомиопатия; NDLVC, недилатативна левокамерна кардиомиопатия; РКМП, рестриктивна кардиомиопатия.

4.1. Специални популации

За няколко форми на кардиомиопатии, считани преди това за вторични на външни фактори, наскоро беше доказано, че имат генетични причини и трябва да се вземе предвид генетична етиология при снемане на фамилна анамнеза и генетично тестване.

- Терминиращи варианти на гена титин (TTNtv) представляват преобладаващо генетично предразположение към алкохолна кардиомиопатия (при 13,5% от пациентите срещу 2,9% при контролите), тъй като те са свързани с по-лоша фракция на изтласкване на лявата камера (ЛКИФ) при пациенти с ДКМП, които консумират алкохол над препоръчителните нива.⁴²
- Неразпознатите редки варианти в гени, свързани с кардиомиопатия, особено TTNtv (в 7,5% от случаите), изглежда са свързани с повишен риск от развитие на кардиомиопатия, предизвикана от терапия за онкологично заболяване при деца и възрастни.⁴³
- Редки терминиращи варианти в осем гена се откриват при 15% от жените с перипартална кардиомиопатия (PPCM), а две трети са TTNtv (10% от пациентите срещу 1,4% от референтната популация).^{44,45} В допълнение, други терминиращи варианти са идентифицирани в гените DSP (1%), FLNC (1%) и BAG3 (0,2%).⁴⁵
- Болестта на Anderson-Fabry се открива при 0,94% от мъжете и 0,90% от жените в сърдечни програми за скрининг за левокамерна хипертрофия (ЛКХ) в избрани популации и при ХКМП.⁴⁶
- Скринингът с костна скинтиграфия установи високо разпространение на транстиретинова сърдечна амилоидоза (ATTR-CA) в специфични популации: 8% при тежка аортна стеноза, 12% при сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (HFrEF) с ЛКХ, 7% при ЛКХ/ХКМП в зависимост от възрастта и 7% при пациенти със синдром на карпалния тунел, подложени на операция (по-високо разпространение, ако е двустранен), главно за дивия тип.^{47,48}
- Причиняващи заболяване варианти в гени при ДКМП, NDLVC и ARVC са идентифицирани при 8–22% от възрастни и деца с остър миокардит.^{49–51} Беше установено, че лица с остър миокардит и наличие на варианти в гена кодиращ дезмозомен протеин имат по-висок процент рецидиви на миокардит и камерна аритмия, в сравнение с пациенти с миокардит без идентифициран дезмозомен вариант.⁵²

5. Интегриран подход към пациента

Диагнозата оценката и поведението при пациенти с кардиомиопатия изисква координиран, системен и индивидуализиран подход, при който мултидисциплинарен и експертен екип осигурява оптимална грижа. В центъра на този подход е не само отделният пациент, но и семейството като цяло; клиничните находки при роднините са от съществено значение за разбиране какво се случва с пациента и обратно.^{53,54}

5.1. Мултидисциплинарни екипи за кардиомиопатия

Здравните специалисти се сблъскват със заболявания, засягащи миокарда, в много и различни клинични ситуации. Някои могат да се проявят за първи път с остро събитие, включително внезапна необяснима смърт, докато други се проявяват с прогресиращи симптоми или се откриват случайно. Пациентите с кардиомиопатия могат да имат и извънсърдечни прояви (напр. неврологични, невромускулни, офталмологични, нефрологични). Грижите за пациентите изискват колаборация на различни специалности.⁵⁵ Съставът на мултидисциплинарния екип ще зависи от нуждите на пациента и семейството и локалната наличност на различни служби (**Фигура 5**). Пациентите с комплексни нужди имат полза от мултидисциплинарен екип,

включващ съответните специалности, както и кардиолог, общопрактикуващ лекар и семейството/болногледачите. В допълнение, интегрирането на генетиката в основните кардиологични дейности изисква опитността на различни специалности:

- Кардиолози за възрастни и детски кардиолози с допълнителна специализация в областта на кардиогенетика.
- Специалисти по образна диагностика на сърцето (техники, кардиолози, рентгенолози), включително експерти по СМР.
- Специализирани медицински сестри и/или генетични консултанти с умения за снемане на фамилна анамнеза, изготвяне на родословия и лечение на пациента/семейството, особено когато броят на дисциплините или сложността, прилагани в грижите за пациента/семейството нараства.
- Клинични психолози за подкрепа на пациенти и техните близки.
- Генетици и био-информатици за интерпретация на резултатите от генетични изследвания.
- Патолози, експерти за тълкуване на находките от ендомиокардната биопсия (ЕМВ) и аутопсията на индивиди, починали от предполагаемо наследствено сърдечно заболяване. Специализираните центрове за сърдечно-съдова патология играят решаваща роля при аутопсионната диагноза кардиомиопатия, когато липсва местен опит.^{56,57}

И накрая, сдруженията на пациентите трябва да бъдат насърчавани и интегрирани в процеса на здравеопазване при редки и много редки сърдечни заболявания.

Един особено важен аспект на мултидисциплинарния подход към грижите за пациента с кардиомиопатия е необходимостта от плавно преход от педиатрични грижи към грижи за възрастни. Деца с генетична кардиомиопатия обикновено се нуждаят от кардиологично проследяване през целия живот. Преходът към зряла възраст, включително прехвърлянето към грижите за кардиомиопатия при възрастни, може да бъде труден за детето, както и за родителите. Процесът на преход трябва да включва адекватна и навременна подготовка и съвместни консултации, които отчитат желанията на детето и нивото на разбиране и самостоятелност в различни етапи от живота. Доказателствата в областта на ВСЗ подчертават значението на специфични интервенции, които могат да помогнат в процеса на преход на клинични грижи, включително адекватна и навременна подготовка за преход и съвместни консултации.^{58,59}

5.2. Координация между различните нива на грижите

Силно се препоръчва подход за комбиниране на грижите между специалисти по кардиомиопатия и общи кардиологични центрове за възрастни и деца. Докато референтните центрове за кардиомиопатии са от съществено значение при сложни случаи с диагностични и/или терапевтични затруднения, които изискват експертен опит, който може да бъде наличен само в центрове с голям обем, в по-общия случай, всички кардиолози за възрастни и детски кардиолози играят ключова роля в диагностиката, лечението и проследяването на пациентите с кардиомиопатия (вижте Раздел 9). Силно се препоръчва споделен подход между звената за кардиомиопатия и общия кардиолог/педиатричен кардиолог. Този подход може да бъде улеснен чрез прилагане на теле-медицински контакт между звената и използването на дистанционно мониториране на пациентите.⁶⁰ Създаването на локални/регионални/ национални/ международни мрежи, като Европейската референтна мрежа за редки и ниско-разпространени комплексни сърдечни заболявания (ERN GUARD-Heart) (<https://guardheart.ern-net.eu>) позволява на клиницистите и здравните специалисти да споделят информация за тези патологии в полза на пациентите с кардиомиопатия.⁶¹



Фигура 5 Мултидисциплинарни грижи за кардиомиопатиите.

^aПредставеният списък не е изчерпателен и представлява примери за специалности, които си взаимодействат често в грижите за пациенти с кардиомиопатия.

Препоръки Таблица 1 – Препоръки за предоставяне на услуги на мултидисциплинарни тимове за кардиомиопатия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се всички пациенти с кардиомиопатия и техните роднини да имат достъп до мултидисциплинарни екипи с опит в диагностиката и лечението на кардиомиопатиите.	I	C
При всички юноши с кардиомиопатия се препоръчва своевременна и адекватна подготовка за преход на грижите от педиатрични към услуги за възрастни, включително съвместни консултации. ^{58,59}	I	C

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

6. Пътят на пациента

Диагнозата на кардиомиопатията се основава на идентифицирането на структурни и/или функционални миокардни промени, включително миокардна фиброза, които не се обясняват единствено с абнормно натоварване или КАБ. Фенотиповете на заболяването обаче могат да включват и аритмии и електрокардиографски промени, морфологични промени на сърдечните клапи и малкосъдова дисфункция на коронарните съдове. Като ключова тема в тези препоръки, работната група подчертава значението на използването на системен подход за идентификацията и оценка на пациенти със съмнение за кардиомиопатия. В центъра е необходимостта клиницистите да разглеждат диагнозата кардиомиопатия като причина за няколко чести клинични прояви при възрастни и деца. Идентификацията на фенотипа на кардиомиопатията е само началото на диагностичния процес и трябва да подтикне към системно търсене на основната етиология, която може да бъде генетична или придобита.

6.1. Клинична изява

Пациентите с кардиомиопатия могат да получат достъп до здравни услуги по няколко начина. Насочването от първичната медицинска помощ (напр. общопрактикуващи лекари и педиатри) може да бъде предизвикано от симптоми (най-често диспнея, гръдна болка, сърцебиене, синкоп) или случайни находки (напр. абнормна електрокардиограма [ЕКГ] в контекста на общността, училището, медицински прегледи свързани с работата или спортен скрининг преди участие; случайно откриване на шум; или, все по-често, идентифициране на първо място на генотипа в резултат на вторични находки по време на научно изследване или клинично секвениране за други показания). При вторични и третични грижи (обща кардиология и детска кардиология) пациентите с кардиомиопатия могат да постъпят в клиниката за сърдечна недостатъчност със симптоми на сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване (HFrEF), леко намалена фракция на изтласкване (HFmrEF) или запазена фракция на изтласкване (HFpEF); в клиниката за аритмия с ранно начало на проводно нарушение, предсърдна аритмия или камерна аритмия; или в спешното отделение със съмнение за миокардит. Често пациентите влизат в първичната, вторичната или третичната медицинска помощ в резултат на фамилен скрининг след диагностициране на кардиомиопатия или внезапна смърт на роднина, но и могат да бъдат идентифицирани в резултат на мултиорганно заболяване, за което се знае че е свързано със сърдечно-съдово засягане. Следователно клиницистите във всички такива ситуации трябва да вземат предвид вероятността за кардиомиопатия като причина и да използват системен, ориентиран към кардиомиопатията подход към клиничната оценка.

6.2. Първоначална оценка

Подходът, ориентиран към кардиомиопатия, се базира на интерпретиране на клинични и инструментални данни, които да насочат на базата на фенотипа към етиологична диагноза и специфично за заболяването лечение.⁶² Този подход изисква внимателен анализ на мултипараметрични изследвания при индивида и неговите роднини и интегриран прогностичен анализ на клиничните изследвания. При поява на нова информация е необходим повторен анализ на клиничните данни, а фамилната анамнеза може да предостави важни насоки към диагнозата, предвид вариращата експресия и непълната пенетрантност на повечето кардиомиопатии, като може да доведе до разлики в диагностичните критерии между пробанда и неговите родственици. В този контекст, роднини на лица с кардиомиопатия могат да имат недиагностични морфологични и електрокардиографски промени, които могат да показват лека и ранна фенотипна болестна експресия и могат да повишат диагностичната точност за прогнозиране на заболяване в генно-типизирани популации. Идентифицирането на диагностични признаци или червени знамена е решаващ аспект в първоначалната оценка.

6.3. Системен подход към диагностика на кардиомиопатията

Препоръчва се мултипараметричен подход за оценка на пациенти със съмнение за кардиомиопатия, с цел: (i) установяване и характеризирание наличието на кардиомиопатичен фенотип; и (ii) идентифициране на основната етиологична диагноза.⁶² Клиницистите трябва да подхождат към пациент със съмнение за кардиомиопатия, чрез използване на "мисловна нагласа към кардиомиопатия" (**Фигура 2**):

- Използвайте мултимодална образна диагностика за характеризирание на фенотипа и идентифициране на абнормна камерна морфология (напр. хипертрофия, дилатация) и функция (ситолна/диастолна, глобална/регионална) и откриване на промени в тъканните характеристики (напр. неischemичен миокарден цикатрикс и мастно заместване).

- Използвайте комбинация от персонална и фамилна анамнеза, клиничен преглед, електрокардиография и лабораторни изследвания за постигане на етиологична диагноза, търсене на специфични признаци и симптоми, и лабораторни маркери, които предполагат конкретна диагноза; наличието на камерна и предсърдна аритмия и заболяване на проводимостта за подпомагане на диагностиката, предполагане на специфични причини и проследяване на прогресията на заболяването и стратификация на риска; и родословни признаци, за да бъдат предложени специфични модели на унаследяване и за идентификация на роднини в риск. Този подход трябва да доведе до своевременна и точна диагноза, която да позволи ранно лечение на симптомите и предотвратяване на болестни усложнения.

Препоръки Таблица 2 – Препоръки за диагностична обработка при кардиомиопатии

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се всички пациенти със суспектна или доказана кардиомиопатия да бъдат подложени на системна оценка, като се използва мултипараметричен подход, който включва клинична оценка, анализ на родословието, ЕКГ, Холтер мониториране, лабораторни тестове и мултимодална образна диагностика. ⁶³	I	C
Препоръчва се всички пациенти със съмнение за кардиомиопатия да бъдат подложени на оценка на фамилната анамнеза и да се създаде родословно дърво от три до четири поколения, за да се подпомогне диагностицирането, да се предоставят указания за основната етиология, да се определи моделът на унаследяване и да се идентифицират роднините в риск. ⁶⁴⁻⁶⁶	I	C

ЕКГ, електрокардиограма

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

© ESC 2023

6.4. Анамнеза и физикален преглед

Възрастта е един от най-важните фактори, които трябва да се вземат предвид, когато се разглеждат възможните причини за кардиомиопатия. Например, наследствените метаболитни нарушения и вродените дисморфични синдроми са по-чести при новородени и кърмачета (вж. Раздел 6.9.1), отколкото при по-големи деца или възрастни, докато дивият тип транстиретинова амилоидоза (ATTRwt) е заболяване предимно на възрастни над 65 години (вж. Раздел 7.6).

Изграждането на семейно родословие включващо три до четири поколения спомага да се идентифицират Менделовите форми на унаследяване и да се идентифицират други членове на семейството, които може да са изложени на риск от развитие на заболяване.⁶² Специфичните характеристики, които трябва да се отбележат в семейната история, включват преждевременно смърт (като се има предвид, че случаите на ВСС могат понякога да бъдат докладвани като случайни смъртни случаи, напр. удавяне, необяснимо пътнотранспортно произшествие и рядко като мъртво раждане или синдром на внезапна детска смърт), необяснима сърдечна недостатъчност, сърдечна трансплантация, имплантиране на пейсмейкър и дефибрилатор и данни за системно заболяване (напр. инсулт в млада възраст, слабост на скелетната мускулатура, бъбречна дисфункция, диабет, глухота). Повечето Менделови форми на кардиомиопатия са автозомно доминантни и следователно се характеризират с наличието на засегнати индивиди във всяко поколение, с предаване от родители от двата пола (включително от мъж на мъж) и 50% риск от алено предаване на потомството (въпреки че поради непълна пенетрантност, пропорцията на засегнатите индивиди в индивидуалното родословие ще бъде по-ниска). X-свързано унаследяване трябва да се подозира, ако мъжете са най-силно

Таблица 5 Примери за признаци и симптоми, които трябва да предизвикат съмнение за специфични етиологии, групирани според фенотипа кардиомиопатия

Кардиомиопатичен феноти		AD	AR	Х-свързан	Матри- линейни
HCM	Саркомерен	X			
	Anderson–Fabry			X	
	Danon			X	
	TTR амилоидоза	X			
	RASопатия	X	(X)		
	Атаксия на Friedreich		X		
	Митохондриални				
	Митохондриална ДНК				X
DCM	Нуклеарна ДНК	X	X	X	
	LMNA	X			
	RBM20	X			
	Саркомерни	X			
	Дистрофин			X	
	Емерин			X	
	Синдром на Barth			X	
	Митохондриални				
NDLVC	Митохондриална ДНК				X
	Нуклеарна ДНК	X	X	X	
	LMNA	X			
	DES	X	X		
	FLNC	X			
	PLN	X			
	TMEM43	X			
	RBM20	X			
ARVC	PLN	X			
	Десмозомен	X	X		
	TMEM43	X			
RCM	Саркомерни	X			
	DES	X	X		
	FLNC	X			
	BAG3	X			
	RASopathy	X	(X)		

©ESC 2023

AD, автозомно доминантен; AR, автозомно рецесивен; ARVC, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; DCM, дилатативна кардиомиопатия; HCM, хипертрофична кардиомиопатия; NDLVC, недилатативна левокамерна кардиомиопатия; РКМП, рестриктивна кардиомиопатия; TTR, транстиретин; ДНК, дезоксирибонуклеинова киселина; RASопатии, дисрегулация на пътя на Ras/митоген-активираната протеинкиназа.

(X) сочи наличност на корелация между кардиомиопатията и модела на унаследяване.

засегнатите индивиди и няма предаване от мъж на мъж. Автозомно-рецесивното унаследяване, най-рядко срещаният модел, е най-вероятно когато и двамата родители на пробанда са незасегнати и кръвни родственици, въпреки че тежки автозомно рецесивни кардиомиопатии могат да се появят и при липса на фамилен кръвен връзка.^{67,68} Когато жените, но не и мъжете, предават болестта при деца от двата пола трябва да се имат предвид варианти в митохондриална ДНК (**Таблица 5**). Важно е да се отбележи, че липсата на фамилен болест не изключва генетичен произход (вж. Раздел 6.8).

Пациентите с кардиомиопатия могат да имат оплаквания от диспнея, гръдна болка, сърцебиене и синкоп и/или пресинкоп, въпреки че много лица са олиго или безсимптомни (вижте Раздел 6.4 за оценка на симптомите при специфични подтипове кардиомиопатия). Редица несърдечни симптоми служат като насочващи към специфични диагнози (**Таблица 6**). По същия начин общият физикален преглед може да осигури диагностични признаци при пациенти със синдромни или метаболитни причини за кардиомиопатия.⁶²

6.5. Електрокардиография в амбулаторно мониториране на сърдечния ритъм

12-каналната ЕКГ в покой често е първият тест, който подсказва вероятност за кардиомиопатия. Въпреки че ЕКГ може да бъде нормална при малка част от лицата с кардиомиопатия, обичайните ЕКГ аномалии са често срещани при всички подтипове кардиомиопатии и могат да предшества развитието на явен морфологичен или функционален фенотип в продължение на много години; например при индивиди с положителен генотип, идентифицирани по време на семейния скрининг. Когато ЕКГ се тълкува във връзка с данни от ехокардиографията и сърдечен магнитен резонанс, признаци, които обикновено се свързват с други състояния, като миокардна исхемия или инфаркт, могат – имайки предвид възрастта при поставяне на диагнозата, модела на унаследяване и клиничните характеристики – да подскажат основната диагноза. Поради тази причина ЕКГ се препоръчва при първото посещение в клиниката при всички лица с известна или подозирана кардиомиопатия и

Таблица 6 Примери за признаци и симптоми, които трябва да породят съмнение за специфични етиологии, групирани според кардиомиопатичния фенотип

Находка	Кардиопатичен фенотип				
	HCM	DCM	NDLVC	ARVC	RCM
Затруднено учене, изоставане в развитието	Митохондриални болести	Дистрофинопатии			Синдром на Noonan
	Синдром на Noonan	Митохондриални болести			
	Болест на Danon	Миотонична дистрофия			
		Варианти на FTCN			
Сензорна глухота	Митохондриални болести	Варианти на епикардин			
	NSML	Митохондриални болести			
Зрителни увреждания	Митохондриални болести	CRYAB			
	ATTRv или наследствена ATTR	Миотонична дистрофия тип 2			
	Болест на Danon				
	Болест на Anderson–Fabry ^a				
Нарушение на походката	Атаксия на Friedreich	Дистрофинопатии	Миофибриларни миопатии		
		Саркогликанопатии			
		Миофибриларни миопатии			
Миотония		Миотонична дистрофия			
Парестезия/сензорни аномалии/невропатична болка	Амилоидоза				Амилоидоза
	Болест на Anderson–Fabry				
Синдром на карпалния тунел	Свързана с TTR амилоидоза				
Мускулна слабост	Митохондриални болести	Дистрофинопатии	Ламинопатии		Десминопатии
	Гликогенози	Саркогликанопатии			
	Варианти на FHL1	Ламинопатии			
		Миотонична дистрофия			
Палпебрална птоза	Митохондриални болести	Митохондриални болести			
Лентигини		Миотонична дистрофия			
Ангиотератоми	Болест на Anderson–Fabry				
Пигментация на кожата и цикатриците		Хемотроматоза			
Палмоплантарна кератодерма и вълнеста коса		Синдром на Carvajal		Синдроми на Naxos и Carvajal	
		Варианти на DSP	Варианти на DSP	Варианти на DSP	

ARVC, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; ATTR, транстиретинова амилоидоза; ATTRv, наследствена транстиретинова амилоидоза; DCM дилатативна кардиомиопатия; DSP, дезмоплакин; HCM, хипертрофична кардиомиопатия; NDLVC, неразширена левокамерна кардиомиопатия; NSML, синдром на Noonan с множество лентигини; RCM, рестриктивна кардиомиопатия; TTR, транстиретин.

^aCornea verticillata, характерна за болестта на Anderson–Fabry, сама по себе си не причинява зрително увреждане.

трябва да се повтаря винаги, когато има промяна в симптомите при пациенти с поставена диагноза. Въпреки че ЕКГ често е неспецифична, има специфични характеристики, които могат да подсказват определена етиология или морфологична диагноза, включително атриовентрикуларен (AV) блок, камерна преексцитация, реполяризационните аномалии и високи или ниски QRS волтажи (**Таблица 7**).

Пациенти с кардиомиопатия могат да потърсят кардиологична преценка поради симптоми свързани с аритмия или документирана аритмия, включително брадиаритмии и тахиаритмии, вариращи от симптомни предсърдни/камерни

екстрасистоли до животозастрашаващи камерни аритмии. Честотата на аритмиите, открити по време на амбулаторно електрокардиографско мониториране, е свързана с възрастта и варира в различните подвидове кардиомиопатия. Някои аритмии са относително чести в контекста на кардиомиопатията (напр. предсърдно мъждене [ПМ] или камерни екстрасистоли), докато други могат да подсказват специфична диагноза. Следователно ЕКГ мониторирането е полезно за първоначалната клинична оценка и на редовни интервали за оценка на риска от ВСС и инсулт.

Таблица 7 Примери за електрокардиографски характеристики, които трябва да породят съмнение за специфични етиологии, групирани според кардиомиопатичния фенотип

Кардиомиопатичен фенотип	Находка	Специфични заболявания, които трябва да се имат предвид
HCM	Къс PR интервал/пре-ексцитация	Гликогеноза Болест на Danon PRKAG2 кардиомиопатия Болест на Anderson–Fabry Митохондриална болест
	AV блок	Амилоидоза Болест на Anderson–Fabry (късен стадий) Болест на Danon Саркоидоза PRKAG2 кардиомиопатия
	Екстремна ЛКХ	Болест на Danon Гликогеноза (напр. Болест на Pompe) PRKAG2 кардиомиопатия
	Нисък QRS волтаж ^a	Амилоидоза Атаксия на Friedreich
	Супериорна QRS ос ("северозападна ос")	Синдром на Noonan
	Q-зъбци/псевдоинфарктен модел	Амилоидоза
DCM	AV блок	Ламинопатия Emery–Dreifuss 1 Миокардит (по-спец. Болест на Chagas, лаймска болест, дифтерия) Саркоидоза Десминопатия Миотонична дистрофия
	Ниска амплитуда на Р вълните	Emery–Dreifuss 1 and 2
	Предсърден застой	Emery–Dreifuss 1 and 2
	Модел на задно-латерален инфаркт	Дистрофинопатия Мускулна дистрофия на пояса на крайниците Саркоидоза
	Екстремно ниска амплитуда на QRS	Вариант на PLN
NDLVC	AV блок	Ламинопатия Десминопатия
	Екстремно ниска амплитуда на QRS	Вариант на PLN
	Нисък QRS волтаж + нетипичен ДББ	
ARVC	Инверсия на Т вълната във V1–V3+ забавено терминално активиране +/- ниски деснокамерни волтажи ^a +/- атипичен ДББ	
RCM	AV блок	Десминопатия Амилоидоза

ARVC, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; AV, атриовентрикуларен; DCM, дилатативна кардиомиопатия; HCM, хипертрофична кардиомиопатия; ЛКХ, левокамерна хипертрофия; NDLVC, не-дилатативна левокамерна кардиомиопатия; PKP2, плакофилин 2; PLN, фосфоламбан; PRKAG2, протеин киназа AMP-активирана некаталитична субединица гама 2; QRS, Q, R и S вълни на ЕКГ; ДББ, десен бедрен блок; RCM, рестриктивна кардиомиопатия.

аПри липса на затлъстяване, перикарден излив, хронична обструктивна белодробна болест, аномалии на гръдния кош или други причини, които могат да причинят ниско напрежение. Адаптирано по Rapezzi et al.⁶²

6.6. Лабораторни тестове

Рутинното лабораторно изследване подпомага откриването на екстракардиални състояния, които причиняват или влошават камерната дисфункция (напр. заболяване на щитовидната жлеза, бъбречна дисфункция и захарен диабет) и вторичната органна дисфункция при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност. Високите нива на мозъчен натриуретичен пептид (BNP), N-терминален промозъчен натриуретичен пептид (NT-proBNP) и високочувствителен сърдечен тропонин Т (hs-cTnT) са свързани със сърдечно-съдови инциденти, сърдечна недостатъчност и смърт и могат имат диагностична, прогностична и терапевтична мониторингова стойност.⁶⁹ При всички пациенти със симптоми на сърдечна недостатъчност се препоръчват рутинни кръвни изследвания за коморбидности, включително пълна кръвна картина, параметри на бъбречната и чернодробната функция и електролити, функция на щитовидната жлеза, глюкоза на гладно и хемоглобин А1С (HbA1c).⁶⁹ Постоянно повишените нива на серумната креатининкиназа (КК) може да подсказват миоопатии или нервно-мускулни нарушения, включително дистрофии-опатии (напр. мускулна дистрофия на Becker или X-свързана DCM), ламиноопатии, десминоопатии или по-рядко миофибриларна миоопатия.⁶² Повишени нива на С-реактивен протеин могат да присъстват при пациенти с ARVC и NDLVC, особено в контекста на повтарящи се, подобни на миокардит епизоди.⁷⁰ Повишените серумни нива на желязо и феритин и високата сатурация на трансферин могат да предположат диагнозата хемохроматоза и трябва да доведат до допълнителни етиологични уточнения (първични срещу вторични) на базата на генетично изследване. Признаци на митохондриални заболявания могат да бъдат лактатна ацидоза, миоглобинурия и левкоцитопения. В **Таблица 8** е показан списък на препоръчаните лабораторни тестове при възрастни и деца. След оценка от специалисти, често се изискват допълнителни тестове за откриване на редки метаболитни причини при децата, включително измерване на лактат, пируват, рН, пикочна киселина, амоняк, кетони, свободни мастни киселини, карнитинов профил, органични киселини в урината и аминокиселини (вж. Точка 6.9).

Препоръки Таблица 3 – Препоръки за диагностична обработка при кардиомиопатии

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Рутинни (първо ниво) лабораторни тестове ^c се препоръчват при всички пациенти със съмнение или потвърдена кардиомиопатия за оценка на етиологията, оценка на тежестта на заболяването и помощ при откриване на екстракардиални прояви и оценка за вторична органна дисфункция.	I	C
Допълнителни (второ ниво) тестове ^c трябва да се вземе предвид при пациенти с кардиомиопатия и екстракардиални характеристики, за да се подпомогне откриването на метаболитни и синдромни причини, след оценка от специалист.	IIa	C

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

^cВж. **Таблица 8**

6.7. Мултимодална образна диагностика

6.7.1. Общи съображения

Неинвазивните образни методи представляват гръбнака на диагностиката и проследяването при пациенти с кардиомиопатии, включващи базирани на ултразвук техники, сърдечен магнитен резонанс (СМР), компютърна томография (КТ) и нуклеарни техники, като позитрон-емисионна томография (ПЕТ) и скintiграфия (**Фигура 6**).^{1,71,72} Лекарите трябва винаги да вземат под внимание получаването на приложими резултати спрямо разходите, предимствата и ограниченията на всяка техника, както и безопасността на пациента и експозицията му на йонизиращо лъчение и контрастни вещества. Трябва да има стандартизирани алгоритми за йерархично преминаване от по-прости и по-евтини към по-сложни и скъпи тестове.

Двупосочният поток от информация между клинициста и образния медик има ключово значение за оптимизиране на целесъобразността: клиницистите трябва да формулират и споделят ясни хипотези преди теста, базирани на наличната информация, за да подпомогнат интерпретацията на нови находки. Изследователят трябва да реагира по подобен фокусиран начин, оценявайки вероятността от алтернативни диагнози и въздържайки се от диагнози, които не са съвместими/правдоподобни на базата на цялостния клиничен контекст.

6.7.2. Ехокардиография

Неинвазивният характер и широко разпространената достъпност на ехокардиографията я правят основно средство за образна диагностика, от първоначалната диагноза до проследяването. Трансторакалната ехокардиография (ТТЕ) предоставя информация за глобалната и регионална структура и функция на ДК и ЛК, сърдечните клапи, наличието на динамична обструкция, белодробна хипертония или перикарден излив.⁷¹⁻⁷³

Оценката на миокардната деформацията (speckle tracking или тъканен Доплер) с глобален лонгитудинален стрейн е почувствителен маркер от ФИ за откриване на субклинична камерна дисфункция (напр. при генотип позитивни членове на семейството с HCM, DCM и ARVC^{72,74,75}) и може да помогне за разграничаване между различни етиологични причини за хипертрофията⁷⁶ (напр. амилоидоза, HCM и спортно сърце). Механичната дисперсия е маркер за нехомогенност на контракцията и подчертава субклинични структурни промени, които могат да бъдат пропуснати от други модалности.⁷⁷⁻⁸⁰

Триизмерната ехокардиография оценява надеждно обеми на сърдечните камери, но се нуждае от подходящ акустичен прозорец. За по-доброто очертаване на ендокарда могат да се използват контрастни вещества, за да се изобрази наличието на хипертрабекулария, апикална ХКМП или апикална аневризма и да се изключи тромб. Стрес ехокардиографията може да бъде полезна при избрани пациенти за оценка на миокардна исхемия, а ехокардиографията с физическо натоварване е полезна за провокиране и идентифициране на LVOTO при симптомни пациенти с HCM (вж. Раздел 7.1.1.3). Трансезофагеалната ехокардиография е ограничена до избрани показания, като изключване на предсърдни тромби, свързани с ПМ, изясняване на механизма на митрална регургитация или при планиране на инвазивни интервенции (напр. септална миектомия при HCM).

При измерване на сърдечните размери и дебелината на стената при деца, е важно да бъдат коригирани съобразно размера на тялото чрез използване на z-скорове (дефинирани като броя на стандартните отклонения от средната стойност на популацията). Трябва да се отбележи, че има присъщи ограничения при използването на z-скорове при диагностицирането на кардиомиопатии, включително факта, че има много различни публикувани нормативни данни, което води до значителни вариации на z-скорове за един и същи пациент.⁸¹ Допълнително, няма нормативни данни за дебелината на стената, различна от базалната междукламерна преграда или задната стена. Работната група препоръчва използването на нормативните данни на консорциума Pediatric Heart Network.⁸²

Препоръки Таблица 4 – Препоръки за ехокардиографска оценка при пациенти с кардиомиопатия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Подобна оценка на сърдечните размери и на ЛК и ДК систолна (глобална и регионална) и ЛК диастолна функция се препоръчва при всички пациенти с кардиомиопатия при първоначалната оценка и по време на проследяването, за да се проследи прогресията на заболяването и да се подпомогне стратификацията и управлението на риска. ^{78,83-102}	I	B

ЛК, лява камера; ДК, дясна камера

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

Таблица 8 Лабораторни тестове от първо ниво (да се извършва при всеки пациент) и от второ ниво (да се извършва при подбрани пациенти след оценка от специалист за идентифициране на специфични етиологии), групирани по кардиомиопатичния фенотип

Ниво	HCM	DCM	NDLVC	ARVC	RCM
Първо	• КК • Чернодробна функция • NT-proBNP^a • Протеинурия • Бъбречна функция • Тропонин	• Калций • КК • С-реактивен протеин • Пълна кръвна картина • Чернодробна функция • NT-proBNP^a • Фосфат • Протеинурия • Бъбречна функция • Серумно желязо • Тиреоидна функция • Тропонин • Витамин D (деца)	• Калций • КК • С-реактивен протеин • Пълна кръвна картина • Чернодробна функция • NT-proBNP^a • Фосфат • Протеинурия • Бъбречна функция • Тропонин	• С-реактивен протеин • Чернодробна функция • NT-proBNP^a • Бъбречна функция • Тропонин	• КК • Феритин • Пълна кръвна картина • Чернодробна функция • NT-proBNP^a • Протеинурия • Бъбречна функция • Серумен ангиотензин-конвертиращ ензим • Серумно желязо • Тропонин • Уринна и серумна имунофиксация на плазмения протеин, свободни леки вериги
Второ	• Нива на алфа-галактози даза A(мъже) и лизо-Gb3 • Профил на карнитин • Свободни мастни киселини • Имунофиксация и свободни леки вериги • Млечна киселина • Миоглобинурия • Пируват • РТН • Урина и плазмен протеин • Органични киселини в урината и плазмени аминокиселини	• Карнитинов профил • Свободни мастни киселини • Млечна киселина • Органични и неспецифични серумни автоантитела • Серумен ангиотензин-конвертиращ ензим • Тиамин • Вирусна серология • Органични киселини в урината и плазмени аминокиселини	• Органични и неорганно-специфични серумни автоантитела • Вирусна серология		• Органно- и неорганно специфични автоантитела • Серумен ангиотензин-конвертиращ ензим

ARVC, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; BNP, мозъчен натриуретичен пептид; КК, креатинин киназа; DCM, дилатативна кардиомиопатия; Gb3, глоботриаозилцерамид; HCM хипертрофична кардиомиопатия; NDLVC, неразширена левокамерна кардиомиопатия; NT-proBNP, N-терминален промозъчен натриуретичен пептид; РТН, паратироиден хормон; RCM, рестриктивна кардиомиопатия.

^aМоже като алтернатива да се вземе предвид BNP в зависимост от местната наличност.

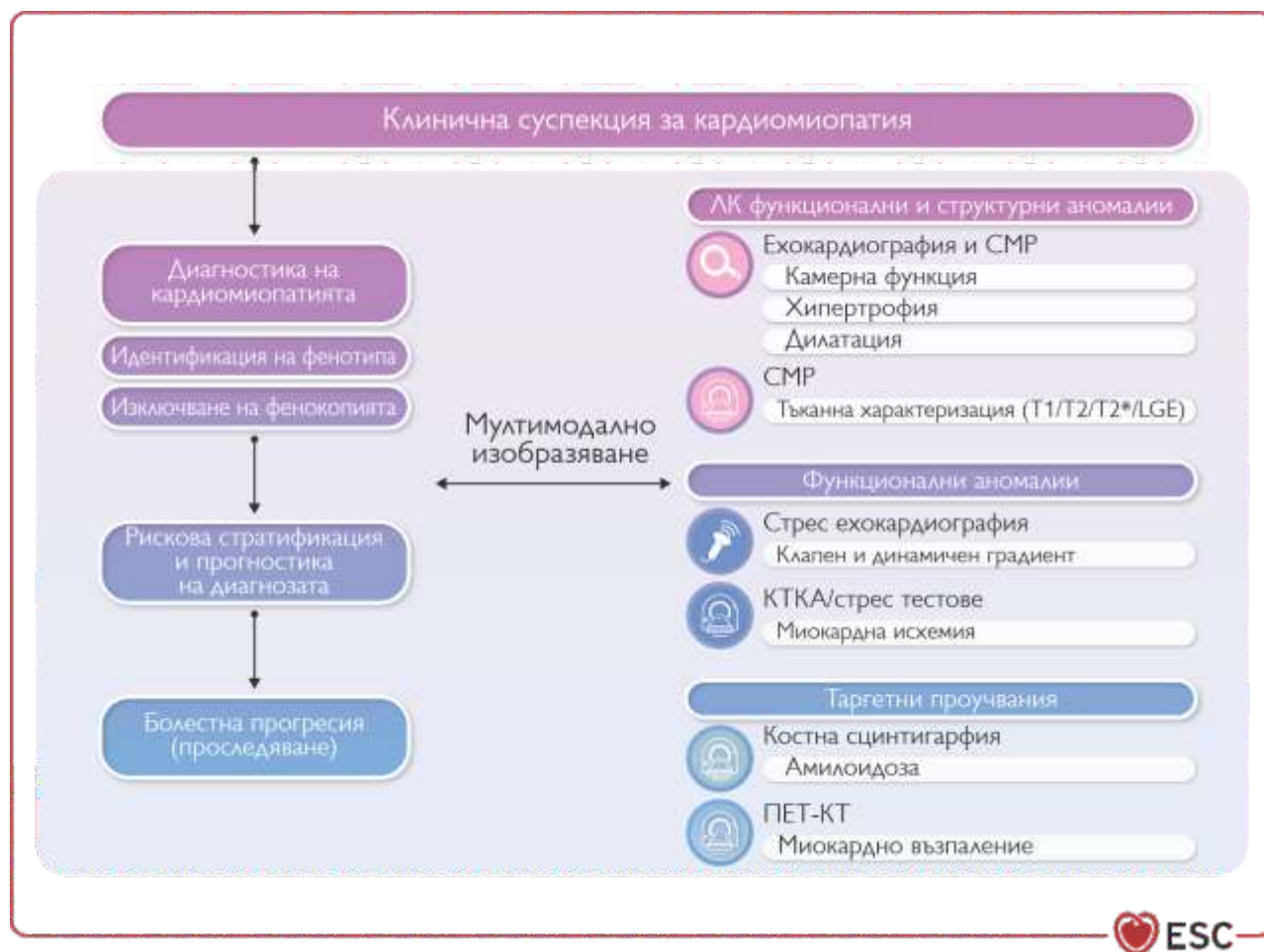
6.7.3. Сърдечен магнитен резонанс

Сърдечният магнитен резонанс (МР) съчетава предимствата на неинвазивен метод, който не зависи от акустичния прозорец със способността за характеризиране на тъканите. Последното предимство е особено важно при диагностицирането на NDLVC, ARVC, миокардит, амилоидоза, саркоидоза и други форми на възпалително заболяване и отлагане на желязо/хемохроматоза. Сърдечният магнитен резонанс е особено полезен, ако ехокардиографията е с лошо качество на изображението. Първоначалната оценка рутинно трябва да включва последователни филмови изображения, T2-претеглени последователности, пред- и след-контрастно картографиране на T1 и късно гадолиниево усилване (LGE). При съмнение за хемохроматоза трябва да се използва T2* картиране. Резултатите от сърдечния магнитен резонанс могат да осигурят важни етиологични насоки (**Фигура 7**) с потенциални терапевтични последиствия (**Таблица 9**) и трябва да бъдат оценени в комбинация с генетичните резултати и други клинични характеристики от експерти в областта на образната диагностика на заболявания на миокарда. Серийно проследяване със СМР на всеки 2-5 години в зависимост от първоначалната тежест и клиничния курс, може да помогне за оценяване на прогресията на заболяването, както и ползите от терапията (напр. оценка на извънклетъчния обем [ECV] при амилоидоза или на отлагането на

желязо при хемохроматоза) и трябва да се има предвид при всички пациенти с кардиомиопатия.

6.7.3.1. Специални съображения

- Наскоро разработените бързи техники със СМР позволяват сканиране без обща анестезия дори и при много малки деца.¹⁰³ При деца (и възрастни), които не могат да бъдат подложени на СМР без обща анестезия, трябва да се имат предвид относителните рискове и ползи от процедурата.
- Артефактите при изобразяването, причинени от имплантируеми сърдечни електронни устройства, създаваха в миналото ограничения за изобразяването със СМР.¹⁰⁴⁻¹¹⁰ Има редица решения за намаляване на артефактите, включително намаляване на нехомогенността, технически корекции и използването на специални последователности, които намаляват честотата на неинтерпретируемите изследвания до едно на всеки пет.^{111,112} Следователно, при пациенти с кондиционални устройства и почти всички некондиционални устройства може да се има предвид сърдечен магнитен резонанс, при условие че на място са въведени подходящи протоколи.¹¹³
- Нефрогенната системна фиброза е рядко усложнение, съобщавано при пациенти с първо поколение линейни нестабилни гадолиниевы хелати и тежко бъбречно заболяване.¹¹⁴



Фигура 6 Мултимодален процес на изобразяване при кардиомиопатии. СМР, сърдечен магнитен резонанс; КТКА, компютър-томографска коронарна ангиография; LGE, късно гадолиниев усилване; ЛК, лява камера; ПЕТ, позитрон-емисионна томография.

- Въпреки това, контрастните вещества на базата на гадолиний могат безопасно да се прилагат при пациенти с изчислена скорост на гломерулна филтрация $>30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, а нефрогенната системна фиброза практически не се отчита при използването на по-нови линейни или макро-циклични гадолиниев контрасти. При пациенти с тежко бъбречно увреждане новите СМР модалности и процедури за картографиране, които са много информативни и не изискват използването на контраст, са особено ценни при оценката на болестта на Anderson-Fabry и сърдечната амилоидоза.¹¹⁵⁻¹¹⁷
- Използването на гадолиниев контраст не се препоръчва по време на бременност, поради потенциалните неблагоприятни последици за плода и новороденото.¹¹⁸

Препоръки Таблица 5 – Препоръки за индикации за сърдечен магнитен резонанс при пациенти с кардиомиопатия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
СМР с контрастно усилване се препоръчва при първоначална оценка на пациентите с кардиомиопатия ^{10,90,116,119-143}	I	B

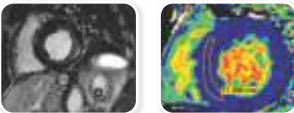
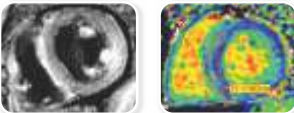
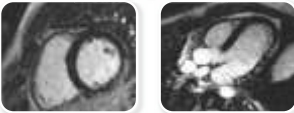
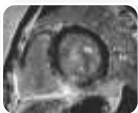
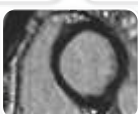
Продължава

При пациенти с кардиомиопатия по време на проследяването трябва да се има предвид СМР с контрастно усилване, за мониториране на прогресията на заболяването и подпомагане на стратификацията на риска и лечението. ^{89,90,120-122,127,129,136-147}	IIa	C
Трябва да се вземе предвид СМР с контрастно усилване за серийно проследяване и оценка на терапевтичния отговор при пациенти със сърдечна амилоидоза, болест на Anderson-Fabry, саркоидоза, възпалителни кардиомиопатии и хемохроматоза със сърдечно засягане. ¹⁴⁸⁻¹⁵²	IIa	C
В семейства с кардиомиопатия, при които е идентифициран вариант, причиняващ заболяването, при членове на семейството с положителен генотип/отрицателен фенотип трябва да се има предвид СМР с контрастно усилване, за да се подпомогне диагностицирането и ранното откриване на заболяването. ^{10,122,126,128,129,135-143,145,153-159}	IIa	B
В случаите на фамилна кардиомиопатия без генетична диагноза, при фенотипно отрицателни членове на семейството, може да се има предвид СМР с контрастно усилване, за подпомагане на диагностиката и откриване на ранно заболяване. ^{10,128}	IIb	C

СМР, сърдечен магнитен резонанс

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

Кардиомиопатен фенотип	Находка	Примери за сърдечен CMR	Специфични заболявания, които трябва да се имат предвид
HCM	Постеролатерално LGE и концентрична ЛКХ, ниска нативна T1		Болест на Anderson–Fabry
	Дифузно субендокардно LGE, висока нативна T1		Амилоидоза
	Интрамурално петнисто в хипертрофичните области		Саркомерна HCM
DCM	Късо T2*		Хемохроматоза
	Субепикардно LGE		След миокардит
	Епикардно LGE на латералната стена		Дистрофинопатия
	Субепикардно и интрамурално LGE на базалния септум +/- разпространение в долнолатералната стена и точките на свързване в ДК		Саркоидоза
	Апикално трансмурално LGE		Болест на Chagas
NDLVC	Пръстеновиден и субепикарден модел на LGE		DSP варианти FLNC варианти DES варианти
	Септално интрамурално LGE		Ламинопатия
ARVC	Мазнина и LGE (трансмурално в ДК плюс субепикардна–интрамурално на свободна стена на ЛК)		Десмозомни варианти
RCM	Частична ЛК или ДК апикална облитерация + LGE на ендокардно ниво		EMS/хиперезинофилия



Фигура 7 Примери за характеризирание на тъканите със сърдечно-магнитен резонанс, които трябва да предизвикат подозрение за специфични етиологии, групирани според кардиомиопатичния фенотип. ARVC, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; CMR, сърдечен магнитен резонанс; DCM, дилатативна кардиомиопатия; DES, десмин; DSP, дезмоплакин; EMF, ендомиокардна фиброза; FLNC, филамин С; HCM, хипертрофична кардиомиопатия; LGE, късно гадолиниево усилване; ЛК, лява камера; ЛКХ, левокамерна хипертрофия; NDLVC, недилатативна левокамерна кардиомиопатия; RCM, рестриктивна кардиомиопатия; ДК, дясна камера. Примери за тъканни характеристики на CMR, които трябва да породят съмнение за специфични етиологии (колона 4), групирани според фенотипа кардиомиопатия (колона 1). Характеристиките на CMR изображенията (колона 3) съответстват на изброените находки (колона 2).

Таблица 9 Често срещани приложими резултати при мултимодално изобразяване

Параметър/находка	Действие
RWMA на ехокардиография или СМР	Повишено съмнение за съпътстваща КАБ, миокардит, ARVC, NDLVC или саркоидоза
Систолно нарушение в ехокардиографията или СМР	Оценка на риска при DCM, NDLVC и ARVC; оценка на ефективността на лечението
Измерване на дебелината на стената с ехокардиография или СМР	Диагностика на HCM (когато ехокардиографията е неубедителна); стратификация на риска при ХКМП
Диастолна дисфункция при ехокардиографията	Обясняване на симптомите; оценка на ефективността на лечението
Размер на лявото предсърдие в ехокардиографията	Прогноза за риска от ВСС при HCM; системен скрининг за ПМ в случай на уголемяване на лявото предсърдие
LVOTO при HCM при ехокардиография в покой/при натоварване	Обяснете симптомите; проведете лечение
Неинвазивна оценка на белодробните налягания	Обяснете симптомите; проведете лечение
Тъканна характеристика с СМР	Диагностика; оценка на риска
Възпаление в СМР или 18F-FDG-PET	Диагностика; оценка на ефикасността на лечението при възпалителни кардиомиопатии

18F-FDG-PET, флуорозексиглюкозна позитронно-емисионна томография; ПМ, предсърдно мъждене; ARVC, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; КАБ, коронарна артериална болест; СМР, сърдечен магнитен резонанс; DCM, дилатативна кардиомиопатия; HCM, хипертрофична кардиомиопатия; LVOTO, обструкция на изходния тракт на лявата камера; NDLVC, недилатативна левокамерна кардиомиопатия; RWMA, аномално регионално движение на стената; ВСС, внезапна сърдечна смърт.

6.7.4. Компютърна томография и техники за нуклеарна медицина

Други методи за изобразяване, включително базирани на нуклеарната медицина техники и КТ, са показани при избрани подгрупи пациенти с кардиомиопатия.^{160,161} Показанията и съотношението риск-полза трябва да се оценяват за всеки отделен пациент, като винаги се вземат предвид въпросите на радио-защитата, които са особено актуални при младите. Нуклеарната медицина е особено полезна за етиологична диагноза на сърдечната амилоидоза (вж. Точка 7.7). 18FDG-PET е полезен за идентификация на миокардното възпаление, свързано с активна саркоидоза и, потенциално, при други атипични форми на миокардит.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Отрицателният скен обаче не изключва саркоидоза в нейната неактивна форма. При пациенти с HCM, DCM и болест на Anderson-Fabry, са използвани H215O- или 13NH3-дипиридамола или PET с регаденозон за оценка на микроваскуларната дисфункция, важен предиктор на неблагоприятен изход.¹⁶⁵ Този тест обаче понастоящем няма роля в етиологичната диагноза (т.е. за разграничаване на фенокопия) и до голяма степен се свежда до изследователски цели.

Компютърното томографско изобразяване се използва предимно при пациенти със съмнение за кардиомиопатия, за да се изключи КАБ като алтернативна диагноза (напр. при индивиди с DCM, NDLVC или ARVC фенотипове) или като коморбидност, засягаща клиничните прояви и хода на болестта. При деца и юноши КТ ангиография може да бъде полезна за изключване на вродени съдови малформации (напр. аномална лява коронарна артерия произхождаща от белодробната артерия [ALCAPA] или аномално белодробно венозно връщане). Стандартното КТ

изображение дава допълнителна информация относно съпътстващото белодробно заболяване (напр. саркоидоза), перикардно заболяване и деформации на гръдната стена, които засягат сърцето.

Препоръки Таблица 6 – Препоръки за компютърна томография и нуклеарно изобразяване

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Костна скintiграфия с DPD/PYP/HMDP се препоръчва при пациенти със съмнение за свързана с ATTR сърдечна амилоидоза, за подпомагане на диагнозата. ¹⁶⁶⁻¹⁶⁸	I	B
Сърдечна КТ с контрастно усилване трябва да се има предвид при пациенти със съмнение за кардиомиопатия, които имат неадекватно ехокардиографско изображение и противопоказания за СМР. ^{169,170}	IIa	C
Образно изследване, базирано на КТ трябва се се има предвид, за да се изключи вродена или придобита коронарна артериална болест като причина за наблюдаваната миокардна аномалия. ¹⁷¹	IIa	C
18F-FDG-PET сканиране трябва да се вземе предвид за оценка на пациенти с кардиомиопатия, при които има съмнение за сърдечна саркоидоза. ^{164,172,173}	IIa	C

©ESC 2023

18F-FDG-PET, 18F-флуорозексиглюкоза позитронно-емисионна томография; ATTR, транстиретинова амилоидоза; СМР, сърдечен магнитен резонанс; КТ, компютърна томография; DPD, 3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоксилна киселина; HMDP, хидроксиметилен дифосфонат; PYP, пиропосфат.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

6.7.5. Ендомиокардна биопсия

Ендомиокардната биопсия (EMB) с имунохистохимично количествено изброяване на възпалителни клетки и идентифициране на вирусни геноми остава златен стандарт за идентифициране на сърдечно възпаление. Може да потвърди диагнозата на автоимунно заболяване при пациенти с необяснима сърдечна недостатъчност и съмнение за гигантоклетъчен миокардит, еозинофилен миокардит, васкулит и саркоидоза. Електронна микроскопия трябва да се използва, когато се подозира натрупване или митохондриална кардиомиопатия. Ендомиокардната биопсия трябва да бъде оставена за специфични ситуации, при които резултатите от нея могат да повлияят на лечението след внимателна оценка на съотношението риск-полза. Важно е да се знае, че EMB не е напълно без рискове и трябва да се извършва от опитни екипи. По същия начин, диагностичната обработка на биопсията трябва да се извършва от патолози с опит при кардиомиопатии.

Препоръки Таблица 7 – Препоръки за компютърна томография и нуклеарно изобразяване

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти със съмнение за кардиомиопатия, EMB трябва да се има предвид като допълнителен способ при диагностицирането и лечението, когато резултатите от други клинични изследвания предполагат миокардно възпаление, инфилтрация или натрупване, които не могат да бъдат идентифицирани по друг начин. ¹⁷⁴⁻¹⁷⁷	IIa	C

©ESC 2023

EMB, ендомиокардна биопсия.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

6.8. Генетично изследване и консултиране

6.8.1. Генетична архитектура

Фамилните форми на кардиомиопатии показват разнообразни начини на унаследяване. През последните три десетилетия фокусът беше основно върху идентификацията на гени на моногенни болести, които имат най-често автозомно доминантно унаследяване, въпреки че се наблюдават и други модели на унаследяване, включително автозомно рецесивно, X свързано и митохондриално (матрилинейно) (**Таблица 5**). Основните гени, свързани понастоящем с различни видове кардиомиопатии, са изброени в **Таблица 10**. Кардиомиопатиите се характеризират с подчертана генетична и аленна хетерогенност, т.е. много различни варианти в много различни гени могат да причинят един и същ фенотип. Редките патогенни варианти, свързани с кардиомиопатии, често проявяват феномена на непълната и свързана с възрастта пенетрантност и променлива експресия.^{178,179}

Това означава, че не всички индивиди, носители на патогенен вариант, изявяват болестта, а сред тези, които я изявяват, има широка вариационност в началото и тежестта на заболяването. И така, докато някои индивиди могат да имат тежко заболяване, налагащо сърдечна трансплантация в млада възраст, други може да останат незасегнати през целия си живот или да са само леко засегнати. Тази вариационност би могла да се дължи на хетерогенност сред причиняващите варианти, както и на негенетични (клинични, фактори на околната среда) фактори (напр. хипертония при HCM,¹⁸⁰ физическо натоварване при ARVC181), а също и едновременно унаследяване на допълнителни генетични фактори, които усилват или отслабват ефекта на главния Менделов генетичен вариант върху фенотипа. Това е активна област на изследване и скоростни проучвания за асоциации в целия геном, проведени при пациенти с HCM, предоставиха убедителни доказателства за модулиращата роля на чести генетични варианти с малък самостоятелен ефект, които колективно модулират ефектите на Менделовите варианти (**Фигура 8**).^{182,183}

При различните кардиомиопатии делът на случаите със сигурна генетична диагноза (т.е. с идентифициране на вероятен причинно-следствен Менделов генетичен вариант) е сравнително нисък (напр. до ~40% при HCM124 и ~30% при ДКМП184–186). Проучванията за свързаност в целия геном на често срещаните варианти HCM и DCM осигуриха емпирични доказателства за значително полигенно унаследяване при тези кардиомиопатии.^{182,183,187} Противно на Менделовото унаследяване, където единичен вариант с голям ефект определя предразположение към заболяването, комплексното унаследяване се основава на едновременно унаследяване на множество предразполагащи варианти. Въпреки че все още не са проучени системно, освен обичайните варианти с малък ефект, вариантите с междинен ефект с размери на ефекта и честоти между обикновените и Менделовите варианти също се очаква да допринесат за такова сложено унаследяване.¹⁸⁸ Има вероятност кардиомиопатиите да обхващат континуум от генетична сложност, с Менделови форми в единия край, дефинирани основно от унаследяването на крайно-рядък генетичен вариант с голям ефект и силно полигенни форми в другия край (вж. **Фигура 8**). Вариантите, които допринасят за предразположение към заболяването в условията на сложно унаследяване, най-вероятно се припокриват с тези, които модулират пенетрантността и експресията в Менделовата форма на заболяването.^{182,183}

6.8.2. Генетично тестване

Генетичното тестване на гени за Менделова кардиомиопатия се е превърнало в стандарт при клиничното поведение в засегнатите семейства.³ Тестването от първа линия трябва да се фокусира върху гени, свързани в значителна степен с представения фенотип. Ако първоначалното изследване не разкрие причина, но подозрението за моногенна причина остава високо, в тези случаи може да е показано по-разширено секвениране или анализ, в зависимост от родословното дърво и други фактори. След установяване на генетичната причина в един член на семейството, други членове на семейството могат да бъдат

подложени на тестване само за причиняващия вариант.

Генетичното тестване при лице с кардиомиопатия (известно като потвърждаващо тестване или диагностично тестване) се препоръчва заради пряката му полза: (i) за потвърждаване на диагнозата; (ii) когато може да информира за прогнозата; (iii) когато може да информира за избора на лечение; или (iv) когато може да информира репродуктивния подход. Генетично изследване на засегнато лице може да е показано, дори ако е малко вероятно да промени лечението, ако има роднини, които могат да се възползват от тестването, особено ако има роднини, които ще бъдат включени в проследяване, ако генетичната етиология не е установена и при които може да бъде спестено това обременяване, ако се достигне до генетична диагноза в семейството (**Таблица 11**). Тестването може да бъде полезно и в по-широк контекст, дори когато не е очевидно информативно за незабавен подход; например, генетичната диагноза може да осигури психологическа полза при пациент, който настоява да разбере заболяването си.

Генетичното изследване при клинично незасегнат роднина на лице с кардиомиопатия може да е показано независимо от възрастта, дори при много малки деца, ако е установена убедителна генетична диагноза при засегнатото лице (известно като каскадно тестване, предсказващо тестване или предсимптомно изследване). Ако при индексния пациент след изследвания на съответните болестни гени, свързани със специфичния фенотип е идентифициран патогенен/вероятно патогенен (P/LP) вариант, има възможност да се предложи каскадно генетично тестване на рискови роднини от първа линия, включително предтестово генетично консултиране (вж. Раздел 6.8.3). При сценарий, когато роднина от първа линия е починал, оценката на близки роднини на починалото лице (т.е. роднини от втора линия на съответния пациент) трябва също да се вземе предвид.

Лица, за които се установява, че не са носители на фамилния вариант, обикновено могат да бъдат освободени от клинично проследяване; при тези, които са носители на фамилния вариант, се препоръчва да бъдат подложени на клинична оценка и обикновено продължаващо наблюдение. Каскадно тестване не е показано, когато в пробанда е идентифициран вариант с несигурна значимост.

Секвенирането може да е показано по-скоро за сегрегационен анализ (отколкото за диагностичен тест), за да се улесни интерпретацията на вариант с несигурно значение, който е открит в засегнато лице. Това обикновено се ограничава до лица, които са ясно засегнати, или до тестване на родителите с цел идентифициране на de novo вариант. Генетичното консултиране при това обстоятелство би включвало ясно съобщаване на членовете на семейството, че това не е диагностичен тест, а по-скоро допринася за изясняване на патогенността на несигурния вариант.

И накрая, оценката на сърдечните гени за вторични находки, когато данните се генерират в условията на генетично изследване за друго клинично показание (наричано също опортюнистичен скрининг), може да бъде уместна, когато е известен балансът между ползите и вредите и ако цената е приемлива. По-широкият скрининг на населението може също да се окаже разумен, ако балансът между ползите и вредите се окаже благоприятен. Понастоящем няма достатъчно данни за оценка на баланса между ползите и вредите във всеки контекст и понастоящем това трябва да се извършва само в изследователски контекст, за да се получат такива данни. Внимателното генетично консултиране за пълно обясняване на ползите и рисковете в тези условия има решаващо значение. Понастоящем има много малко данни за оценка на това съотношение и това е важна липса в доказателствата. Американският колеж по медицинска генетика и геномика в САЩ препоръчва свързаните с кардиомиопатия гени да бъдат оценени за вторични находки, винаги когато се предприема широко клинично секвениране, независимо от първоначалното показание за тестване.^{192,193} Понастоящем няма международен консенсус около тази препоръка.

Таблица 10 Преглед на гените, свързани с моногенни, несиндромни кардиомиопатии и техният относителен принос към различни кардиомиопатични фенотипове

Ген	Кардиомиопатен фенотип					Свързан фенотип
	HCM	DCM	NDLVC	ARVC	RCM	
ABCC9	●	○				^a Синдром на Cantu
ACTA1	○					
ACTC1	●	●	●	○	●	
ACTN2 ^b	●	●	●			
ALPK3	●					
ANKRD1	○	○				
BAG3	●	●●			●	^a Миофибриларна миопатия
CACNA1C	●					^c Синдром на Timothy
CACNB2	○					
CALR3	○					
CASQ2	○					
CAV3	●					^a Кавеолинопатия
CDH2				○		
COX15	●					^a Синдром на Leigh
CRYAB	●					^a Алфа-В кристалинопатия
CSRP3	●	○				
CTF1		○				
CTNNA3				○		
DES	●	●	●	●	●	^c Десминопатии
DMD		●	●			^c X-свързана прогресивна MD
DMPK			●			
DSC2				●●		
DSG2		○		●●		
DSP	○	●●	●	●		
DTNA		○	●			
EYA4		○				
FHL1	●					^c Emery–Dreifus MD
FLNC	●	●●	●	●	●	^c Миофибриларна миопатия
FHOD3	●					
FXN	●					^a Атаксия на Friedreich
GAA	●					^a Болест на Помпе

Продължава

GATA4						
GATAD1						
GLA						^c Болест на Anderson–Fabry
HCN4						
ILK						
JPH2						
JUP						Болест на Naxos (сърдечно-кожен синдром)
KCNQ1						
KLF10						
LAMA4						
LAMP2						^c Болест на Danon
LDB3						^a Миофибриларна миопатия
LMNA						
LRRC10						
MIB1						
MYBPC3						
MYH6						
MYH7						
MYL2						
MYL3						
MYLK2						
MYOM1						
MYOZ2						
MYPN						
NEBL						
NEXN						
NKX2–5						
NNT						
NONO						
NPPA						
OBSCN						
PDLIM3						
PKP2						
PLEKHM2						
PLN ^b						

Продължава

PRDM16			○	●			
PRKAG2	● ^c						^c PRKAG2 кардиомиопатия
PSEN1			○				
PSEN2			○				
PTPN11	● ^c						^c Синдром на на Noonan
RAF1	● ^c						^c Синдром на на Noonan
RBM20		●●		●			
RIT1	● ^c						^c Синдром на на Noonan
RYR2	○			●		○	
SCN5A		●		●		○	
SGCD		○					
SLC25A4	● ^a						^a Митохондриална болест
TAZ				●			
TBX5				●			
TBX20		○		●			
TCAP	○	○					
TGFB3						○	
TJP1						○	
TMEM43		●		●		● ^a	
TMEM70				●			
TMPO	○	○					
TNNC1	●	●				○	
TNNI3	●●	●				○	●
TNNI3K		○					
TNNT2	●●●	●●		●		○	●
TPM1	●	●		●		○	●
TRIM63	●						
TTN	○	●●●		●		○	●
TTR	● ^c						^c Транстиретинова амилоидоза
VCL	○	●					

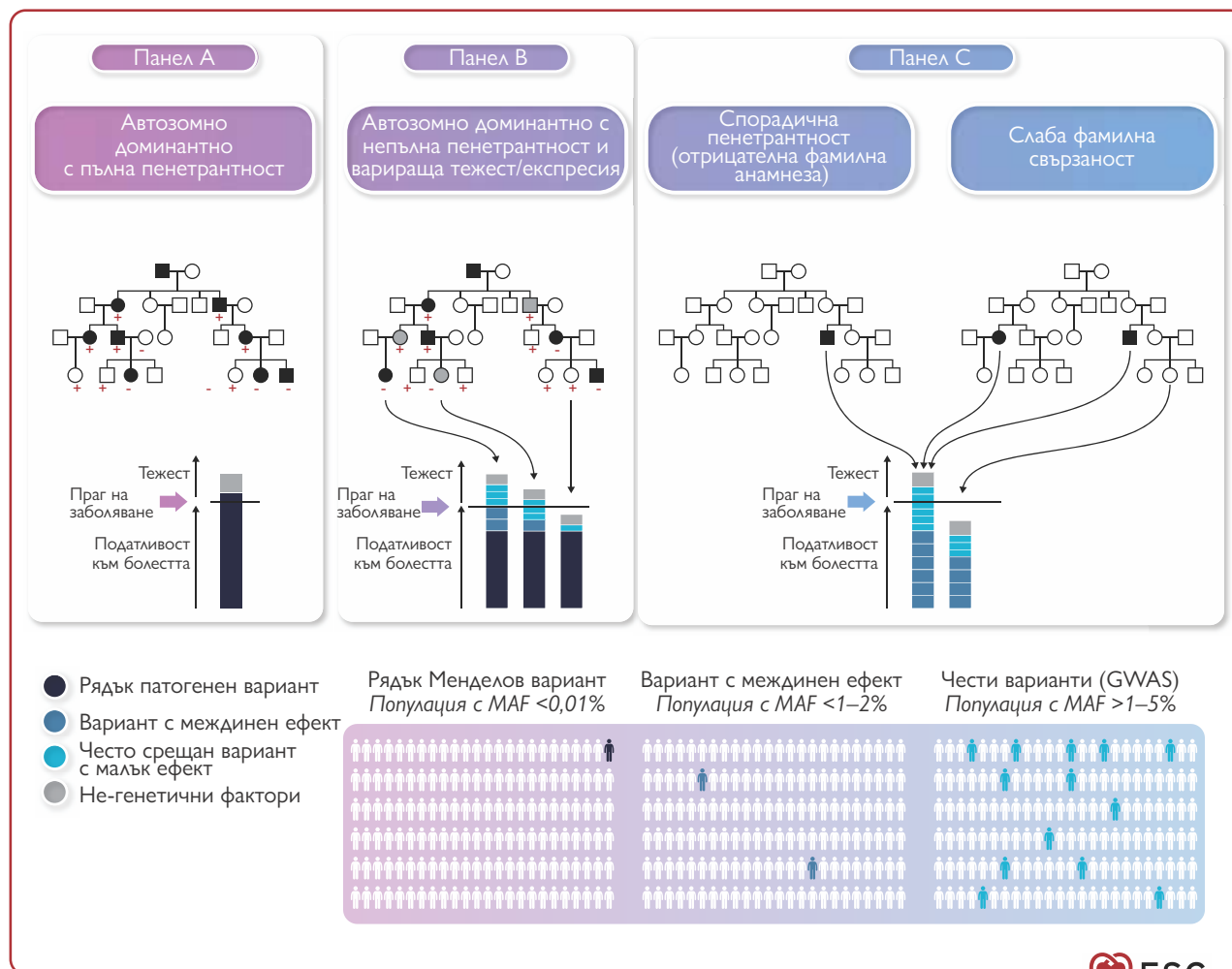
ARVC, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; DCM дилатативна кардиомиопатия; HCM, хипертрофична кардиомиопатия; ЛКХ, левокамерна хипертрофия; MD, мускулна дистрофия; NDLVC, недилатативна левокамерна кардиомиопатия; РКМП, рестриктивна кардиомиопатия. Въз основа на усилията за валидиране на гени по ClinGen; ooo: много чести (>10% от изследваните случаи); oo: чести (1–10% от тестваните случаи); o: по-редки (<1% от тестваните случаи); син кръг: окончателно/силно доказателство; светлосин кръг: умерени доказателства; бял кръг: неклассифицирани, без асоциация или опровергани/спорни доказателства; празни клетки: не е класифициран; сив кръг: описан е (обикновено редки, спорадични случаи), но не е класифициран/оценен по ClinGen.

Добивът може да бъде по-висок в подгрупи с по-специфични фенотипове, напр. резултатът от тестването на LMNA е по-висок в групи с DCM и проводни заболявания. Тъй като NDLVC е ново фенотипно описание, гените не са официално подбрани по асоциации с този фенотип. Показаните стойности се основават на лечение за свързани кардиомиопатии, при които се приема, че фенотипният спектър включва NDLVC.

^a показва гени, свързани със синдромни прояви, които могат да включват кардиомиопатия като характеристика, но където не се очаква да се появи кардиомиопатия като единствена или представяща характеристика на синдрома.

^b ACTN2 и PLN могат да представят смесена фенотипна картина, която може да не се вписва в описанията на класическата кардиомиопатия.

^c показва гени, свързани със синдромни прояви, които могат да включват кардиомиопатия като характеристика и където кардиомиопатията може да бъде единствената или представителна характеристика на синдрома. Те понякога се наричат генокопия. Напр. GLA е показан като окончателен за HCM, тъй като причинява болест на Anderson-Fabry, която може да се прояви с ЛКХ, отговаряща на диагностичните критерии за HCM.



Фигура 8 Генетичната архитектура на кардиомиопатиите. GWAS, проучвания за асоцииране в целия геном; MAF, слаба алелна честота. Кардиомиопатията може да бъде Менделова, причинена от генетични варианти, които са изключително редки в общата популация и имат големи размери на ефектите. Такива варианти могат да покажат пълна пенетрация; т.е. всички лица с варианта в семейството проявяват заболяването (панел А). Въпреки това, индивидуалните варианти често са недостатъчни, за да се получи изолиран фенотип на заболяването и техният ефект се модулира от съвместното унаследяване на модулиращи генетични фактори и от негенетични фактори (панел В). Освен че увеличават пенетрацията на заболяването, такива модулиращи варианти влияят и върху тежестта на заболяването (панел В). Смята се, че модулиращите генетични фактори включват общи варианти с индивидуални размери с малък ефект и варианти с междинен ефект, популационната честота и размерите на ефекта са между редки и чести. Някои пациенти имат по-сложна етиология (неменделово/полигенно унаследяване), при което са необходими значителен брой неменделови генетични фактори и негенетични фактори, за да бъде достигнат прагът за заболяване (панел С). Такива пациенти обикновено имат спорадично представяне или се представят с по-слабо изразено фамилно групиране на заболяването. Родословните дървета показват мъжките (квадрат) и женските (кръг) членове на семейството, които са засегнати (запълнени с черно), с непълен фенотип (запълнени със сиво) или незасегнати (запълнени с бяло). Наличието или отсъствието на интересувания ви вариант се отбелязва съответно с "+" или "-".

Таблица 11 – Полза от генетично изследване при кардиомиопатии

За пациента

- **Диагноза:** за засегнатото лице диагнозата кардиомиопатия се поставя основно на базата на фенотипната дефиниция на заболяването, без позоваване на генетичната етиология. Въпреки това, с подходящо генетично консултиране и признаване, че генетичният резултат ще има клинично значение само ако се открие P/LP вариант, генетичното изследване може да бъде от полза за изясняване на гранични случаи (напр. когато ЛКХ се наблюдава в контекста на лека или контролирана хипертония, но клиницистът не е в състояние да направи категорична разлика между ранна саркомерна HCM и едно хипертонично фенокопие). Генетичното изследване може да идентифицира и генокопията: различни генетични състояния, които имитират определена кардиомиопатия.
- **Прогноза:** за нарастващ брой заболявания генетичната диагноза може да осигури прогностична информация. Например, DCM при наличие на варианти в LMNA има неблагоприятна прогноза, изискваща по-често наблюдение и изместване на праговете за терапевтично решение с по-нисък праг на имплантиране на ICD за първична превенция.
- **Терапия:** генетичната диагноза може директно да стратифицира избора на терапия. В допълнение към решенията за имплантиране на ICD за първична превенция, нарастващ брой лечения са установени или са в процес на изпитване за специфичен молекулярен подтип на кардиомиопатия. В допълнение, с все по-усъвършенства-ния набор от инструменти за манипулиране на генома, се очакват вълни от по-нататъшни терапии, целящи да заменят, променят или премахнат патологични гени и транскрипти, отговорни за развитие на кардиомиопатиите, след като се установи точна молекулярна етиология

- **Съвети относно репродукция:** генетичната диагноза дава възможност за информиран съвет относно репродукцията и поведението при засегнат възрастен и/или родителите на засегнато дете, като дава възможност за персонализирани съвети относно моделите на унаследяване и риска от предаване на бъдещи деца и отваря вратата за управление на риска; напр. чрез пренатална диагностика или предимплантационна генетична диагностика.

За роднини

- Кардиомиопатиите показват непълна и свързана с възрастта пенетрантност, с голяма вариабилност, поради което е много трудно да се направи клинична идентификация на тези роднини, които не са изложени на риск от развитие на кардиомиопатия. Нормалната еднократна оценка е с ограничена стойност и роднини без кардиомиопатия след първоначалната оценка може да се нуждаят от дългосрочно проследяване. Генетичното тестване може да елиминира тази несигурност: лице, което не е носител на генетичния вариант, за който е доказано, че е причина за заболяването в семейството му, може да бъде категорично успокоено и изписан без наблюдение, докато лице, което е носител на причиняващ заболяването вариант, трябва да бъде стриктно проследяван и своевременно лекуван.

ДКМП, дилатативна кардиомиопатия; ХКМП, хипертрофична кардиомиопатия; ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; LMNA, лами А/С; АКХ, левокамерна хипертрофия; P/LP, патогенен/вероятно патогенен.

6.8.2.1. Не-Менделови кардиомиопатии и значението за генетичното изследване

Предшестващата дискусия беше фокусирана върху генетичното изследване за идентифициране на моногенни форми на кардиомиопатия. Познанието, че значителна част от кардиомиопатиите имат по-сложна генетична архитектура, води до важни изводи относно използването на генетични тестове.

Липсата на моногенен вариант, причиняващ заболяване при конвенционално генетично изследване (т.е. секвениране за редки варианти с голям ефект) оставя три възможности: (i) или има моногенна причина, която не е идентифицирана (т.е. не е открита или разпозната като причинител от текущите тестове); (ii) кардиомиопатията няма генетична етиология; или (iii) кардиомиопатията се дължи на ефектите на множество варианти с по-малък индивидуален ефект (**Фигура 8**). Скорешни данни подсказват, че при много кардиомиопатии, липсата на рядък причиняващ вариант при цялостното изследване, показва че е малко вероятно заболяването да има моногенна етиология.^{182,183,194}

Това от своя страна означава различен модел на унаследяване с по-нисък риск за роднините от първа линия, така че може да не е необходимо проследяване, ако първоначалната клинична оценка не показва патологични промени. Използването на генетично изследване за идентифициране на семейства, при които е малко вероятно заболяването да е моногенно, е нова насока на приложение на конвенционалното тестване, за което все още се събират доказателства за ползи.

Полигенните рискови скорове (PRS) (понякога означавани като геномни рискови скорове) са друга форма на генетично тестване, които в бъдеще може да имат значение при лечението на кардиомиопатиите. Вместо да се прави опит за идентифициране на единичен генетичен вариант, който е отговорен за заболяването, се прави оценка на много варианти в целия геном, всеки от които е свързан с малък ефект върху риска от заболяване, и се изчислява скор, който представя цялостния риск.^{182,183,195–197}

Към днешна дата, ролята на PRS за клиничното поведение при кардиомиопатиите все още не е доказана, а достъпът до генетично консултиране би имал още по-важна роля за дискусииране на рисковете и преодоляване на несигурността на пациентите и семействата.

6.8.2.2. Докладване на генетични тестове и интерпретация на вариантите

Много лаборатории за генетична диагностика използват стандартизирана рамка за интерпретиране и докладване на резултатите от диагностичния генетичен тест.^{3,198–200} Отрицателен резултат от генетичен тест при пробанда показва, че не е открит причинен вариант в известен свързан със заболяването ген. Това не означава непременно, че пациентът няма генетично заболяване, но отразява нашите ограничени познания за генетичната архитектура на наследствените кардиомиопатии в този момент. Аспектите, отнасящи се до подхода за генетично изследване, методите за генетично изследване и интерпретацията на вариантите са включени в Допълнителни данни онлайн, Раздел 2, както и в Експертния консенсус върху състоянието на

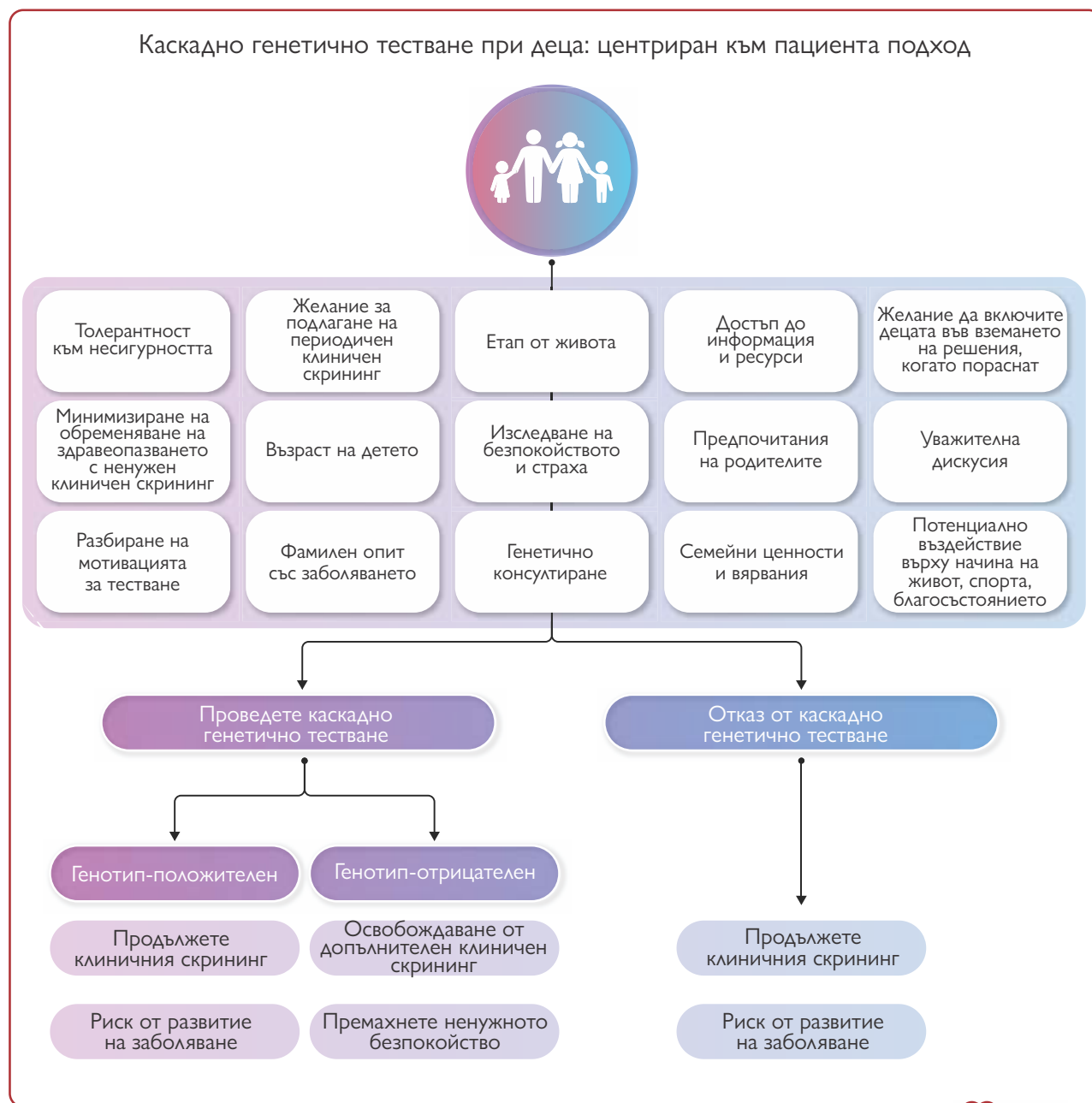
генетичното тестване при сърдечни заболявания на Европейската асоциация за сърдечен ритъм (EHRA)/Обществото за сърдечен ритъм (HRS)/Азиатско-тихоокеанското общество за сърдечен ритъм. (PHRS)/Латиноамериканското дружество за сърдечен ритъм (LAHRS).³

6.8.3. Генетично консултиране

Генетичното консултиране е процес, който има за цел да подкрепи пациентите и техните семейства да разберат и да се адаптират към медицинското, психо-социалното и фамилното въздействие на генетичните заболявания.^{201,202} То трябва да се извършва от здравни специалисти със специфично обучение като генетични консултанти, медицински сестри по генетика, или клинични/медицински генетици, независимо дали се обсъжда генетично изследване. Генетичната консултация може да включи обсъждане на наследствените рискове, да предостави обучение, включително необходимост от клинична оценка, извършване на генетичната консултация преди и след генетично тестване, преглед на вариантите класификации, снемане на фамилна анамнеза на три поколения и осигуряване на психо-социална подкрепа.^{203–205} За пациентите с новодиагностицирана кардиомиопатия може да е трудно приспособяването към живота с наследствена кардиомиопатия, предизвикателство да живеят с имплантируем кардиовертер дефибрилатор (ICD) и продължаваща травма и скръб за тези, които имат в семейството си ВСС в млада възраст. Поради това, вниманието към нуждите от психологическа подкрепа на пациентите е изключително важно (вж. Раздел 6.12). Всъщност, генетичното консултиране може да подобри познанията, припомнянето и овластяването на пациента и да повиши удовлетвореността от вземането на решения; и да намали тревожността.^{206–209}

Таблица 12 – Специфични въпроси, които трябва да се вземат предвид при консултиране на деца

Проблем	Последиствия
Автономност	Компетентност на детето да вземе решение за тестване
Информирано съгласие	Подходящо за разбиране от детето
Право да знам/да не знам резултата	Вземете предвид желанията на детето и семейството
Поверителност	Контекст на семейната история
Непълна и свързана с възрастта пенетрантност	Симптомите/белезите на заболяването може да не се изявят в продължение на много години
Начин на живот	Училище, спорт, работа
Жизнени етапи и преход	Преминуване от начално към средно образование; преминуване към медицински услуги за възрастни



Фигура 8 Подход ориентиран към пациента за каскадно генетично изследване на деца. Фактори, които трябва да се имат предвид за помагане на семействата да решат дали да проведат каскадно генетично тестване при деца.

6.8.3.1. Генетично консултиране при деца

Има специфични въпроси, които трябва да се вземат предвид при консултирането на деца и техните семейства и при обмислянето на клиничен скрининг и каскадно генетично изследване^{75,210,211} (**Таблица 12**), като е необходим ориентиран към пациента подход, който отчита опита и ценностите на семейството (**Фигура 9**). Водещият принцип остава, че всяко изследване, клинично или генетично, трябва да бъде в най-добрия интерес на детето и да има въздействие върху лечението, начина на живот и/или текущите клинични изследвания.⁷⁵ С подходяща мултидисциплинарна подкрепа в педиатрична среда, психосоциалните резултати при деца, подложени на клиничен скрининг и каскадно генетично изследване не се различават от тези при общото население.²¹²

6.8.3.2. Генетично консултиране преди и след теста (пробанд)

Една от критичните роли на генетичното консултиране е, че то

трябва да се извършва едновременно с генетичното изследване (вижте Раздел 6.8.2).³ Това включва обсъждане преди вземането на решение за извършване на генетично тестване (преди тестване) и по време на получаване на резултатите (след тестване). Ключовите дискуссионни точки по време на консултирането преди и след теста са обобщени в **Таблица 13**.

6.8.3.3. Генетично консултиране за каскадно тестване

След идентифициране на R/LP вариант в рамките на даден пациент след изследвания на релевантните гени свързани със специфичния фенотип, има възможност да се предложи каскадно генетично тестване на роднини от първа линия с повишен риск, включително генетично консултиране преди теста (вж. Раздел 6.8). При сценарий, при който роднина от първа линия е починал, оценката на близки родственици на починалото лице (т.е. роднини от втора линия на същия пациент) трябва също да се вземат предвид.

Таблица 13 Ключови точки за обсъждане на генетичното консултиране преди и след теста

Генетично консултиране преди теста	Подробна фамилна анамнеза
	Генетично обучение
	Процес и логистика на генетичното тестване и връщане на резултата
	Обясняване на всички възможни резултати
	Последици за клиничното поведение
	Последици за начина на живот, включително спорт, упражнения и работа
	Последици за семейството
	Риск от ре-класифициране
	Вторични генетични находки
	Потенциални застрахователни последици (в зависимост от държавата)
Генетично консултиране след теста	Изследване на чувствата и разбирането
	Психо-социална подкрепа
	Изследване на чувствата и разбирането
	Оповестяване на резултата
	Специфични последици за клиничните грижи
	Специфични последици за семейството и как да подходим към роднините
	Риск от ре-класифициране, план за разрешаване на несигурен вариантен статус, ако е приложимо
	Изследване на чувствата и разбирането
	Предоставяне на подробности как членовете на семейството могат да получат достъп до генетично консултиране
	Предложете информация относно възможностите за репродуктивно генетично изследване за тези с генетична диагноза
	Психо-социална подкрепа

©ESC 2023

Модификация по Ingles et al ²¹³

Правилното определяне на нивото на патогенност на даден вариант е от решаващо значение за каскадното генетично тестване. Неподходящото използване на генетични тестове в семейството крие риск от предизвикване на ненужно безпокойство и страх, както и потенциална вреда, свързана с погрешното тълкуване на генетични варианти. Поради това вариантите трябва да бъдат класифицирани от специализиран мултидисциплинарен кардиологичен генетичен екип с достатъчно ниво на експертиза. Систематичното рекласифициране на идентифицираните варианти и комуникацията със семействата е от решаващо значение. Предаването на информация за важността на клиничното и генетично изследване на рискови роднини обикновено зависи от пробанда в семейството, който разбира информацията и я предава на съответните роднини. Честите бариери пред комуникацията могат да включват лоши семейни отношения, вина по отношение на предаването на патогенен вариант на децата, психо-социални фактори, включително дистрес и разбиране на резултата.^{214,215} Пациентът често избирателно предава генетична информация на роднини, оценявайки способността им да разбират и да се справят с информацията, техния жизнен етап и техния рисков статус.²¹⁶ Ниската здравна грамотност е важна пречка за ефективното предаване на информация за генетичния риск на роднините, подчертавайки необходимостта от целеви ресурси и механизми за подкрепа.²¹⁷

Таблица 14 Пренатални и преимплантационни възможности и последици

Проблем	Последици
Вземане на проби от въси	- Вземане на трансцервикални или трансабдоминални проби от плацентата на 10–14-та седмица от бременността. Фаталната загуба на плода, свързана с процедурата, е ~0,2%.²²⁰ - Извършва се в ранна гестационна възраст; кратко време за изпълнение на теста.
Амниоцентеза	Директно вземане на проби от амниотична течност се извършва след 15-та гестационна седмица. Рискът от загуба на плода е ~0,1%.²²⁰
Неинвазивно пренатално тестване	- Извършва се за моногенно нарушение. - Безклетъчна фетална DNA, изолирана от майчина плазмена проба. - Предлага се в ранна бременност (приблизително 9-та седмица); рискът от спонтанен аборт не се увеличава. - Не е широко достъпен (методът все още е в процес на разработване и следователно не е лесно достъпен).
Предимплантационна генетична диагностика	- IVF процедура с успеваемост 25–30% на всеки ембриотрансфер, въпреки че зависи от възрастта и плодовитостта на майката, последвана от биопсия и генетично тестване на една клетка от ембриона. - Рискове от IVF за майката и потомството, като многоплодни раждания, преждевременно раждане и ниско тегло при раждане, както и емоционални здравни ефекти за тези, които се подлагат на процедурата. - Наличността и методите се различават в различните страни.

©ESC 2023

IVF, ин витро оплождане

6.8.3.4. Пренатална или предимплантационна генетична диагностика

Пренатално или предимплантационно генетично изследване може да се предложи на родители, които са имали предишно засегнато дете с наследствена кардиомиопатия, дължаща се на единичен или множество патогенни варианти, или на двойки, при които единият или двамата партньори са носители на известен патогенен (фамилен) вариант. Решението за провеждане на пренатално или предимплантационно генетично изследване трябва да вземе предвид спектър от аспекти, свързани с болестта и родителя, включително културни, религиозни, правни аспекти и налични възможности за изследване.²¹⁸ Възможностите за пренатална или предимплантационна генетична диагностика трябва да бъдат обсъдени своевременно като част от процеса на генетично консултиране. Ако ще се извършва пренатална диагностика, тя трябва да се направи достатъчно рано по време на бременността, за да даде на пациентката възможности за вземане на решение за продължаване на бременността или координиране на бременността, раждането и неонаталните грижи.²¹⁹

Възможностите за пренатална и предимплантационна генетична диагностика са обобщени в **Таблица 14**. Повечето опции за репродуктивна диагностика са при потвърдени бременности, с изключение на предимплантационна генетична диагностика, която позволява селективно имплантиране на незасегнати ембриони.

Препоръки Таблица 8 – Препоръки за генетично консултиране и тестване при кардиомиопатии

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Генетично консултиране		
Генетично консултиране, осигурено от подходящо обучен здравен специалист и включващо генетично обучение за информиране при вземането на решения и психо-социална подкрепа, се препоръчва за семейства с наследствена или подозирана наследствена кардиомиопатия, независимо дали се обмисля генетично изследване. ^{204,206,208,209,221–224}	I	B
Препоръчва се генетично изследване за кардиомиопатия да се извършва с достъп до мултидисциплинарен екип, включително такъв с опит в методологията на генетичното изследване, секвенциалната интерпретация на вариантите, и клиничното приложение на генетичното тестване, обичайно в специализиран център по кардиомиопатии или в мрежа с достъп до еквивалентна експертиза. ^{222,224–226}	I	B
Препоръчва се генетично консултиране преди и след теста при всички лица, подложени на генетично изследване за кардиомиопатия. ^{204,208,227–236}	I	B
Ако пренаталното диагностично изследване трябва да бъде предприето от семейството, препоръчително е това да се извърши в началото на бременността, за да могат да се вземат решения за продължаване или координиране на бременността.	I	C
Трябва да се вземе предвид дискусията относно възможностите за репродуктивно генетично изследване с подходящо обучен здравен специалист при всички семейства с генетична диагноза. ^{227–231,237,238}	IIa	C
Показани пациенти		
Генетично изследване се препоръчва при пациенти, отговарящи на диагностичните критерии за кардиомиопатия, в случаите, когато позволява диагностика, прогнозиране, терапевтична стратификация или репродуктивно управление на пациента, или когато позволява каскадна генетична оценка на техните роднини, които иначе биха били включени в дългосрочно наблюдение. ^{227–231,237,238}	I	B
Препоръчва се генетично изследване на починал индивид, за който е установено след смъртта, че има кардиомиопатия, ако генетичната диагноза би улеснила поведението при живите родственици. ^{239–243}	I	C
Генетичното изследване може да се вземе предвид при пациенти, отговарящи на диагностичните критерии за кардиомиопатия, когато то би имало полза за пациента, като се има предвид психологическото въздействие и предпочитание, дори и да не позволява диагностика, прогнозиране или терапевтична стратификация, или каскаден генетичен скрининг на техните роднини.	IIb	C
Генетично изследване при пациенти с граничен фенотип, който не отговаря на диагностичните критерии за кардиомиопатия, може да се вземе предвид само след подробна оценка от специализиран екип	IIb	C

Продължава

Членове на фамилията		
Препоръчва се каскадно генетично изследване, с консултиране преди и след теста, да се предлага на възрастни роднини с риск, ако е установена надеждна генетична диагноза (т.е. P/LP вариант) при индивид с кардиомиопатия в семейството (започвайки с роднините от първа степен, ако има такива, и последващ каскаден скрининг). ^{204,227–232}	I	B
Каскадно генетично тестване с консултиране преди и след теста трябва да се има предвид при родственици деца с риск, ако е установена сигурна генетична диагноза (т.е. P/LP вариант) при индивид с кардиомиопатия в семейството (започвайки от първа степен роднини, ако има такива, и последователно каскадно обхващане), като се взема предвид основната кардиомиопатия, очакваната възраст на поява, проявите ѝ в семейството и клиничните/правните последиствия. ^{233–236,244}	IIa	B
Тестване за наличие на фамилен вариант с неизвестна значимост, обикновено при родители и/или засегнати роднини, трябва да се вземе предвид, ако това би могло да позволи надеждна интерпретация на варианта.	IIa	C
Диагностично генетично тестване не се препоръчва при фенотип-отрицателен роднина на пациент с кардиомиопатия, когато липсва сигурна генетична диагноза (т.е. P/LP вариант) в семейството.	III	C

©ESC 2023

P/LP, патогенен/вероятно патогенен.

^a Клас препоръки.^b Доказателствено ниво.

6.9. Диагностичен подход при педиатрични пациенти

По традиция кардиомиопатиите при деца се считат за отделни единици от кардиомиопатиите при юноши и възрастни, с различна етиология, естествена история и лечение. Въпреки че са значително по-редки, отколкото при възрастни, съвременните данни показват, че след първата година от живота, в повечето случаи педиатричните кардиомиопатии представляват част от спектъра на същите заболявания, които се наблюдават при юноши и възрастни.²⁴⁵ Предвид тяхната рядкост, данните за клиничния подход и резултатите са по-ограничени, отколкото при възрастни, но обширни популационни данни или на международни консорциуми осигуриха важна информация за клиничните прояви, естествената история и изхода от кардиомиопатиите при деца.²⁴⁵ Кардиомиопатиите с начало в детска възраст често представляват два противоположни края на спектъра на заболяването на сърдечния мускул: (i) тежко заболяване с ранно начало, с бърза прогресия на заболяването и лоша прогноза, в съответствие с най-тежките прояви при възрастни; или (ii) ранна фенотипна експресия на кардиомиопатия при възрастни, все по-често разпознавана в резултат на фамилен скрининг. Поради тази причина работната група подчертава принципа на разглеждане на кардиомиопатиите във всички възрастови групи като отделни болестни единици, с препоръки, приложими към педиатричната и към възрастовата популация в това ръководство, като приема, че доказателствената база за много от препоръките е значително по-ограничена за деца. Когато има разлики, свързани с възрастта, те са специално подчертани.

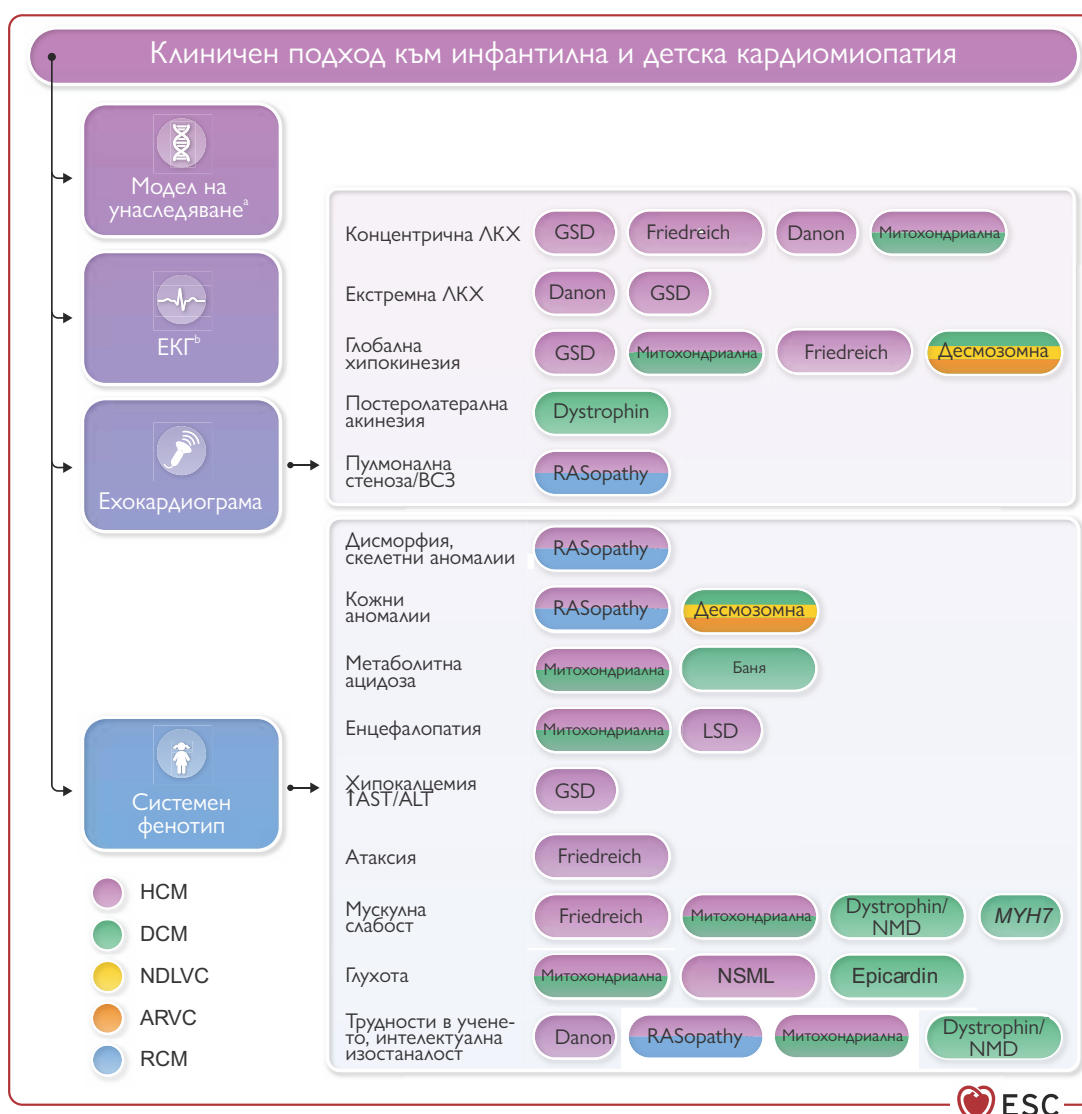
Общият подход към кардиомиопатиите при деца и възрастни се основава на възрастта на изява, клиничната изява, сърдечния и системен фенотип.²⁴⁶ Когато има съмнение за синдромно или метаболитно заболяване се вземат предвид възрастта на изява, кръвното родство и семейна анамнеза, сърдечно и системно засягане, ЕКГ и образна диагностика, както и лабораторни изследвания, които да доведат до определяне на фенотипа, етиологията и персонализираното лечение.²⁴⁷ Както при възрастните, клиничната изява варира от липса на симптоми до ВСС като първо и единствено проявление.^{35,81,248,249}

6.9.1. Кардиомиопатия с начало в инфантилна и ранна детска възраст

И обратно, етиологията, естествената история и резултатите от кардиомиопатиите с начало (<1-годишна възраст) могат да бъдат значително различни от тези, наблюдавани при по-големи деца, юноши и възрастни. При инфантилни кардиомиопатии и кардиомиопатии с начало в ранна детска възраст, клиничното представяне, сърдечният фенотип и етиологията са основните детерминанти на лечението.² Тежкото клинично начало на

инфантилните кардиомиопатии обикновено се лекува в отделения за интензивно лечение от неонатолози и педиатрични кардиолози, за респираторен дистрес и/или метаболитна ацидоза, и/или хипогликемия, и/или хипотония.^{247,250-252} Цялостен клиничен подход, като се вземат предвид както сърдечния, така и системния фенотип (кръвно родство; дисморфизми или скелетни аномалии; умствена изостаналост; мускулна хипотония и слабост; хипогликемия със или без метаболитна ацидоза; повишени СК и трансминази; наличие на кетони в урината, органична ацидурия, ацилкарнитин и профили на свободните мастни киселини; и метаболизъм на калций и витамин D), и включването на мултидисциплинарен екип (генетик и експерти по метаболитни и неврологични заболявания) е задължително при провеждане на лечението, когато са налице обратими или специфични заболявания (Фигура 10).

При кърмачета с HCM след изключване на обратими причини (диабет на майката,²⁵³ синдром на близнаците, употреба на кортикостероиди^{254,255}), е важно да се определи, едновременно с вида хипертрофия (асиметрична, концентрична, двукамерна),



Фигура 10 Клиничен подход към инфантилна и детска кардиомиопатия. ALT, аланин аминотрансфераза; ARVC, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; AST, аспартат трансминаза; BCЗ, вродено сърдечно заболяване; DCM, дилатативна кардиомиопатия; ЕКГ, електрокардиограма; GSD, нарушение на съхранението на гликоген; HCM, хипертрофична кардиомиопатия; LSD, лизозомна болест на натрупване; АКХ, левокамерна хипертрофия; MYH7, миозинова тежка верига 7; NDLVC, неразширена левокамерна кардиомиопатия; NSML, синдром на Noonan с множество лентиини; RCM, рестриктивна кардиомиопатия.

^aВижте Таблица 5.

^bВижте Таблица 7.

наличието на LVOTO, диастолна и/или систолна дисфункция,^{1,256} и засягане на ДК. Трябва да се изключи саркомерна болест с ранно начало (включително двойни/комбинирани варианти), дори и при липса на фамилен анамнез за HCM и BCC; тези бебета имат тежки симптоми на сърдечна недостатъчност и преживяемостта отвъд първата година от живота е рядка.²⁵⁷ Напротив, клиничната изјава със сърдечна недостатъчност е рядка при кърмачета с хетерозиготна саркомерна болест в сравнение със синдроми на малформация или метаболитни нарушения, при които нивата на преживяемост са съответно <90% и <70% за 1 година.^{248,258,259} При бебета с HCM и наличие на обструкция на двукамерен изходен тракт и ≥ 1 "червен флаг" за невро-кардио-фацио кутанен синдром (дисморфизми, кожни аномалии, скелетни аномалии и т.н.) трябва да насочи към RAS-опатии.^{260–263} Тежка LVOTO при свързана с RAS-опатия HCM изисква често висока доза бета блокада и в някои случаи обмисляне на септална миектомия.^{264–267} При кърмачета с HCM, двукамерната хипертрофия, която се проявява често с признаци на сърдечна недостатъчност и систолна дисфункция, и ≥ 1 "червен флаг" за метаболитно заболяване (мускулна хипотония, повишена КК и трансаминази, кръвно родство или матрилинеен модел на наследяване) трябва задължително да се изключат вродени грешки на метаболизма, включително гликогеноза тип II (болест на Pompe), дефекти на окислението на мастните киселини и митохондриални нарушения.^{268–272} При бебета с болест на Pompe е доказано, че ензимната заместваща терапия (ERT) води до обратно развитие на ЛКХ.^{269,273–275}

При кърмачета с DCM трябва да се изключат обратими причини (напр. хипокалциемичен витамин D-зависим рахит) и ВСЗ (аортна коарктация и ALCAPA, изискващи незабавно хирургично лечение).^{249,276,277} Вирусният миокардит също трябва да бъде изключен чрез неинвазивни (т.е. лабораторни) и инвазивни (EMB) изследвания, при подбрани случаи.^{278,279} Невромускулните (свързани с дистрофин и саркогликан) кардиомиопатии трябва да се изключат при пациенти с мускулна хипотония и повишен СК и е необходим мултидисциплинарен подход, включващ невролог и експерти по метаболитни заболявания.^{280–282} Когато фенотипът DCM е свързан с ЛК хипертрабекуляция, трябва да се вземат предвид други митохондриални/метаболитни заболявания, включително синдром на Barth.^{283–285}

Изолираната RCM се среща рядко при кърмачета, но по-често се среща смесен фенотип RCM/HCM. Фамилените случаи са чести, особено при пациенти с RCM/HCM фенотип.^{286–289} Независимо от фенотипа, той по принцип се свързва с лоша прогноза, въпреки че фенотипът RCM/HCM има значително по-добра преживяемост без трансплантация от изолираната RCM.²⁸⁶

Аритмогенната ДК кардиомиопатия и фенотиповите недилатативна ЛК кардиомиопатия са много редки при кърмачета и най-често са автозомно-рецесивни форми, свързани с кожни прояви (напр. болест на Naxos и синдром на Carvajal),^{290–292} макар че това може да е отражение на липсата на системен клиничен скрининг за тези състояния в ранна детска възраст. Нови данни предполагат, че ~15% от пациентите с ARVC имат педиатрично начало на заболяването, а педиатричните пациенти с ARVC се представят по-често с тежък фенотип и по-висок риск от BCC.²⁹³ Все по-често се разпознават деца с ARVC и NDLCV фенотипове, представящи се с остри миокардни прояви.^{294–297}

6.10. Общи принципи при лечение на пациенти с кардиомиопатия

6.10.1. Оценка на симптомите

Някои хора с кардиомиопатия и леко изразени структурни промени остават безсимптомни и имат нормална продължителност на живота; други обаче могат да развият симптоми, често много години след появата на ЕКГ или образни данни за заболяване. При кърмачета симптомите и признаците за сърдечна недостатъчност включват тахипнея, лошо хранене,

прекомерно изпотяване и забавяне на развитието. По-големите деца, юношите и възрастните се оплакват от умора и задух, както и от болка в гърдите, сърцебиене и синкоп. Тъй като класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA) за степенуване на сърдечната недостатъчност не е приложима при деца на възраст под 5 години, класификацията за сърдечна недостатъчност на Ross е приета при деца на възраст <5 години, но не е валидирана.²⁹⁸ Обикновено са достатъчни двуизмерна (2D) и Доплер ехокардиография, ЕКГ и амбулаторно ЕКГ мониториране и тест с натоварване, за да се определи най-вероятната причина за симптомите. Допълнителни изследвания (напр. КАТ коронарна ангиография или СКАГ, кардиопулмонален тест с натоварване [CPET], електро-физиологично изследване, имплантиране на записващо устройство) трябва да се имат предвид за изследване на специфични симптоми на болка в гърдите, синкоп и палпитация, в съответствие с установената клинична практика и препоръките.^{1,4,6,9,299–301} Сърдечна катетеризация за оценка на функцията на дясното и лявото сърце и белодробното артериално съпротивление, и CPET с едновременно измерване на дихателните газове, не е стандартна част от обработката, но остава препоръчително при пациенти с тежки симптоми, със систолна и/или диастолна ЛК дисфункция, когато съществува несигурност относно налягането на пълнене или при тези, които се преценяват за сърдечна трансплантация или механична циркулаторна подкрепа.⁶⁹

6.10.2. Лечение на сърдечната недостатъчност

Клиничният подход при сърдечна недостатъчност е описан в Препоръки на ESC 2021 г. за диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност.⁶⁹ В този документ препоръките обикновено са независими от етиологията на сърдечната недостатъчност и включват актуалната фармакологична терапия, устройства и устройства за ЛК асистиране (LVAD)/трансплантация. Като такива, препоръките за лечение трябва да се разглеждат като общи, а не специфични за различните форми на кардиомиопатии. Фармакологична терапия за HFREF, на базата на рандомизирани контролирани проучвания (PKT) в големи кохорти, включващи инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-I)/ангиотензин рецепторни несприлизинови инхибитори (ARNIs), бета-блокери, минералкортикоидни рецепторни антагонисти (MRA) и инхибитори на натрий-глюкоза ко-транспортър 2 (SGLT2i) биха били най-вече приложими за генетични DCM, NDLCV и други фенотипове, свързани с ЛК дисфункция (напр. краен стадий на HCM, RCM и ARVC). Показанието за имплантиране на устройство за сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT) и за сърдечна трансплантация също биха били съответно общо приложими. Препоръките за лечение на HFREF биха били приложими главно при необструктивна HCM, RCM и сърдечна амилоидоза. През 2023 г. трябва да бъде публикувана фокусирана актуализация.^{69a}

Индивидуалният отговор към лечението за сърдечна недостатъчност може да не е еднакъв за различни специфични генетични причини, както демонстрираха обсервационни проучвания.^{302,303} Допълнителни съображения, приложими за специфични подтипове кардиомиопатии при възрастни и деца, както и в конкретен контекст като бременност и редки метаболитни генокопия, са в процес на бързо развитие³⁰⁴ и се обсъждат в разделите за специфичните кардиомиопатии (вж. Раздели 7.6 и 8.2.2).

Сърдечната амилоидоза и някои форми на RCM заслужават специално внимание що се отнася до подхода при сърдечна недостатъчност. Контролът на течностите и поддържането на нормоволемиа имат централно значение. Ако са налице симптоми на сърдечна недостатъчност, трябва да се дават бримкови диуретици, въпреки че ортостатичната хипотония може да причини непоносимост, а прекомерната загуба на течности може да влоши симптомите поради рестрикция (напр. при HCM или амилоидоза). Ролята на бета-блокери, ACE-Is,

ангиотензин-рецепторните блокери (ARBs) или ARNIs при лечението на тези пациенти не е определена и те може да не се понасят добре поради хипотония.³⁰⁵ Нещо повече, спирането на тези лекарства често води до до подобряване на симптомите и трябва да се има предвид.

Сърдечната недостатъчност с АКИФ >40–50%, възстановена от HFrEF или HFmrEF (подобнена АКИФ306), не се разглежда отделно в Препоръки на ESC 2021 г. за диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност, но е особено важна за генетичната ДКМП, тъй като значителна част от пациентите с HFrEF или HFmrEF ще подобрят своята АКИФ с препоръчваната медицинска терапия (GDMT).⁶⁹ Пациентите и лекарите са изправени пред дилемата дали да продължат доживотно фармакотерапия или да я спрат в даден момент. Проучването TRED-HF (Преустановяване на терапията при възстановена дилатативна кардиомиопатия – сърдечна недостатъчност) е единственото РКИ, което прави оценка дали прекратяването на GDMT е безопасно. Резултатите показват, че голяма част от пациентите са имали рецидивираща АК дисфункция или сърдечна недостатъчност, така че настоящите указания препоръчват внимателно спиране.³⁰⁷

6.10.2.1. Превантивна медицинска терапия за сърдечна недостатъчност при безсимптомни носители/ранна проява на заболяването

Терапията на сърдечната недостатъчност трябва да се провежда съгласно Препоръки на ESC 2021 г. за диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност при HFrEF, HFmrEF и HFpEF при пациенти с кардиомиопатия и симптоми на сърдечна недостатъчност.^{69,69a} Доказателствата за препоръки за поведение при безсимптомна АК дисфункция са оскъдни, което е предизвикателство при генетичните кардиомиопатии, където значителна част от пациентите са млади без или само с леки симптоми и където безсимптомните пациенти се откриват често с каскаден скрининг. Тъй като е доказано, че лекарствата за сърдечна недостатъчност повлияват ремоделирането на АК при симптомни пациенти с АК дисфункция, може да се обмисли първа линия лечение на сърдечната недостатъчност при пациенти с ранни форми на ДКМП/NDLVC, за да се предотврати прогресирането на АК дилатация и дисфункция (напр. ACE-I, ARBs, бета-блокери и MRAs, Клас IIb Ниво C). Биомаркерите могат да помогнат за идентифициране на предсимптомни пациенти, които може да имат полза от ранна невро-хормонална блокада.³⁰⁸ Ефектът на лекарствата за сърдечна недостатъчност за предотвратяване на прогресията до явно заболяване при генетични носители на варианти, причиняващи ДКМП/NDLVC, понастоящем не е установен. В момента се провежда плацебо-контролирано изпитване (EARLY-Gene trial) за проверка на ползата от кандесартан за предотвратяване на АК дисфункция/дилатация при този сценарий (EudraCT: 2021-004577-30).

Лечението при други безсимптомни засегнати пациенти с диагнози HCM, ARVC и RCM трябва да се реши индивидуално, тъй като не е доказано, че медикаментите повлияват експресията на заболяването.

Няма доказателства в подкрепа на употребата на настоящи фармакологични средства за превенция на развитието на заболяване при незасегнати носители. Рандомизираните контролирани проучвания са оправдани, за да се установи ефекта на новите фармакологични терапии при този сценарий.³⁰⁹

Терапии за сърдечна недостатъчност се прилагат при деца с кардиомиопатии, като се прилагат доказателства от възрастни към деца или въз основа на ограничен брой клинични проучвания.³¹⁰ Терапиите за сърдечна недостатъчност, които се използват рутинно при деца с АК дисфункция, са ACE-I, бета-блокери, диуретици и антагонисти на алдостерон. Ангиотензин рецепторните блокери са алтернатива на ACE-I. Ранните резултати от многоцентровото рандомизирано контролно проучване PANORAMA-HF и последвалото одобрение на Администрацията по храните и лекарствата (FDA) на ARNI при деца проправиха пътя за този по-нов клас лекарства при

педиатрични пациенти на 1-годишна или по-голяма възраст със симптомна сърдечна недостатъчност с левокамерна систолна дисфункция. В момента се очакват препоръки за дозиране при по-малки деца,³¹¹ но за деца <40 kg се предлага начална доза 1,6 mg/kg, която се титрира максимално до 3,1 mg/kg.³¹² Понастоящем няма налични клинични изпитвания или данни за ефикасност за SGLT-2 инхибитори при деца.

6.10.2.2. Сърдечна трансплантация

Ортотопната сърдечна трансплантация трябва да се има предвид при пациенти с умерени до тежки рефрактерни към лечение симптоми (функционален клас III–IV по NYHA), които отговарят на стандартните критерии за трансплантация (вж. Препоръки на ESC 2021 г. за диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност).⁶⁹ Това може да включва пациенти с RCM и HCM с нормална АКИФ, но тежки рефрактерни към лечение симптоми (NYHA функционален клас III–IV), причинени от диалатална дисфункция.^{313–316} При пациенти с рефрактерни камерни аритмии, които не могат да се дължат единствено на остра декомпенсация в краен стадий на сърдечна недостатъчност, трябва да се предприеме цялостна оценка на

Препоръки Таблица 9 – Препоръка за сърдечна трансплантация при пациенти с кардиомиопатия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Ортотопна сърдечна трансплантация се препоръчва при подходящи пациенти с кардиомиопатия с напреднала сърдечна недостатъчност (NYHA клас III–IV) или трудно повлияваща се камерна аритмия, рефрактерна на лекарствена/инвазивна/терапия с устройство, и които нямат абсолютни противопоказания. ^{317–319}	I	C

NYHA, New York Heart Association.

^a Клас препоръки.

^b Доказателствено ниво.

всички потенциални терапевтични възможности (напр. фармакотерапия; аблация на камерна тахикардия [VT], включително епикарден достъп, ако е показан и осъществим; трябва да се предприеме сърдечна симпатикова денервация при пациенти с електрическа буря и/или рефрактерна полиморфна VT или бърза мономорфна VT) преди да се препоръча сърдечна трансплантация (вж. Раздел 6.10.4).

Препоръки Таблица 10 - Препоръки за приложение на устройство за подпомагане на лявата камера при пациенти с кардиомиопатия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Механично подпомагане на циркулацията трябва да се има предвид при избрани пациенти с кардиомиопатия и напреднала сърдечна недостатъчност (клас III–IV по NYHA), въпреки оптималното фармакологично и апаратно лечение, които иначе са подходящи за сърдечна трансплантация, за подобряване на симптомите и намаляване на риска от хоспитализация за сърдечна недостатъчност и преждевременна смърт докато очакват трансплантация. ^{320–324}	IIa	B
Механично подпомагане на циркулацията трябва да се има предвид при избрани пациенти с кардиомиопатия и напреднала сърдечна недостатъчност (клас III–IV по NYHA), въпреки оптималното фармакологично лечение, които не отговарят на условията за сърдечна трансплантация или други хирургични възможности и без тежка деснокамерна дисфункция, за да се намали риска от смърт, както и за подобряване на симптоматиката. ^{321,325–330}	IIa	B

NYHA, New York Heart Association.

^a Клас препоръки.

^b Доказателствено ниво.

6.10.2.3. Устройства за подпомагане на лявата камера

Тъй като има нарастващ брой пациенти с краен стадий на сърдечна недостатъчност и групата от донори на органи остава ограничена, механичната циркулаторна подкрепа (MCS) с LVAD или двукамерно асистирало устройство все повече се използва като мост към трансплантацията. Дългосрочната MCS също трябва да се разглежда като целева терапия за пациенти с кардиомиопатия с напреднала сърдечна недостатъчност въпреки оптимално медикаментозно лечение, които не отговарят на условията за трансплантация.⁶⁹

6.10.3. Лечение на предсърдни аритмии

Предсърдното мъждене е най-честата аритмия при всички кардиомиопатии и е свързана с повишен риск от кардио-емболични събития, сърдечна недостатъчност и смърт.^{331–333} Данни от 3208 последователни възрастни пациенти в регистъра на кардиомиопатията EURObservational Research Program (EORP) показват изходна честота на ПМ 28,2% и 31,1% при проследяване,^{331–333} въпреки че варира при различните видове кардиомиопатия (вж. Таблица 15). Като цяло, годишната честота в този регистър е 3,0%.^{332,333} При пациенти с кардиомиопатии наличието на ПМ е свързано с по-тежки симптоми, по-висока честота на сърдечно-съдови рискови фактори и коморбидности, и повишена честота на инсултите и по-висока смъртност (по всякаква причина и от сърдечна недостатъчност).^{332,334–336}

Както Препоръките на ESC 2020 г. за диагностика и лечение на предсърдното мъждене, така и Препоръките на ESC 2021 г. за диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност препоръчват интегриран и структуриран подход за улесняване прилагането на препоръчаното лечение. Доказано е, че подходът за по-добра грижа при предсърдно мъждене (ABC) намалява риска от инсулт и системна емболия, инфаркт на миокарда и смъртност в общата популация.^{337–361} Въпреки че този подход не е специално оценен при пациенти с кардиомиопатии, сърдечна недостатъчност е налице при ~20% от лицата в тези проучвания и където е посочена, кардиомиопатия при ~5,5–6,5%. По-специално, две РКИ подкрепят интегрираната грижа.^{347,361}

RACE 3, инкорпорирайки компонентите на ABC алгоритъма в структурирана грижа, е довел до намаляване на ПМ и по-добър контрол на ритъма сред 245 пациенти с ранно персистиращо ПМ и стабилна сърдечна недостатъчност (119 рандомизирани към таргетна, а 126 към конвенционална терапия).³⁴⁷ Проучването Мобилното приложение при предсърдно мъждене (mFAF-II), което включва 714 пациенти със сърдечна недостатъчност (21,5%), 54 с HCM (1,6%) и 105 с DCM (3,2%), показва превъзходството на интегрираната грижа, поддържана от мобилна технология в комбинирания изход от "исхемичен инсулт/системен тромбоемболизъм, смърт и повторна хоспитализация" (1,9% срещу 6,0%; съотношение на риска [HR] 0,39; 95% доверителен интервал [CI], 0,22 до 0,67; P < 0,001) и нива на ре-хоспитализация (1,2% срещу 4,5%; HR 0,32; 95% CI, 0,17 до 0,60; P < 0,001).³⁶¹ Придържането към мобилната здравна технология повече от 1 година е било благоприятно и свързано с намаляване на неблагоприятните клинични резултати.³⁶²

6.10.3.1. Антикоагулация

Тромбо-емболичният риск варира при различните кардиомиопатии (вж. Раздел 7).^{332,363–367} Сърдечната амилоидоза, HCM и РКМП³⁶⁸ са свързани с особено повишен риск от инсулт.^{332,365,369,370} Регистърът на EORP показва по-лоша прогноза в популацията с кардиомиопатия и придружаващо ПМ с годишна честота на инсулта/преходната исхемична атака (ТИА) около три пъти по-висока в групата с кардиомиопатия комбинирана с ПМ.^{332,334} Следователно, включването на антикоагулация има ключово значение при пациенти с всякакъв вид ПМ или предсърдно трептене.

Важно е, че пациентите с кардиомиопатия и ПМ имат повече кардио-емболични рискови фактори, включително по-висока възраст, по-напреднал клас по NYHA и по-честа анамнеза за инсулт/ТИА, хипертония и захарен диабет.^{332,333} CHA2DS2-VASc скор (застойна сърдечна недостатъчност или левокамерна

дисфункция, хипертония, възраст ≥ 75 [по две], диабет, инсулт [по две] – съдова болест, възраст 65–74, пол [женски]) не е тестван специфично при пациенти с кардиомиопатии,³⁶⁹ а има ретроспективно доказателство, които подсказват че най-вероятно прогнозира неоптимално инсулта при HCM и ATTR амилоидоза.^{334,365,371–374} Поради тази причина, въпреки че няма РКИ, оценяващи ролята на антикоагулацията при пациенти с HCM, като се има предвид високата честота на инсулта, профилактичната антикоагулация се препоръчва при всички пациенти с HCM и ПМ.^{334,371,372,374} Подобна препоръка се дава при пациенти с ПМ и RCM или сърдечна амилоидоза.³⁷⁵ При пациенти с DCM, NDLVC или ARVC и ПМ, хроничната перорална антикоагулация трябва да се има предвид на индивидуална основа, отчитайки CHA2DS2-VASc скор, както е предложено в Препоръки на ESC 2020 г. за диагностика и лечение на предсърдно мъждене.³³⁶ Предсърдното мъждене е рядка находка при деца с генетични кардиомиопатии и няма налични данни относно ефективността на CHA2DS2-VASc или други скорове за стратификация на риска, нито риска и ползата от предписване на перорални антикоагуланти. Няма данни за дългосрочна профилактична антикоагулация при деца с DCM в синусов ритъм.

Сред общата популация, за превенция на тромбоемболични инциденти при пациенти с ПМ и без тежка митрална стеноза и/или механична клапна протеза, се предпочитат директно действащите перорални антикоагуланти (DOACs), тъй като имат сходна ефикасност с антагонистите на витамин К (VKAs).), но по-нисък риск от интракраниална хеморагия.³⁷⁶ Няма рандомизирани данни, сравняващи директните перорални антикоагуланти с VKAs при пациенти с кардиомиопатии, макар че наличните данни подсказват, че те могат да се използват по подобен начин както при общата популация.^{373,374,377–380}

6.10.3.2. Контрол на честотата

Контролът на честотата трябва да се има предвид при всеки пациент с кардиомиопатия и ПМ.³³⁶ Стриктният контрол на честотата (сърдечна честота в покой <80 удара в минута [b.p.m.] и сърдечна честота по време на умерено натоварване <110 b.p.m.) не е показал полза пред по-либералния контрол (сърдечна честота в покой <110 b.p.m) в RACE II³⁸¹ и обединен анализ на RACE II и AFFIRM.³⁸² Въпреки това, само 8–12% от пациентите са имали анамнеза за кардиомиопатия (неуточнен тип) в проучването RACE II и само 10% от пациентите в RACE II и 17% от тези в обединения анализ са имали анамнеза за хоспитализация поради сърдечна недостатъчност или клас II или съответно III по NYHA.^{381,382} Няма налични данни за различните подтипове кардиомиопатия, но обсервационни проучвания показват, че по-високите сърдечни честоти са свързани с по-лоши резултати при пациенти със сърдечна недостатъчност.^{383,384} Съответно, Препоръки на ESC 2021 г. за диагностициране и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност приемат, че либералният подход към контрола на честотата е приемлив като първоначален подход, но целта е по-ниска сърдечна честота в случай на персистиращи симптоми или съмнение за асоциирана сърдечна дисфункция, причинена от тахикардията.⁶⁹

Има много оскъдни данни относно избора на фармакологично лечение за честотен контрол при пациенти с кардиомиопатии. Бета-блокери са предпочитаният избор при пациенти с кардиомиопатии, като се има предвид тяхната отдавна установена безопасност при наличие на АК дисфункция.^{385,386} Дигоксинът е алтернатива, особено при пациенти с противопоказания или непоносимост към бета-блокери и сред пациенти с ПМ и симптоми на сърдечна недостатъчност (проучване RATE-AF), но не е показал разлика в качеството на живот (QoL) след 6 месеца в сравнение с бисопролол.³⁸⁷ При прилагане на дигоксин е необходимо внимателно проследяване на плазмените нива на лекарството, тъй като обсервационните данни са показали по-висока смъртност при пациенти с ПМ, независимо от сърдечната недостатъчност; рискът за смърт е бил свързан със серумната концентрация на дигоксина и е бил най-висок при пациенти с концентрации $\geq 1,2$ ng/mL. Напротив, при

Таблица 15 Обременяване с предсърдно мъждене и лечение при кардиомиопатии

Състояние	Епидемиология на ПМ		Антикоагулация	Подход при ПМ	
	Преобладаване	Ежегодна честота		Дългосрочен контрол на честотата	Дългосрочен ритъмен контрол
HCM	17–39% ^{331–334,365,413,421–428}	2.8–4.8% ^{332,333,365}	Винаги (ако няма противопоказания) ^{371,429}	Бета-блокери (предпочитани) Верапамил или дилтиазем (само при запазена ЛКИФ) Аблация на AV възел с дигоксин + CRT или 388–390 физиологично пейсиране	Предпочита се ритъмен контрол Амиодарон, дофетид, ^{397,412,415,416,418,430–435} дизопирамид, соталол, ^a дронедарон ^b
DCM	25–49% ^{331–333,426,436,437} LMNA related ^{438–441}	3.8–5.5% ^{332,333}	Според кардио-емболичния риск (винаги при СН или намалена ЛКИФ) ^c	Бета-блокери (предпочитани) Дигоксин Аблация на AV възел + CRT или физиологично пейсиране ^{388–390}	Предпочита се ритъмен контрол в случай на симптоми и/или сърдечна недостатъчност, или ЛК дисфункция Амиодарон, соталол ^a Аблация
NDLVC	39.2–43.1% ^d и 442–444	4.4–12% ^d 442,444,445	Според кардио-емболичния риск (винаги при СН или намалена ЛКИФ) ^c	Бета-блокери (предпочитани) Верапамил или дилтиазем (само при ЛКИФ ≥40%) Дигоксин Аблация на AV възел + CRT или физиологично пейсиране ^{388–390}	Предпочита се ритъмен контрол в случай на симптоми и/или сърдечна недостатъчност, или ЛК дисфункция Флекаинид, ^e амиодарон, соталол ^a Аблация ⁴⁴⁶
ARVC	9–30% ^{331–333,437,447–451}	2.1–2.8% ^{332,333}	Според кардио-емболичния риск (винаги при СН или намалена ЛКИФ) ^c	Бета-блокери (предпочитани) Верапамил или дилтиазем (само при ЛКИФ ≥40%) Аблация на AV възел + CRT или физиологично пейсиране ^{388–390}	Предпочита се ритъмен контрол в случай на симптоми и/или сърдечна недостатъчност, или ЛК дисфункция Флекаинид ^e (комбиниран с бета-блокери) Амиодарон, соталол ^a
RCM	45–51% ^{331–333}	4.5–10.3% ^{332,333}	Винаги (ако няма противопоказания)	Бета-блокери ^d (предпочитани) Дигоксин ^f Верапамил или дилтиазем (само при ЛКИФ ≥40%) Аблация на AV възел + CRT или физиологично пейсиране ^{388–390}	Предпочита се контрол на ритъма Амиодарон Няма данни

© ESC 2023

ПМ, предсърдно мъждене; ARVC, аритмогенна дяснокамерна кардиомиопатия; AV, атриовентрикуларен; CrCl, креатининов клирънс; CRT, сърдечен магнитен резонанс; DCM, дилатативна кардиомиопатия; HCM, хипертрофична кардиомиопатия; СН, сърдечна недостатъчност; HFrEF, сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; LMNA, лямин A/C; ЛК, лява камера; ЛКИФ, левокамерна изтласкваща фракция; NDLVC, недилатативна левокамерна кардиомиопатия; QRS, Q, R и S вълни на ЕКГ; RCM, рестриктивна кардиомиопатия.

^aИзползвайте с повишено внимание, тъй като доказателствата сочат, че може да бъде свързано с повишена смъртност от всякава причина.

^bДронедарон не е противопоказан при ЛК хипертрофия, но няма значими проучвания при HCM⁴³².

^cДКМП свързана с LMNA : повишен риск от инсульт (8–22%).^{368,440}

^dЕкстраполация от проучвания, съобщаващи за преобладаващо и инцидентно ПМ при HFrEF.

^eПротивопоказан при пациенти с исхемична болест на сърцето или намалена ЛКИФ. Не трябва да се използва при пациенти с CrCl <35 mL/min/1.73 m³ и значително чернодробно заболяване. Трябва да се преустанови в случай на разширяване на QRS >25% над изходното ниво и пациенти с лъв бавен блок или друг блок на проводимостта >120 ms. Внимание при нарушения на синоатриалната/атриовентрикуларната проводимост.

^fПри сърдечна амилоидоза, бета-блокери в ниски дози и дигоксин с повишено внимание.^{453,454} Не-дихидропиридиновите калциеви антагонисти могат да влошат систолната функция на ЛК и на сърдечната недостатъчност.⁴⁵⁵

пациенти с ПМ със съпътстваща сърдечна недостатъчност е наблюдавана по-ниска смъртност при терапия с бета-блокери. Не-дихидропиридинови калциеви антагонисти (НКА) (верапамил или дилтиазем) могат да се използват само при пациенти с АКИФ $\geq 40\%$.³³⁶

Аблацията на атриовентрикуларния възел е също алтернатива при пациенти с лош контрол на камерната честота, въпреки медикаментозното лечение, които не са подходящи за контрол на ритъма чрез катетърна аблация или при пациенти с двукамерно пейсиране.³³⁶ При пациенти с персистиращо симптомно ПМ (>6 месеца), неподходящо за аблация на ПМ, или при които аблацията на ПМ е била неуспешна, с тесен QRS комплекс и най-малко една хоспитализация за сърдечна недостатъчност, има доказателства че аблация на AV възел в комбинация със CRT, превъзхожда контрола на честотата с фармакологична терапия, намалява комбинацията от смърт поради сърдечна недостатъчност или хоспитализация за сърдечна недостатъчност, или влошена сърдечна недостатъчност,³⁸⁸ и смърт по всякаква причина,³⁸⁹ независимо от първоначалната ФИ (APAF-CRT Trial). Дали пейсирането на проводната система е (по-добра) алтернатива на CRT подлежи на допълнително проучване, поради това че е налице само едно малко изпитване (ALTERNATIVE-AF), сравняващо His-Bundle пейсирането (HBP) с двукамерното пейсиране при 50 пациенти с АКИФ $\leq 40\%$ с персистиращо ПМ, подложени на аблация на AV възел.³⁹⁰ В това проучване и двете рамена са подобрили значително АКИФ след 9 месеца, с малко, но статистически значимо превъзходство при HBP.^{69,336}

6.10.3.3. Контрол на ритъма

Предсърдното мъждене може да доведе до хемодинамична и клинична декомпенсация поради скъсяване на времето за диастолично пълнене при ускорен сърдечен ритъм и зависимост от предсърдната контракция на пълненето на ЛК. Следователно, поддържането на синусов ритъм е желателно и предпочитаната стратегия е контрол на ритъма, особено при наличие на симптоми.

Що се отнася до дългосрочното фармакологично лечение,³³⁶ антиаритмичните лекарства (AADs) са показали ограничен успех в трайното поддържането на синусов ритъм, както в общата популация, така и при пациенти с кардиомиопатии,³⁹¹⁻³⁹³ показват високи нива на спиране поради непоносимост,³⁹⁴ и което е най-важно, са свързани със значителни странични ефекти, включително проаритмия и екстракардиални странични ефекти, а в някои случаи (соталол и лекарства от клас IA, като хинидин и дизопирамид) – повишена смъртност.³⁹⁴ Вследствие на това се препоръчва повишено внимание при употребата на антиаритмични лекарства сред тази популация. Данните за антиаритмичната терапия за специфично лечение на ПМ в контекста на генетични кардиомиопатии, различни от HCM, са оскъдни. Важно е да се отбележи потенциалът за проаритмия на антиаритмичните средства от клас I, особено при наличие на значимо структурно сърдечно заболяване; следователно те трябва да се използват с повишено внимание. Лечението с антиаритмични лекарства се ограничава предимно до амиодарон или соталол, тъй като няма налични данни за други антиаритмични средства като дофетилид или дронедазон. Важно е, че соталол не трябва да се използва при пациенти с HFrEF, значителна ЛКХ, удължен QT интервал, астма, хипокалиемия или креатининов клирънс (CrCl) <30 ml/min. По същия начин, дронедазон трябва да се избягва при пациенти с наскоро декомпенсирала сърдечна недостатъчност или перманентно ПМ, тъй като е доказано, че повишава смъртността.^{395,396}

Катетърната аблация на ПМ е безопасна и по-добра алтернатива на терапията с AAD за поддържане на синусовия ритъм, намаляване на свързаните с ПМ симптоми и подобряване на QoL и може да се счита за алтернатива на терапията с AAD при практически всеки тип и контекст на ПМ.^{336,397} При пациенти с ПМ и нормална АКИФ, не е доказано, че катетърната аблация намалява общата смъртност или инсулта.³⁹⁸ При избрани

пациенти с HFrEF,³⁹⁹⁻⁴⁰¹ аблацията показва намаляване на смъртността по всякакви причини и хоспитализациите, и трябва да се разглежда като първи избор. Сред общата популация с ПМ, в проучването за ранно лечение на предсърдно мъждене за превенция на инсулт (EAST-AFNET 4) са рандомизирани 2789 пациенти с ранно ПМ и свързани сърдечно-съдови коморбидности към стратегия за ранен контрол на ритъма или обичайни грижи (28,6% със сърдечна недостатъчност).⁴⁰² Изпитването е спряно рано след среден срок на проследяване 5,1 години заради по-ниска честота на настъпилите първичен изход смърт, инсулт и хоспитализация за влошена сърдечна недостатъчност или остър коронарен синдром сред пациентите в групата за ранен контрол на ритъма спрямо насочените към обичайни грижи. Предварително зададеният анализ е оценил ефектите при пациенти със сърдечна недостатъчност, показвайки полза от ранния контрол на ритъма в тази подгрупа пациенти,⁴⁰³ констатации, които съвпадат с тези в проучването CABANA.⁴⁰⁰ При пациенти с ПМ и сърдечна недостатъчност, няколко РКИ са показали подобрене на изхода при катетърна аблация в сравнение с медикаментозната терапия.^{399-401,404-409} Някои наблюдателни проучвания при пациенти с HFrEF са показали по-добри резултати, които са се изразявали в липса на ПМ и смъртност по всякаква причина,⁴¹⁰ но са необходими подходящи РКИ.

Ролята на катетърната аблация при пациенти с кардиомиопатии е докладвана в няколко регистъра, главно при пациенти с HCM.397,411-420 В крайна сметка, поддържане на ритъма е постигнато при до две трети от пациентите, въпреки че често са били необходими повторни процедури или продължаване на антиаритмичните лекарства.^{397,411,415-419} Пациентите с кардиомиопатии може да имат по-висок риск от рецидив на ПМ, особено в присъствието на предсърдно ремоделиране/дилатация.³⁹⁷

6.10.3.4. Коморбидности и лечение на рисковите фактори

Сърдечно-съдовите рискови фактори и коморбидности са също по-чести при пациенти с кардиомиопатии и ПМ. Те включват тютюнопушене, консумация на алкохол, хипертония, захарен диабет тип 2, хиперлипидемия, бъбречно увреждане, хронична обструктивна белодробна болест, клапна и исхемична болест на сърцето, и анемия.^{332,334} Освен това, тези пациенти имат по-висок индекс на телесна маса и съобщават за по-малко физическа активност от тези без ПМ.^{332,334} Тези рискови фактори и съпътстващи заболявания са свързани с риска от ПМ и неговите усложнения, и следователно трябва да бъдат правилно идентифицирани и третирани, за да се предотврати прогресията на ПМ и настъпването на неблагоприятен изход.³³⁶

Препоръки Таблица 11 - Препоръки за лечение на предсърдното мъждене и предсърдното трептене при пациенти с кардиомиопатия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Антикоагулация		
Пероралната антикоагулация с цел намаляване на риска от инсулт и тромбоемболични инциденти се препоръчва при всички пациенти с HCM или сърдечна амилоидоза и ПМ или предсърдно трептене (освен ако не е противопоказано). ^{332,365,369,371,373,378,413,427,428,456-464}	I	B
Пероралната антикоагулация за намаляване на риска от инсулт и тромбоемболични събития се препоръчва при пациенти с DCM, NDLVC или ARVC и ПМ или предсърдно трептене с CHA2DS2-VASc скор ≥ 2 при мъже или ≥ 3 при жени. ⁴⁶⁵⁻⁴⁶⁹	I	B

Продължава

При пациенти с RCM и ПМ или предсърдно трептене трябва да се вземе предвид перорална антикоагулация (освен ако не е противопоказана) за намаляване на риска от инсулт и тромбоемболични събития.	Ia	C
Перорална антикоагулация за намаляване на риска от инсулт и тромбоемболични събития трябва да се има предвид при пациенти с DCM, NDLVC или ARVC и ПМ или предсърдно трептене с CHA2DS2-VASc скор 1 при мъжете или 2 при жените. ^{470–472}	Ia	B
Контрол на симптомите и сърдечната недостатъчност		
Препоръчва се катетърна аблация на предсърдното мъждене за контролиране на ритъма след неуспех или непоносимост към AAD клас I или III за подобряване на симптоматиката при рецидиви на ПМ при пациенти с пристъпно или персистиращо ПМ и кардиомиопатия. ^{335,397–399,412,415–420,430–435,447,451,473–498}	I	B
Препоръчва се катетърна аблация на предсърдното мъждене за обратно развитие на ЛК дисфункция при пациенти с ПМ с кардиомиопатия, когато индуцираната от тахикардия компонента е много вероятна, независимо от симптомния статус. ^{405,407,408,499–501}	I	B
Поддържането на синусовия ритъм, а не контролът на честотата, трябва да се има предвид на ранен етап при пациенти с кардиомиопатия и ПМ без големи рискови фактори за рецидив, независимо от симптомите. ⁴⁰²	Ia	C
Катетърната аблация на предсърдното мъждене трябва да се разглежда като първа линия контрол на ритъма за подобряване на симптомите при избрани пациенти с кардиомиопатия и пароксизмално или персистиращо ПМ без големи рискови фактори за рецидиви като алтернатива на AADs клас I или III, вземайки предвид избора на пациента, ползата и риска. ^{392,393,480,502–506}	Ia	C
Трябва да се вземе предвид катетърна аблация на предсърдното мъждене при подбрани пациенти с кардиомиопатия, ПМ и сърдечна недостатъчност и/или намалена АКИФ, за предотвратяване на рецидивите на ПМ и подобряване на QoL, АКИФ и преживяемостта, както и намаляване на хоспитализациите за сърдечна недостатъчност. ^{399–401,403–408,499–501,507}	Ia	B
Коморбидности и лечение на асоциираните рискови фактори		
Препоръчва се промяна на нездравословния начин на живот и таргетната терапия на интеркурентни състояния, за да се намали тежестта на ПМ и тежестта на симптомите при пациенти с кардиомиопатия. ^{347,508–513}	I	B

AAD, антиаритмично лекарство; ПМ, предсърдно мъждене; ARVC, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; CHA2DS2-VASc, застойна сърдечна недостатъчност или левокамерна дисфункция, хипертония, възраст ≥ 75 (по две), диабет, инсулт (по две), съдова болест, възраст 65–74, полова категория (жена) (скор); DCM, дилатативна кардиомиопатия; HCM, хипертрофична кардиомиопатия; АК, лява камера; АКИФ, левокамерна фракция на изтласкване; NDLVC, недилатативна левокамерна кардиомиопатия; QoL, качество на живота; RCM, рестриктивна кардиомиопатия.

^a Клас препоръки.

^b Доказателствено ниво.

6.10.4. Лечение на камерни аритмии

Камерните аритмии, особено във варианта електрическа буря и/или рецидивиращи интервенции на ICD, допринасят за значително повишен риск от заболяемост и смъртност при пациенти с кардиомиопатии. ²⁹⁹

Препоръки на ESC 2022 г. за лечение на пациенти с камерни аритмии и превенция на внезапната сърдечна смърт осигуряват подробни препоръки за остро и дългосрочно лечение на камерни

аритмии при пациенти с кардиомиопатии. ²⁹⁹ Съществуват ограничени данни относно лечението на камерните аритмии при пациенти със специфични генетични кардиомиопатии. Независимо от това могат да бъдат подчертани някои общи концепции:

- Всяка обратима причина и/или провокиращ фактор, като електролитен дисбаланс, исхемия, хипоксемия или лекарства, трябва да бъдат идентифицирани и коригирани, когато е възможно.
- Трябва да се положат усилия в опит да се разбере етиологията (т.е. подлежащият механизъм и субстрат и тяхната връзка с подлежащата кардиомиопатия), тъй като това ще повлияе на избора на лечение.
- Спешното прекратяване на продължителни камерни аритмии може да се постигне с електрическо кардиоверсию, AADs или пейсинг. Първоначалният избор на лечение ще зависи от хемодинамичния толеранс, подлежащата етиология и профила на пациента.
- При пациенти с електрическа буря се препоръчва лека до умерена седация за облекчаване на психологическия дистрес и намаляване на симпатиковия тонус. Ако електрическата буря остане неподатлива въпреки антиаритмичните терапии, трябва да се обмисли дълбока седация/интубация.
- В случай на непрекъснати камерни аритмии и електрическа буря, които не се повлияват от антиаритмични лекарства, се препоръчва катетърна аблация. В рефрактерни случаи или винаги, когато VT аблация не е показана или не е незабавно налична, може да се вземе предвид автономна модулация (т.е. блокиране на ганглион стелатум блок или сърдечна симпатикова денервация, в зависимост от ситуацията) и/или MCS.
- При пациенти с кардиомиопатии и свързани с цикатрикс камерни аритмии, терапевтичният арсенал за дългосрочна превенция на рекурентни камерни аритмии включва антиаритмични лекарства (ограничени предимно до бета-блокери, соталол и амиодарон) и катетърна аблация (по-специално в случай на продължителна мономорфна VT или в случай на полиморфна VT, предизвикана от преждевременно екстрасистола с подобна морфология). Могат да се обмислят допълнителни стратегии, изпълнявани в опитни центрове, в зависимост от характеристиките на пациента и камерната аритмия, включително стратегии за остра невромодулация (блокиране на стелатен ганглий и торакална епидурална анестезия), стратегии за хронична невромодулация (сърдечна симпатикова денервация) и стереотактична неинвазивна VT аблация. ^{514–520} Понастоящем разполагаме с ограничени данни относно дългосрочната сърдечна и екстракардиална безопасност на стереотактичната неинвазивна VT аблация, както и отношението доза–отговор, поради което нейното използване трябва да бъде ограничено в рамките на проспективни клинични проучвания.
- Острото, както и хроничното лечение на пациенти с кардиомиопатии и рефрактерни камерни аритмии, особено в случай на съпътстваща умерена до тежка камерна дисфункция, трябва да включва интегрална оценка от сърдечен екип, включващ специалисти по кардиомиопатия, електрофизиолози със специфичен опит в катетърната аблация на камерни аритмии и невромодулация, анестезиолози и кардиохирурзи.

6.10.5. Терапия с устройства: имплантируем кардиовертер дефибрилатор

Имплантируемите кардиовертер дефибрилатори са ефективни средства за овладяване на потенциално смъртоносни камерни аритмии и предотвратяване на ВСС, но са свързани също така с усложнения, особено при млади пациенти, при които ще са необходими няколко смени по време на живота им. Имплантируемите кардиовертер дефибрилатори намаляват смъртността при оцелели след сърдечен арест и при пациенти, които са преживели компрометиращи хемодинамиката

продължителни камерни аритмии.^{521–523} ICD се препоръчва при такива пациенти, когато целта е да се увеличи преживяемостта; решението за имплантация трябва да вземе предвид гледната точка на пациента и неговото QoL, както и липсата на други заболявания, които е вероятно да причинят смърт през текущата година.

Калкулаторите на аритмичния риск могат да бъдат полезни инструменти за прогнозиране на риска от ВСС и когато са налични, могат да осигурят клинична полза в сравнение с използването на подход базиран на рискови фактори.^{524–526} Въпросът за прага за имплантиране на ICD може да събуди логично безпокойство, тъй това идва на цената на имплантиране на ненужни ICDs с техните потенциални усложнения спрямо потенциалния риск от ВСС. Относителната тежест на нежеланите събития варира значително от един пациент до друг и трябва да бъде част от индивидуализиран процес на вземане на решение. Стратегиите за рискова стратификация при всяка кардиомиопатия и ролята на ICDs за първична превенция са обсъдени в Раздел 7.

Препоръки на ESC 2022 г. за лечение на пациенти с камерни аритмии и превенция на внезапната сърдечна смърт предоставят подробни указания относно подробното програмиране на устройството и превенцията/лечението с неподходяща терапия. Имплантирането на кондиционни устройства е разумно, като се взема предвид очакваната нужда от СМР по време на проследяването. При деца трябва да се имат предвид по-прости ICD устройства (напр. еднокамерни/едноспирални или подкожни), като се имат предвид специфичните особености в размера/формата на тялото и предстоящия растеж. Доказано е, че безжичният кардиовертер дефибрилатор долавя и лекува успешно камерни аритмии.⁵²⁷ Въпреки това, данните за неговата полза за първична превенция, освен в ранната фаза на инфаркт на миокарда (напр. миокардит, РРСМ и др.) са оскъдни и понастоящем не могат да бъдат направени препоръки.

Препоръки Таблица 12 - Препоръки за имплантируем кардиовертер дефибрилатор при пациенти с кардиомиопатия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Общи препоръки		
Имплантиране на кардиовертер дефибрилатор се препоръчва само при пациенти, за които се очаква преживяемост > добро качество на живот > 1 година.	I	C
Препоръчва се имплантирането на ICD да се ръководи от споделено вземане на решения, които: - са базирани на доказателства; - вземат предвид индивидуалните предпочитания, вярвания, обстоятелства и ценности на дадено лице; и - гарантират, че лицето разбира ползите, вредите и възможните последствия при различните терапевтични възможности.^c	I	C
Препоръчва се преди имплантирането на ICD пациентите да бъдат консултирани за риска от неподходящи шокове, усложнения на импланта и социалните, професионалните и тези при шофиране последствия от устройството.	I	C
Не се препоръчва имплантиране на ICD при пациенти с непрекъснати камерни аритмии, докато камерната аритмия не бъде овладяна.	III	C

Продължава

Вторична профилактика

Препоръчва се имплантация на ICD:^d

• при пациенти с HCM, които са преживели сърдечен арест поради VT или VF, или които имат спонтанна продължителна камерна аритмия, причиняваща синкоп или хемодинамична компрометация при липса на обратими причини.^{528–534}

I

B

• при пациенти с NDLVC и RCM, които са преживели сърдечен арест поради VT или VF, или които имат спонтанна продължителна камерна аритмия, причиняваща синкоп или хемодинамична компрометация при липса на обратими причини.

I

C

Имплантация на ICD трябва да се вземе предвид при пациенти с кардиомиопатия, които се представят с хемодинамично поносима КТ, при липса на обратими причини.

Ila

C

Първична превенция

Цялостна стратификация на риска от ВСС се препоръчва при всички пациенти с кардиомиопатии, които не са претърпели предишен сърдечен арест/продължителна камерна аритмия при първоначалната оценка на интервали от 1–2 години или винаги когато има промяна в клиничния статус.

I

C

Използване на валидирани ВСС алгоритми/резултати като помощни средства за съвместно вземане на решения, когато се предлага имплантиране на ICD, ако е възможно:

• препоръчва се при пациенти с HCM.^{81,525,535}

I

B

• трябва да се има предвид при пациенти с DCM, NDLVC и ARVC.^{185,186,524,526,536–542}

Ila

B

Ако пациент с кардиомиопатия се нуждае от имплантиране на пейсмейкър, трябва да се вземе предвид цялостна стратификация на риска от ВСС, за да се оцени необходимостта от имплантиране на ICD.

Ila

C

Избор на ICD

Когато има показания за ICD, препоръките са да се преценят дали пациентът може да има полза от CRT.⁵³³

I

A

Подкожните дефибрилатори трябва да се разглеждат като алтернатива на трансвенозните дефибрилатори при пациенти с показание за ICD, когато не се очаква пейсираща терапия за брадикардия, сърдечна ресинхронизация или антитахикардно пейсиране.⁵⁴³

Ila

B

Безжичният кардиовертер дефибрилатор трябва да се вземе предвид при възрастни пациенти с показание за ICD за вторична превенция, които в момента не са кандидати за имплантиране на ICD.

Ila

C

ARVC, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; CRT, сърдечна ресинхронизираща терапия; DCM, дилатативна кардиомиопатия; HCM, хипертрофична кардиомиопатия; ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; NDLVC, недилатативна левокамерна кардиомиопатия; RCM, рестриктивна кардиомиопатия; ВСС, внезапна сърдечна смърт; КФ, камерна фибрилация; КТ, камерна тахикардия.

^a Клас препоръки.

^b Доказателствено ниво.

^c Споделеното вземане на решения се подобрява значително от помощни средства за вземане на решения при пациентите, специално пригодени за получателите на грижи, както и от по-традиционни инструменти за подпомагане на решения на практикуващи здравни работници.

^d Разликата в нивото на доказателства отразява различните налични нива на доказателства при различните фенотипове кардиомиопатия.

^e Разликата в класа на препоръката отразява различното представяне на наличните модели при различни фенотипове кардиомиопатия.

6.10.6. Рутинно проследяване на пациенти с кардиомиопатия

Пациентите с кардиомиопатии изискват като цяло проследяване през целия живот, за да се открият промени в симптомите, риска от нежелани събития, камерната функция и сърдечния ритъм.

Честотата на мониториране се определя от тежестта на заболяването, възрастта и симптомите. Клиничен преглед, включително 12-канална ЕКГ и ТТЕ, трябва да се извършва на всеки 1–2 години или по-рано, ако пациентите имат нови оплаквания. При повечето пациенти се препоръчва амбулаторна електрокардиография на всеки 1–2 години за откриване на безсимптомна предсърдна и камерна аритмия и е показана, винаги когато пациентите получат синкоп или сърцебиене. При пациенти с прогресиращо заболяване трябва да се вземе предвид изследване с магнитен резонанс на сърцето на всеки 2–5 години или по-често (вж. Точка 6.7.3). Тестването с кардиопулмонално натоварване може да осигури обективни доказателства за влошаване на заболяването, но трябва да се извършва само на всеки 2–3 години, освен ако няма промяна в симптомите. Ергометрията и тестовите с упражнения на бягаща пътека могат също да предоставят ценна функционална информация при пациенти, при които не може да се извърши СРЕТ6.11. Семеен скрининг и проследяваща оценка на роднини

Препоръки Таблица 13 - Препоръки за рутинно проследяване на пациенти с кардиомиопатия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се всички клинично стабилни пациенти с кардиомиопатия да бъдат подложени на рутинно проследяване с помощта на мултипараметричен подход, който включва ЕКГ и ехокардиография на всеки 1 до 2 години.	I	C
Клинична оценка с ЕКГ и мултимодално изобразяване се препоръчва при пациенти с кардиомиопатия, когато има съществена или неочаквана промяна в симптомите.	I	C

©ESC 2023

ЕКГ, електрокардиограма.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

6.11. Семеен скрининг и проследяваща оценка на роднини

На всички роднини от първа линия на пациенти с кардиомиопатия трябва да бъде предложен клиничен скрининг с ЕКГ и образни методи (ехокардиограма [ЕСНО] и/или СМР). В семейства, в които е идентифициран генетичен вариант, който причинява заболяване, трябва да се предложи каскадно генетично изследване (вж. Раздел 6.8.3). Лицата, за които е установено, че не са носители на фамилияния вариант и които нямат клиничен фенотип, обикновено могат да бъдат освободени от проследяване със съвет да потърсят повторна оценка, ако развият симптоми или когато в семейството се появят нови клинично значими данни. Родствениците, носещи фамилен(ни) генетичен(ни) вариант(и), трябва да се подложат на обичайна клинична оценка с ЕКГ, мултимодално сърдечно изобразяване и допълнителни изследвания (напр. Холтер мониториране), ръководени от възрастта, семейния фенотип и генотип (Фигура 11). По подобен начин, ако не е идентифицирана генетична причина за заболяването, защото в пробанда липсват P/LP варианти или не е извършено генетично изследване, се препоръчва клинично проследяване на всички роднини от първа степен; в семейства без известен вариант, причиняващ болестта, на децата трябва да се предложи продължаващо клинично наблюдение, поради свързаната с възрастта пенетрантност, а също така трябва да се предложи непрекъснато наблюдение на възрастни роднини в зависимост от семейната история и други фактори. В семейства, където има

само едно засегнато лице и където не е идентифициран генетичен вариант, честотата и продължителността на клиничното проследяване могат да бъдат редуцирани (вж. Фигура 11).

Като цяло, честотата на клиничната сърдечна оценка при роднини ще се основава на модела на унаследяване, риска от събития при засегнатото(ите) лице(а) и качествено – коригираните години живот. Това ще зависи и от възрастта, вида кардиомиопатия и фамилията анамнеза (пенетрантност, фенотипна експресия и риск от усложнения при засегнатите роднини).

Проучванията за пенетрантност на болестта са показали подобен модел на сигмоидна форма на фенотипна експресия през целия живот в семейства с потвърдени генетични кардиомиопатии. Пенетрантността в детска възраст е ~5% през първата декада, нараствайки до 10–20% на декада от второто до седмото десетилетие, след което кривата става плоска до 5–10% през последните десетилетия, въпреки че в някои популации до 25% от диагнозите могат да бъдат поставени при лица на възраст над 65 години.⁵⁴⁴ Наклонът в детството и ранната зряла възраст може да бъде по-стръмен (20% на десетилетие) и подобен на този в средната възраст за HCM, където мъжкият пол, фините аномалии на ЕКГ и определени гени са предиктори за експресия на заболяването по време на проследяването.¹⁷⁸

Пенетрантността при повечето кардиомиопатии е непълна, достигайки 70–90% към 70-годишна възраст в семейства с кардиомиопатия.¹⁷⁸ С някои изключения, използвайки сегашните диагностични критерии, беше показано, че пенетрантността на заболяването при жените се забавя (измества) с 10 години в

Препоръки Таблица 14 - Препоръки за рутинно проследяване на пациенти с кардиомиопатия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
След каскадно генетично изследване се препоръчва клинична оценка с помощта на мултипараметричен подход, който включва ЕКГ и сърдечно изобразяване, както и дългосрочно проследяване при роднини от първа степен, които имат същия причиняващ заболяването вариант като пробанда. ^{178,544,547}	I	B
След каскадно генетично изследване се препоръчва роднини от първа степен без фенотип, които нямат същия причиняващ болестта вариант като пробанда, да бъдат освободени от по-нататъшно проследяване, но се препоръчва да потърсят повторна оценка, ако развият симптоми или когато в семейството се появят нови клинично значими данни.	I	C
Препоръчва се, когато не е идентифициран P/LP вариант в пробанда или не е извършено генетично тестване при роднини от първа степен, да се направи първоначална клинична оценка използвайки мултипараметричен подход, който включва ЕКГ и сърдечна образна диагностика.	I	C
Когато не е идентифициран P/LP вариант в пробанда или не е извършено генетично изследване, при роднини от първа степен трябва да се направи регулярна, дългосрочна клинична оценка чрез използване на мултипараметричен подход, който включва ЕКГ и сърдечна образна диагностика.	IIa	C
По време на каскаден скрининг, когато роднина от първа степен е починал, трябва да се има вземе предвид клинична оценка на близките на починалия индивид роднини (т.е. роднини от втора степен на въпросния пациент).	IIa	C

©ESC 2023

P/LP, патогенен/вероятно патогенен.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

сравнение с мъжете.^{178,545–548}

От детство до старост трябва да се предлага сърдечен скрининг при: (i) носители на генетични P/LP варианти, свързани с кардиомиопатии; или (ii) при тези с демонстрирана фамилна болест. Предложената честота на скрининг е на всеки 1–3 години с ЕКГ и ЕСНО (плюс допълнителни тестове, когато се считат подходящи) преди навършване на 60-годишна възраст и след това на всеки 3–5 години след това.

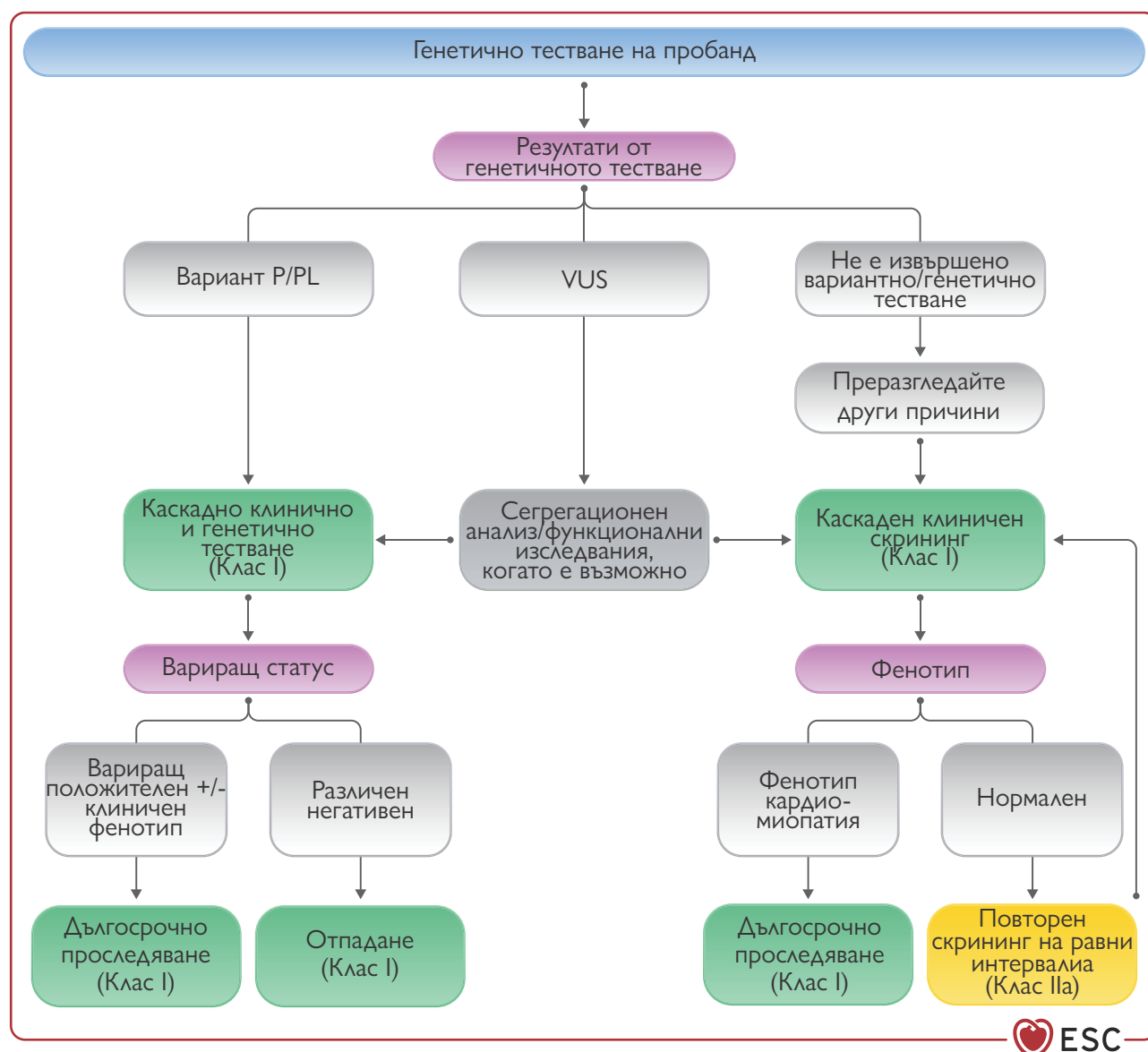
Тези препоръки се отнасят за семейства, засегнати от кардиомиопатия. Пенетрантността на подобни варианти, идентифицирани извън този контекст, вероятно ще бъде много по-ниска, а ползите и вредата от скрининга и проследяването продължават да бъдат в процес на оценка.^{549–551}

6.11.1. Специални съображения при семейния скрининг

Ако подробното изследване на пациента със съответната кардиомиопатия (включително негативен резултат от генетично

изследване) и роднините по първа линия от информативни семейства (т.е. с достатъчно голямо родословие) доведе до заключение, че кардиомиопатията се проявява изолирано (т.е. съответният пациент е единственото засегнато лице), може да се вземе решение за прекратяване на периодичното наблюдение при роднини от първа линия на възраст ≥ 50 години с нормални сърдечни изследвания.

Когато има вероятност или дефинитивни данни, че моделът на унаследяване е различен от автозомно-доминантен, съображението за периодична оценка на роднините трябва да бъде индивидуализирано, напр. (i) хетерозиготните носители на явно рецесивни форми на кардиомиопатия могат да бъдат изключени; (ii) хетерозиготни носители на X-свързано заболяване могат да отложат сърдечната оценка, тъй като фенотипът може да се прояви по-късно в живота; и (iii) в екипа по кардиомиопатия трябва да се обсъди проследяване на семейства с повече от един вероятен или доказан патогенен вариант (олиго-полигенност).



Фигура 11 Алгоритъм на подхода към семейния скрининг и проследяване на членовете на семейството. P/LP, патогенен/вероятно патогенен, VUS, вариант с неизвестно значение.

^aАко няма допълнителни засегнати роднини и не е идентифициран вариант при генетичното изследване, вземете предвид по-ранно прекратяване на клиничния скрининг.

6.12. Психологическа подкрепа при пациенти с кардиомиопатия и членове на семейството

Поставянето на диагноза наследствена кардиомиопатия може да се окаже психо-социално предизвикателство. Това включва привикване към нова диагноза, изключване от състезателни спортове или да се живее с известен риск от ВСС.²⁰⁵ Макар че проучванията показват, че пациенти с наследствени кардиомиопатии се адаптират добре след ICD, има важна подгрупа, която действително се нуждае от допълнителна подкрепа.⁵⁵²⁻⁵⁵⁶ Решението да имате ICD и да живеете с устройството също може да създаде психологически предизвикателства, особено при тези, които са млади или които са преживели множество шокове и/или имат лошо изходно психо-социално функциониране.^{553,554,557} ВСС на млад роднина не само води до дълбока

скръб, но и един от всеки двама роднини съобщава за посттравматичен стрес или продължителна скръб със средна продължителност 6 години след смъртта.⁵⁵⁸ Клиничната психологическа подкрепа за засегнати от наследствени кардиомиопатии пациенти и техните семейства е важен аспект от грижите на мултидисциплинарния екип и трябва при необходимост да бъде налице.⁵⁵⁹ Клиницистите трябва да са наясно с потенциално лош психологически изход и трябва да имат нисък праг за насочване към специалист.

Психологическите предизвикателства при пациентите и членовете на техните семейства са обобщени в **Таблица 16**. Въпреки че много пациенти и членове на семействата ще се възползват от психо-социалното консултиране, предоставено от различни здравни специалисти, важно е да се подчертае, че при някои от тях е необходимо лечението от обучен специалист, като клиничен психолог.

Таблица 16 Психологични съображения

Група пациенти	Психологични съображения
Нова диагноза	• Стигма, свързана със сърдечно-съдовите заболявания и погрешно схващане, че засягат само по-възрастни хора. • Страхът от внезапна сърдечна смърт може да разклати увереността и да създаде безпокойство по отношение на физическа активност. • Страх от риск за унаследяване от други роднини, особено деца. • Увереност и само-ефикасност, за да управляват заболяването си. • Прекият опит с болестта ще повлияе на възприятията за прогнозата.²¹¹
ICD	• Повечето пациенти ще се адаптират добре след поставянето на ICD, въпреки че може да има първоначален спад на свързаното със здравето качество на живота и психологическото благополучие, те се връща често към нормата.^{552,560,561} • До 30% ще развият тревожност и/или симптоми на посттравматичен стрес и ще се нуждаят от допълнителна подкрепа.⁵⁶² • Тези, които са млади и са преживели множество шокове от ICD и/или имат лошо изходно психологическо функциониране, са изложени на по-голям риск от лоши психологически резултати.^{553-555,561,563} • При младите хора, особено при жените, проблемите с това как изглежда на тялото могат да бъдат основно съображение.⁵⁵⁴ • Вземането на решения при тези, на които им е препоръчана имплантация на ICD, трябва да бъде съобразено с пациента и да включва балансирано обсъждане на ползите и рисковете и внимателно съобразяване с въпросите и опасенията.⁵⁶⁴
Физическата активност	• Липсата на физическа активност е основен фактор за лоши здравни резултати. • При тези, които започват да се страхуват да изпълняват дори упражнения с ниска интензивност, може да спадне свързаното със здравето качество на живота. • Спортистите, на които се препоръчва да намалят нивата на активност, могат да изпитат дълбока скръб и трудности при приспособяването към този съвет.⁵⁶⁵ Дискусиите, насочени към пациента, и повишеното внимание към опасенията са от решаващо значение за подпомагането на хората да направят драстични промени в начина си на живот.⁵⁶⁶⁻⁵⁶⁸
	• Родственици, които преживяват ВСС на млад роднина, имат значителен риск от лошо психологическо функциониране, включително посттравматичен стрес и продължителна скръб.⁵⁵⁸ • Скръбта е нормална реакция на загуба. Продължителната скръб възниква, когато процесът на скръб се "закотви".⁵⁶⁹ • Тези, които станат свидетели на смъртта или открият тялото на починалия, са изложени на по-голям риск от психологически трудности.⁵⁵⁸ • Майките на починалия/ата изпитват по-голямо безпокойство.⁵⁵⁸ • Психологическата подкрепа за членовете на семейството е важна и често неудовлетворена нужда след ВСС на млад човек.^{570,571}
Деца и юноши	• Диагнозата в детството може да предизвика безпокойство, особено сред родителите. Важен е достъпът до ресурси за подпомагане на практически проблеми като информация за училищата. • Преминването от педиатрични към грижи за възрастни може да бъде предизвикателство за децата и техните семейства. • Вземането на решения по отношение на генетично тестване при безсимптомни деца често може да се възползва от включването на клиничен психолог, който да подпомогне приспособяването към резултата.
Деца и юноши	• Тези, които лекуват симптомите, вероятно ще усетят по-голямо въздействие върху свързаното със здравето качество на живота. Факторите, влияещи върху себе-ефективността, ще повлияят върху способността на пациента да управлява заболяването си, включително придържането към лечението.⁵⁷³ • Нуждата от голяма интервенция като сърдечна трансплантация може да доведе до значителни психологически предизвикателства и клиничната психологическа подкрепа е много важна.
Генетично тестване	• Въпреки потенциалните проблеми с приспособяването, повечето пациенти, които се подлагат на генетично изследване, не съобщават за дистрес.⁵⁷⁴ • Генетичното консултиране трябва да покрива всякакви психо-социални проблеми или нужди.²⁰⁴ • Ако е необходимо, трябва да се осигури допълнителна подкрепа на пациентите за предаване на информацията за генетичния риск на изложени на риск членове на семейството.⁵⁷⁵

ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; ВСС, внезапна сърдечна смърт.

Препоръки Таблица 15 - Препоръки за психологическа подкрепа при пациенти и членове на семейството с кардиомиопатии

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се на всички лица преживели преждевременна внезапна сърдечна смърт на член на семейството с кардиомиопатия да бъде предложена психологическа подкрепа от подходящо обучен здравен специалист. ^{558,570,571,576,577}	I	B
На всички лица с наследствена кардиомиопатия, които получават имплантируем кардиовертер дефибрилатор, се препоръчва да бъде предложена психологическа подкрепа от подходящо обучен здравен специалист. ^{552–556,561,563}	I	B
При всички пациенти и семейства с наследствена кардиомиопатия и по-специално за проблемите описани в текста трябва да се има предвид психологическа подкрепа от подходящо обучен здравен специалист. ^c	IIa	C

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

^cВж. Таблица 16.

6.13. Пътят на пациента

Системният, мултипараметричен подход към диагностиката и оценката на пациенти със съмнение за кардиомиопатия, описан в този раздел, позволява на клиницистите да установят наличието на кардиомиопатия и да идентифицират нейната етиология и ръководят лечението на симптомите и превенцията на болестните усложнения. Макар че много от аспектите на клиничните грижи и придружаващите ги препоръки са общи за всички фенотипове кардиомиопатия, постигането на етиологична диагноза е от ключово значение за осигуряване на специфичен към заболяването подход; това се обсъжда подробно в следващите раздели на тези препоръки (вж. Раздел 7).

7. Специфични типове кардиомиопатия

7.1 Хипертрофична кардиомиопатия

Препоръки на ESC от 2014 г. за диагностика и лечение на хипертрофична кардиомиопатия предоставят подробни указания за оценката и поведението при пациенти с HCM.¹ Целта на настоящите препоръки е да предостави целенасочена актуализация на документа от 2014 г., подчертавайки нови аспекти и насочвайки читателя към оценка и подход към HCM при възрастни и деца. Допълнителни подробности в подкрепа на препоръките са налични в Допълнителни данни онлайн, Таблица S1.

7.1.1. Диагноза

7.1.1.1. Диагностични критерии

Възрастни: при възрастните, ХКМП се определя от дебелина на стената на ЛК ≥ 15 mm в който и да е миокарден сегмент, която не може да бъде обяснена единствено с натоварване. По-ниските степени на задебеляване на стените (13–14 mm) изискват оценка на други признаци, включително фамилна анамнеза, генетични находки и ЕКГ промени.

Деца: диагнозата HCM изисква дебелина на стената на ЛК повече от 2 стандартни отклонения, по-големи от предвидената

средна стойност (z-скор > 2).⁵⁷⁸

Роднини: клиничната диагноза HCM при възрастни роднини от първа степен на пациенти с безспорно заболяване се основава на наличието на дебелина на стената на ЛК ≥ 13 mm. При деца, които са роднини от първа степен със z-скор за дебелина на стената на ЛК < 2 , наличието на асоциирани морфологични или ЕКГ промени трябва да възбуждат подозрение, но сами по-себе си не участват в диагностика на HCM.

7.1.1.2. Диагностична обработка

Първоначалното изследване за HCM включва персонална и фамилна анамнеза, физикален преглед, електрокардиография, сърдечна образна диагностика и първоначални лабораторни тестове, както е описано в Раздел 6.

7.1.1.3. Ехокардиография

Тъй като увеличената дебелина на камерната стена може да бъде открита на всяко място (включително дясната камера), наличието, разпространението и тежестта на хипертрофията трябва да бъдат документирани чрез използване на стандартизиран протокол за изобразяване на напречно сечение от няколко проекции.⁵⁷⁹ Таблица 17 обобщава необходимите ключови изображения за оценка при пациенти със суспектна или потвърдена ХКМП. Няколко образни признаци могат да насочат към специфична диагноза (Таблица 18 и Раздел 6).⁶²

Идентификацията на LVOTO е важна при лечението на симптомите и оценката на риска от ВСС (вж. Точка 7.1.5). При всички пациенти се препоръчва двуизмерна и доплерова ехокардиография по време на маневра на Valsalva в седнало и полулегнало положение, а след това в изправено положение, ако не се провокира градиент (Фигура 12).^{587,588} Ако маневрите до леглото не успеят да предизвикат LVOTO ≥ 50 mmHg, тогава се препоръчва стрес-ехокардиография. Не се препоръчва фармакологична провокация с добутамин, тъй като не е физиологична и може да бъде свързана с лоша поносимост.

Препоръки Таблица 16 - Препоръки за оценка на обструкцията на изходния тракт на лявата камера

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При всички пациенти с HCM, при първоначална оценка, се препоръчва трансторакална 2D и доплерова ехокардиография в покой и по време на маневри на Valsalva в седнало и полулегнало положение – а след това в изправено положение, ако не е провокиран градиент – за откриване на LVOTO. ^{84,86,365,525,584,587,589–594}	I	B
При симптомни пациенти с HCM и градиент в покой или провокиран ^c пиков градиент на ЛК в изходния тракт < 50 mmHg, се препоръчва 2D и Доплер ехокардиография по време на натоварване в изправено положение, седнало (когато е възможно) или полулегнало положение за откриване на индуциран LVOTO и индуцирана от натоварване митрална регургитация. ^{588,595–598}	I	B
Transoesophageal echocardiography should be considered in patients with HCM and LVOTO if the mechanism of obstruction is unclear or when assessing the mitral valve apparatus before a septal reduction procedure, or when severe mitral regurgitation caused by intrinsic valve abnormalities is suspected. ^{599–602}	IIa	C

Продължава

При симптомни пациенти с HCM и неубедително неинвазивно сърдечно изобразяване може да се вземе предвид лява и дясна сърдечна катетеризация за оценка на тежестта на LVOTO и за измерване на наляганията на пълнене на ЛК.⁶⁰³

IIb	C
-----	---

©ESC 2023

2D, двуизмерен; HCM хипертрофична кардиомиопатия; ЛК, лява камера; LVOTO, обструкция на изходния тракт на лявата камера.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

^cПровокиран с Valsalva, право положение или перорален нитрат.

7.1.1.4. Сърдечен магнитен резонанс

Сърдечен магнитен резонанс се препоръчва при пациенти с HCM при тяхната първоначална оценка (общите препоръки са описани в Раздел 6.7.3 и **Таблица с Препоръки 5**). Изображенията със СМР могат да бъдат особено полезни при пациенти със съмнение за хипертрофия на апикалната или латералната стена, или ЛК апикална аневризма. **Таблица 17** обобщава основните признаци, които трябва да бъдат оценени. Късно гадолиниево усилване е налице при 65% от пациентите (диапазон 33–84%), типично е петнистото засягане на средните сегменти в области на хипертрофия и в предните и задните точки на свързване на ДК.⁶⁰⁴ Късното гадолиниево усилване е необичайно в не-хипертрофични сегменти, с изключение на напредналите стадии на заболяването, когато LGE по цялата дебелина във връзка с изтъняване на стените се среща често.⁶⁰⁴ Късното гадолиниево усилване може да е свързано с повишена миокардна ригидност и неблагоприятно ремоделиране на ЛК, а степента на LGE е свързана с по-висока честота на RWMA.

Късното гадолиниево усилване варира значително в зависимост от използвания метод за количествено определяне, но техниката с 2-стандартно отклонение е единствената, която е валидирана спрямо некропсията.⁶⁰⁵

Въпреки че СМР разграничава рядко причините за HCM само по техните магнитни свойства, разпределението и тежестта на интерстициалната експанзия може, в този контекст, да подсказва специфични диагнози (вж. Раздел 6). Липсата на фиброза може да бъде полезна за разграничаване на HCM от физиологичната адаптация при спортисти, но LGE може да липсва при хора с HCM, особено при млади хора и тези с леко заболяване.

Препоръки Таблица 17 - Препоръки за оценка на обструкцията на изходния тракт на лявата камера

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
СМР с контрастно усилване може да се има предвид преди ASA или миектомия, за да се оцени степента и разпространението на хипертрофията и миокардната фиброза. ^{606,607}	IIb	C

©ESC 2023

ASA, алкохолна септална аблация; СМР, сърдечен магнитен резонанс.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

Таблица 17 Образна оценка при хипертрофична кардиомиопатия

Елемент за оценка	Основен образен метод	Коментари
Дебелина на стената на ЛК	ECHO/СМР	- Всички ЛК сегменти от основата до върха се изследват в крайна диастола, като се предпочитат 2D образ по късата ос, което гарантира, че дебелината на стената е записана на митрално, средно ЛК и апикално ниво. - СМР е по-добър метод за откриване на ЛК апикална и антеролатерална хипертрофия, аневризми и тромби и е по-чувствителен за откриването на фини маркери на заболяване при пациенти със саркомерни варианти на протеиновите гени (напр. миокардни крипти, аномалии на папиларния мускул).^{580, 581, 582, 583}
Систолна функция (глобална и регионална)	ECHO/СМР	- Фракцията на изтласкване е неоптимален измерител на систолната функция на ЛК, когато е налице хипертрофия. - Доплеровите миокардни скорости и параметрите на деформация (деформация и скорост на деформацията) обикновено са намалени в мястото на хипертрофия въпреки нормалната ИФ и може да са абнормни преди развитието на увеличена дебелина на стената при генетично засегнати пациенти.
Диастолна функция	ECHO	Рутинното изследване трябва да включва оценка на митрален кръвоток, изображения с тъканен Доплер, скорости на кръвотока в белодробна вена, систолно налягане в белодробната артерия и размер/обем на ЛП.
Митрална клапа	ECHO	Оценка на наличие и степен на SAM и на митрална регургитация. Наличието на централен или насочен напред джет на митралната регургитация трябва да събуди подозрение за първична аномалия на митралната клапа и да доведе до по-нататъшна оценка.
LVOT	ECHO	Вижте Фигура 12
Размери на ЛП	ECHO/СМР	- Предоставя важна прогностична информация.^{365, 525, 584} - Най-честите механизми за уголемяване на ЛП са митрална регургитация, свързана със SAM и повишено налягане на пълнене на ЛК.
Миокардна фиброза/LGE	СМР	Разпределението и тежестта на интерстициалната експанзия може да подсказва специфични диагнози. Болестта на Anderson-Fabry се характеризира с намаляване на неконтрастния T1 сигнал и наличие на постеро-латерално LGE. ^{134, 155} При сърдечната амилоидоза често има глобално, субендокардно или сегментно LGE и силно специфичен модел на кинетика на гадолиния в миокарда и кръвния басейн, причинена от подобни миокардни и кръвни T1 сигнали. ^{585, 586}

©ESC 2023

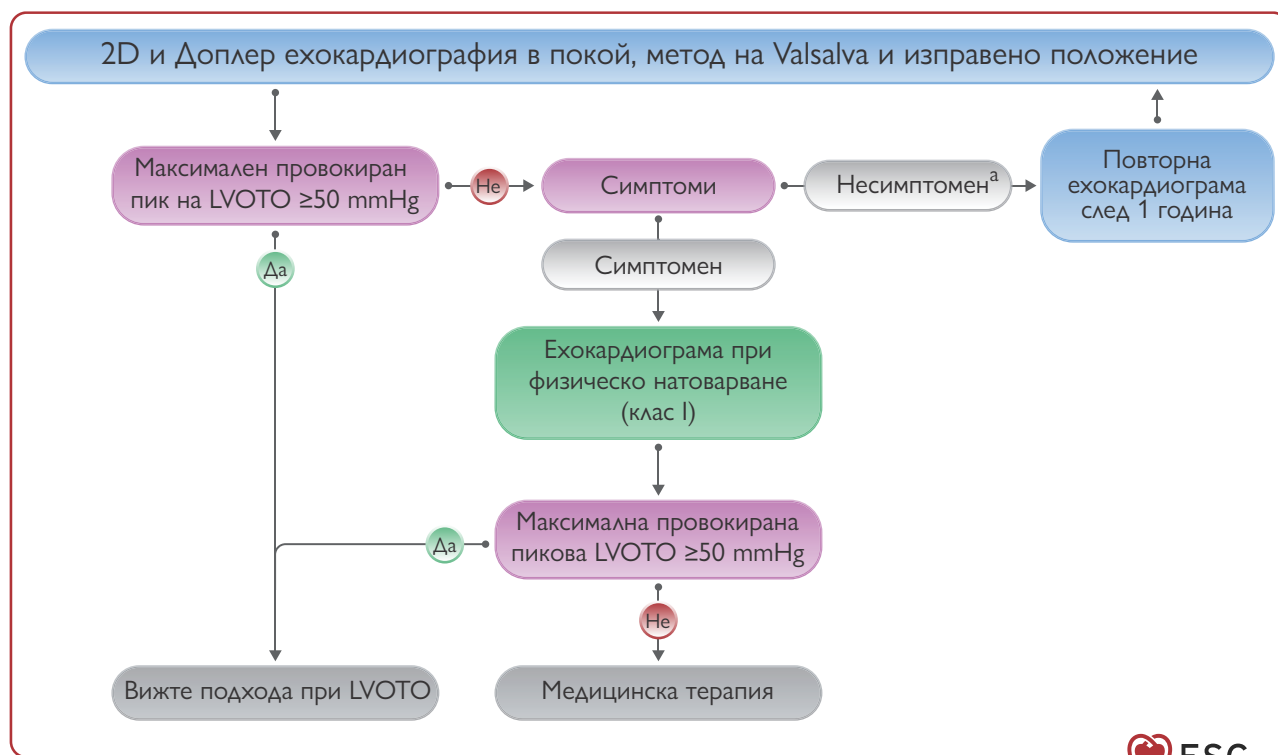
2D, двуизмерен/а; СМР, сърдечен магнитен резонанс; ECHO, ехокардиограма; EF, фракция на изтласкване; LA, ляво предсърдие; LGE, късно гадолиниево усилване; ЛК, лява камера; LVOT, левокамерен изходен тракт; SAM, систолно предно движение; ВСС, везапна сърдечна смърт.

Таблица 18 Ехокардиографски характеристики, които подсказват специфични етиологии при хипертрофична кардиомиопатия

Находка	Специфични заболявания, които да се имат предвид
Увеличена дебелина на междупредсърдната преграда	Амилоидоза;
	Амилоидоза; Болест на Anderson–Fabry
Повишена дебелина на свободната стена на ДК	Амилоидоза, миокардит, болест на Anderson–Fabry, синдром на Noonan и свързани с тях нарушения
	Амилоидоза, миокардит/миоперикардит
Изглед на матово стъкло на камерния миокард при 2D ехокардиография	Амилоидоза;
Концентрична ЛКХ	Болест на натрупване на гликогена, болест на Anderson–Fabry, варианти на PRKAG2, атаксия на Friedreich
Екстремна концентрична ЛКХ (дебелина на стената ≥ 30 mm)	Болест на Danon, болест на Pompe
Глобална ЛК хипокинезия (с или без ЛК дилатация)	Митохондриална болест, TTR-свързана амилоидоза, варианти на PRKAG2, болест на Danon, миокардит, напреднал саркомерна HCM, болест на Anderson–Fabry, атаксия на Friedreich
RVOTO	Синдром на Noonan и асоциирани разстройства
Запаване на върха при изобразяване на надлъжната деформация	Амилоидоза;

©ESC 2023

2D, двуизмерна; AV, атриовентрикуларна; HCM, хипертрофична кардиомиопатия; ЛК, лява камера; ЛКХ, левокамерна хипертрофия; PRKAG2, протеин киназа AMP-активирана некаталитична субединица гама 2; ДК, дясна камера; RVOTO, обструкция на изходния тракт на дясната камера; TTR, транстиретин. Модификация на Rapezzi et al.⁶²

**Фигура 12** Протокол за оценка и лечение при обструкция на изходния тракт на лявата камера. 2D, двуизмерна; LVOTO, обструкция на изходния тракт на лявата камера.

^aЕхокардиография при физическо натоварване може да се има предвид при отделни пациенти, когато наличието на градиент на изходния тракт на лявата камера има значение при съветите за начина на живот и решенията за медицинско лечение.

7.1.1.5. Нуклеарно изобразяване

Основният клиничен принос на нуклеарното изобразяване при ХКМП е откриването на свързана с TTR сърдечна амилоидоза (вж. Раздел 7.7). Препоръките за полезността на костната скintiграфия и сърдечната КТ са описани в Раздел 6.7.4.

7.1.2. Генетично изследване и фамилен скрининг

В около половината от случаите HCM се унаследява по Менделов генетичен път. В такива случаи унаследяването е предимно

автосомно доминантно, т.е. с 50% риск от предаване в потомството.⁶⁰⁸ Очевидно спорадичните случаи могат да имат моногенна причина или поради непълна пенетрантност на варианта, наследен от родител, или поради de novo варианти които не са унаследени от родителите или, по-рядко, поради автосомно-рецесивно унаследяване. При тези, които се подлагат на генетично изследване, ~40–60% ще имат един единствен вариант, идентифициран като причина за тяхното заболяване, въпреки че това зависи от изследваната кохорта.¹²⁴ Вероятността за намиране на причинен вариант е най-висока при млади пациенти с фамилна болест и най-ниска при по-възрастни

пациенти и лица с не-класически признаци. Разработени са базирани на фенотипа скорове за прогнозиране на генетичното предаване на HCM, които могат да се използват за приоритизация на генетичното тестване, когато ресурсите са ограничени.^{609,610} Гените с окончателни доказателства за връзка между ген и заболяване с HCM са обобщени в **Таблица 10**. Важна подгрупа, характеризираща се с не-идентифицируем моногенен вариант, без фамилна анамнеза за заболяване и която е по-честа при по-възрастни лица, по-вероятно да мъж с анамнеза за хипертония, с по-малък риск от големи сърдечно-съдови събития най-вероятно има подлежаща комплексна етиология.^{238,611,612}

По-малко от 5% от възрастните пациенти, но до 25% от децата с HCM, ще имат причинен генен вариант, за който е известно, че имитира фенотипа на HCM. Такива генокопия могат да имат важни клинични разлики, като различен риск за унаследяване и различно поведение и лечение. Етиологията на HCM в детска възраст е по-хетерогенна от тази, наблюдавана при възрастните популации и включва вродени грешки на метаболизма, синдроми на малформации и невромускулни разстройства.⁶¹³⁻⁶¹⁵ Повечето случаи на HCM в детска възраст обаче са причинени от варианти на протеинови гени в сърдечния саркомер, наследени като автозомно доминантни пътища.^{616,617} Относителното преобладаване на различните етиологии на HCM варира в зависимост от възрастта: HCM, свързана с вродени грешки на метаболизма и синдроми на малформации, се диагностицира най-често през първите 2 години живот, докато HCM поради невромускулни разстройства (напр. атаксия на Friedreich) се проявява най-често в юношеска възраст.⁶¹³⁻⁶¹⁵ Извън ранната детска възраст, генните варианти на саркомерния протеин са отговорни за 55–75% от случаите на HCM с начало в детска възраст,⁶¹⁶⁻⁶¹⁹ и даже в ранна детска възраст, саркомерна болест присъства в до 40% от случаите.^{616,620} Макар и по-рядко, вродени грешки на метаболизма и синдроми на малформации могат също да се появят за първи

път при по-големи деца и юноши (вж. Раздел 7.6).⁶¹⁴

Задълбочената и всеобхватна диагностична обработка е от съществено значение при диагностицирането на HCM с начало в детска възраст, за да се потвърди диагнозата, да се идентифицира основната етиология и да се ръководи лечението (вж. Раздел 6).

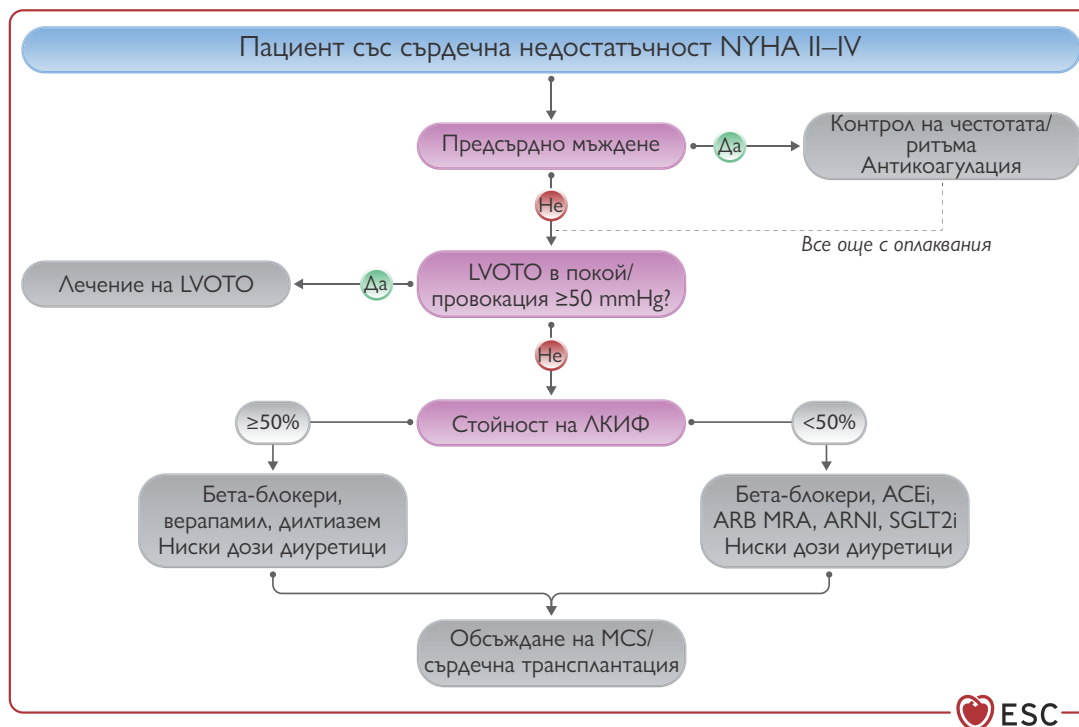
Препоръките за клиничен скрининг, генетично консултиране и тестване са описани съответно в Раздели 6.8.3 и 6.11.

7.1.3. Оценка на симптомите

Повечето лица с HCM са безсимптомни и имат нормална продължителност на живота, но някои развиват симптоми, често много години след появата на ЕКГ или ехокардиографски данни за ЛКХ. Оценката на симптомите при пациенти с кардиомиопатии е описана в Точка 6.4. Оценката на LVOTO, както е показано във **Фигура 12**, трябва да бъде част от рутинната оценка на всички симптомни пациенти.

7.1.4. Лечение на симптомите и усложненията

При липса на достатъчен брой рандомизирани проучвания⁶²¹⁻⁶²³ фармакологичната терапия се прилага предимно на емпирична основа за подобряване на функционалния капацитет и намаляване на симптомите. При симптомни пациенти с LVOTO, целта е облекчаване на симптомите чрез използване на лекарства, хирургия или алкохолна септална аблация. Терапията при симптомни пациенти без LVOTO се фокусира върху контрол на аритмията, намаляване на налягането на пълнене на ЛК и лечение на стенокардията. Пациенти с прогресираща ЛК систолна или диастолна дисфункция, рефрактерна на медицинска терапия, могат да бъдат кандидати за сърдечна трансплантация (**Фигура 13**).



Фигура 13 Алгоритъм за лечение на сърдечна недостатъчност при хипертрофична кардиомиопатия. ACEi, инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим; ARB, ангиотензин рецепторен блокатор; ARNI, ангиотензин рецепторен неприлизин инхибитор; ЛКИФ, левокамерна изтласкваща фракция; LVOTO, обструкция на изходния тракт на лявата камера; MCS, механична циркулаторна подкрепа; MRA, минералокортикоиден рецепторен антагонист; NYHA, Нюйоркската сърдечна асоциация; SGLT2i, инхибитор на ко-транспортър 2 на натрий-глюкоза.

7.1.4.1. Лечение на обструкцията на изходния тракт на лявата камера

По споразумение LVOTO се дефинира като пиков доплеров градиент в изходния тракт на ЛК ≥ 30 mmHg, но като праг за инвазивно лечение обикновено се приемат ≥ 50 mmHg (прагът, при който теоретичните модели, изследващи връзката между градиента и ударния обем предвиждат, че той става хемодинамично значим).^{587,624,625} Повечето пациенти с максимален градиент в покой или провокиран градиент на изходния тракт на ЛК < 50 mmHg трябва да бъдат лекувани в съответствие с указанията за неоструктивна HCM, но в много малък брой избрани случаи с градиенти в изходящия тракт на ЛК между 30 и 50 mmHg и без друга явна причина за симптомите, може да се обмисли инвазивно намаляване на градиента, като се признава, че липсват данни, обхващащи тази група. Повечето безсимптомни пациенти с LVOTO не се нуждаят от лечение, но в много малък брой избрани случаи може да се вземе предвид фармакологично лечение за понижаване на наляганята в ЛК.^{626,627}

7.1.4.1.1. Общи мерки.

Всички пациенти с LVOTO трябва да избягват дехидратация и прекомерна консумация на алкохол и трябва да се насърчава намаляване на телото. Артериалните и венозни вазодилатори, включително нитрати и инхибитори на фосфодиестераза тип 5, могат да влошат LVOTO и трябва ако е възможно да се избягват (вж. Раздел 12.2).⁶²⁶ Новопоявилото се или лошо контролирано ПМ може да влоши симптомите, причинени от LVOTO и трябва да се лекува чрез бързо възстановяване на синусовия ритъм или камерната честота.⁶²⁸

Препоръки Таблица 18 - Препоръки за лечение на обструкцията в изходния тракт на лявата камера (общи мерки)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с LVOTO в покой или при провокация трябва да се вземе предвид, ако това е възможно, избягване на дигоксин и на артериални и венозни дилатори, включително нитрати, както и на фосфодиестеразните инхибитори. ^{626,627}	IIa	C
Преди инвазивно лечение на LVOTO при пациенти с новопоявилото се или лошо контролирано ПМ трябва да се вземе предвид възстановяване на синусовия ритъм или достатъчен контрол на честотата. ^{629,630}	IIa	C

ПМ, предсърдно мъждене; LVOTO, обструкция на изходния тракт на лявата камера.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

7.1.4.1.2. Медикаментозна терапия.

Във **Фигура 14** е описано поведението при LVOTO при пациенти с HCM. Съгласно консенсуса пациентите със симптоматична LVOTO са лекувани първоначално с невазодилатативни бета-блокери, титрирани до максималната поносима доза, но има много малко проучвания, сравняващи различните бета-блокери. Скорошно малко, рандомизирано плацебо-контролирано изпитване показва намаляване на LVOTO в покой и усилие и облекчаване на симптомите и QoL при терапия с метопролол.⁶³¹

Ако самостоятелно бета-блокерите са неефективни, може да се добави дизопирамид, титриран до максимална поносима доза (обикновено 400–600 mg/ден).^{632–634} Този клас IA AAD може да премахне базалните изходни градиенти на налягането в ЛК и да подобри поносимостта към натоваване, както и функционалния капацитет, с нисък риск от проаритмични ефекти и без повишен риск от ВСС.^{632,633} Ограничаващите дозата антихолинергични странични ефекти включват сухота в очите и устата, често уриниране или задържане на урината, и запек.^{632,633,635} QTc интервалът трябва да се мониторира по време на титрирането на дозата и дозата да се намали, ако надхвърля 500 ms. Дизопирамидът трябва да се избягва при пациенти с глаукома, при мъже с болест на простатата и при пациенти, приемащи други лекарства, които удължават QT интервала, като амиодарон

и соталол. Дизопирамидът може да се използва в комбинация с верапамил.⁶³³

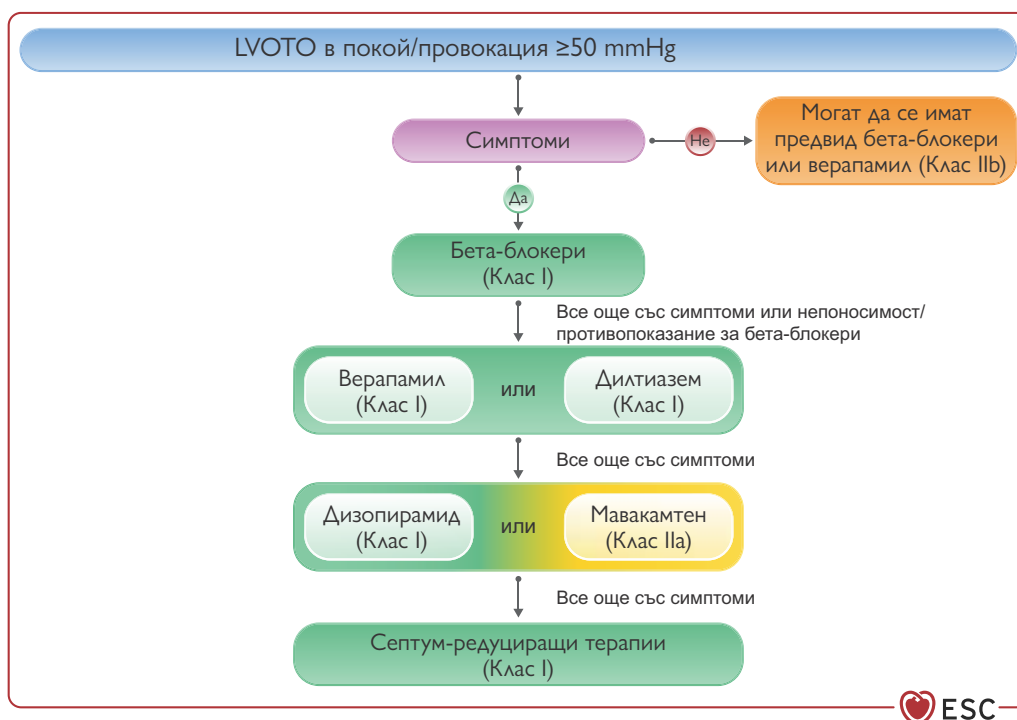
Верапамилът (начална доза 40 mg три пъти дневно до максимум 480 mg дневно) може да се използва, когато бета-блокерите са противопоказани или неефективни, но, на базата на ограничени данни, трябва да се използва предпазливо при пациенти с тежка обструкция (≥ 100 mmHg) или повишено белодробно артериално систолно налягане, тъй като може да провокира белодробен едем.⁶³⁶ Краткосрочното перорално приложение може да увеличи физическия капацитет, да подобри симптомите и да нормализира или подобри диастолното пълнене на ЛК, без да променя систолната функция.^{637–640} Подобни находки са демонстрирани при дилтазем (начална доза 60 mg три пъти дневно до максимум 360 mg дневно)⁶⁴¹ и трябва да се вземе предвид при пациенти с непоносимост или противопоказания към бета-блокери и верапамил.

Ниски дози бримкови или тиазидни диуретици могат да се използват с повишено внимание за намаляване на задуха, свързан с LVOTO, но е важно да се избягва хиповолемия.

Инхибитори на сърдечната миозинова АТФаза. Мавакаментът е първият в класа инхибитор на сърдечната миозин аденозин трифосфатаза (АТФаза), който действа чрез намаляване на образуването на кръстосани мостове актин–миозин, като по този начин намалява контрактилитета и подобрява енергетиката на миокарда. В наскоро публикуваното клинично проучване за оценка на мавакамент при възрастни със симптомна обструктивна хипертрофична кардиомиопатия (EXPLORER-HCM), мавакамент е намалил градиента в изходния тракт на лявата камера (LVOT) и е подобрил работния капацитет в сравнение с плацебо при пациенти с HCM и симптомна LVOTO (NYHA II–III и EF $> 55\%$); при 27% от пациентите на мавакамент градиентът на LVOT е намалял до < 30 mmHg и те са имали подобрене до клас I по NYHA.⁶²² Лекарството е показало добра поносимост и има благоприятен профил на безопасност; само малка част от пациентите са развили преходна ЛК систолна дисфункция, която е отзвучала след временно спиране на лекарството. Второ проучване (Проучване за оценка на мавакамент при възрастни със симптомна обструктивна ХКМП, които са показани за септална редуцираща терапия [VALOR-HCM]), насочени за септална редуцираща терапия (SRT) поради неповлияващи се симптоми, показва, че мавакамент значително намалява дела на пациентите, отговарящи на критериите за SRT след 16 и 32 седмици.^{642,643} Малки подпроучвания с CMP и ECHO подсказват че мавакаментът може да доведе и до положително ремоделиране на миокарда, с намаляване на миокардната маса, дебелината на стената на ЛК и обема на лявото предсърдие.^{644–646}

Афикамент, следващият в класа инхибитор на сърдечния миозин, също показва наскоро във Фаза II рандомизирано плацебо-контролирано проучване (Рандомизирана оценка на дозирането с KK-3773274 при обструктивна болест на изходния тракт поради HCM [REDWOOD-HCM]) значително намаляване на градиентите на LVOT и нивата на NT-proBNP при възрастни пациенти със симптоматична обструктивна HCM.⁶⁴⁷

При липсата на пряко директно сравнение, работната група не успя да препоръча употребата на инхибитори на сърдечната миозин АТФаза като първа линия медицинска терапия, но счете доказателствата за достатъчно стабилни, за да подкрепи препоръката, че употребата им като втора линия терапия трябва да се вземе предвид, когато оптималната медицинска терапия с бета-блокери, калциеви антагонисти и/или дизопирамид е неефективна или се понася лошо. Поради липса на доказателства за противното, инхибиторите на сърдечната миозинова АТФаза не трябва да се използват с дизопирамид, но могат да се прилагат едновременно с бета-блокери или калциеви антагонисти. Повишаването на дозата на лекарството до максимална доза от 15 mg трябва да се мониторира в съответствие с лицензираните указания, като се използва мониториране с ехокардиография. При пациенти с противопоказания или известна чувствителност към бета-блокери, калциеви антагонисти и дизопирамид, инхибиторите на сърдечната миозинова АТФаза биха могли да се вземат предвид като монотерапия.



Фигура 14 Схема за лечение при обструкция на изходния тракт на лявата камера. LVOTO, обструкция на изходния тракт на лявата камера.

Препоръки Таблица 19 - Препоръки за медикаментозно лечение на обструкцията на изходния тракт на лявата камера

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Невазодилатативните бета-блокери, титрирани до максимална поносима доза, се препоръчват като терапия от първа линия за подобряване на симптомите при пациенти с LVOTO в покой или след провокация. ^{c, 631–633,648–650}	I	B
Верапамил или дилтиазем, титрирани до максимална поносима доза, се препоръчват за подобряване на симптомите при симптомни пациенти с LVOTO в покой или след провокация, които имат непоносимост или противопоказания за бета-блокери. ^{633,637–641}	I	B
Дизопирамид, ^d титриран до максимална поносима доза, се препоръчва в допълнение към бета-блокери (или, ако това не е възможно, с верапамил или дилтиазем) за подобряване на симптомите при пациенти с LVOTO в покой или след провокация. ^{c, 632–634}	I	B
Инхибитор на сърдечната миозинова АТФаза (мавакамтен), титриран до максимално поносима доза с ехокардиографско проследяване на ЛКИФ, трябва да се вземе предвид в допълнение към бета-блокери (или, ако това не е възможно, с верапамил или дилтиазем), за да се подобрят симптомите при възрастни пациенти с LVOTO в покой или след провокация. ^{c, 622,642–646}	IIa	A

Продължава

Сърдечният миозин АТФазен инхибитор (мавакамтен), титриран до максимално поносима доза с ехокардиографско проследяване на ЛКИФ, трябва да се вземе предвид като монотерапия при симптомни възрастни пациенти с LVOTO в покой или след провокация (натоварване или проба на Valsalva), които имат непоносимост или противопоказания към бета-блокери, верапамил/дилтиазем или дизопирамид. ^{622,644–646}	IIa	B
Бета-блокери и вазоконстриктори, перорално или i.v., трябва да се вземат предвид при пациенти с тежка провокируема ^e LVOTO, представляваща се с хипотония и остър белодробен оток, които не реагират на приложение на течности. ⁶²⁷	IIa	C
Дизопирамид, титриран до максимална поносима доза, може да се има предвид като монотерапия при пациенти с непоносимост или противопоказания за бета-блокери и верапамил/дилтиазем за облекчаване на симптомите при пациенти с LVOTO в покой или след провокация. ^{c, 632}	IIb	C
Бета-блокери или верапамил биха могли да се вземат предвид в избрани случаи при безсимптомни пациенти с LVOTO в покой или след провокация ^f за намаляване на налягането в ЛК. ^{623,639}	IIb	C
Предпазливото използване на ниски дози диуретици може да се вземе предвид при симптомна LVOTO за намаляване на диспнеята при усилие.	IIb	C

©ESC 2023

АТФаза, аденозин трифосфатаза; i.v.,интравенозно; ЛК, лява камера; ЛКИФ, левокамерна фракция на изтласкване; LVOTO, обструкция на изходния тракт на лявата камера.

^aПрепоръчителен клас.

^bДоказателствено ниво.

^cПровокация с маневра на Valsalva, упражнения в изправено положение или перорални нитрати, ако не могат да се упражняват.

^dQTc интервалът трябва да се следи по време на титриране на дизопирамид и дозата да се намали, ако надвишава 500 ms.

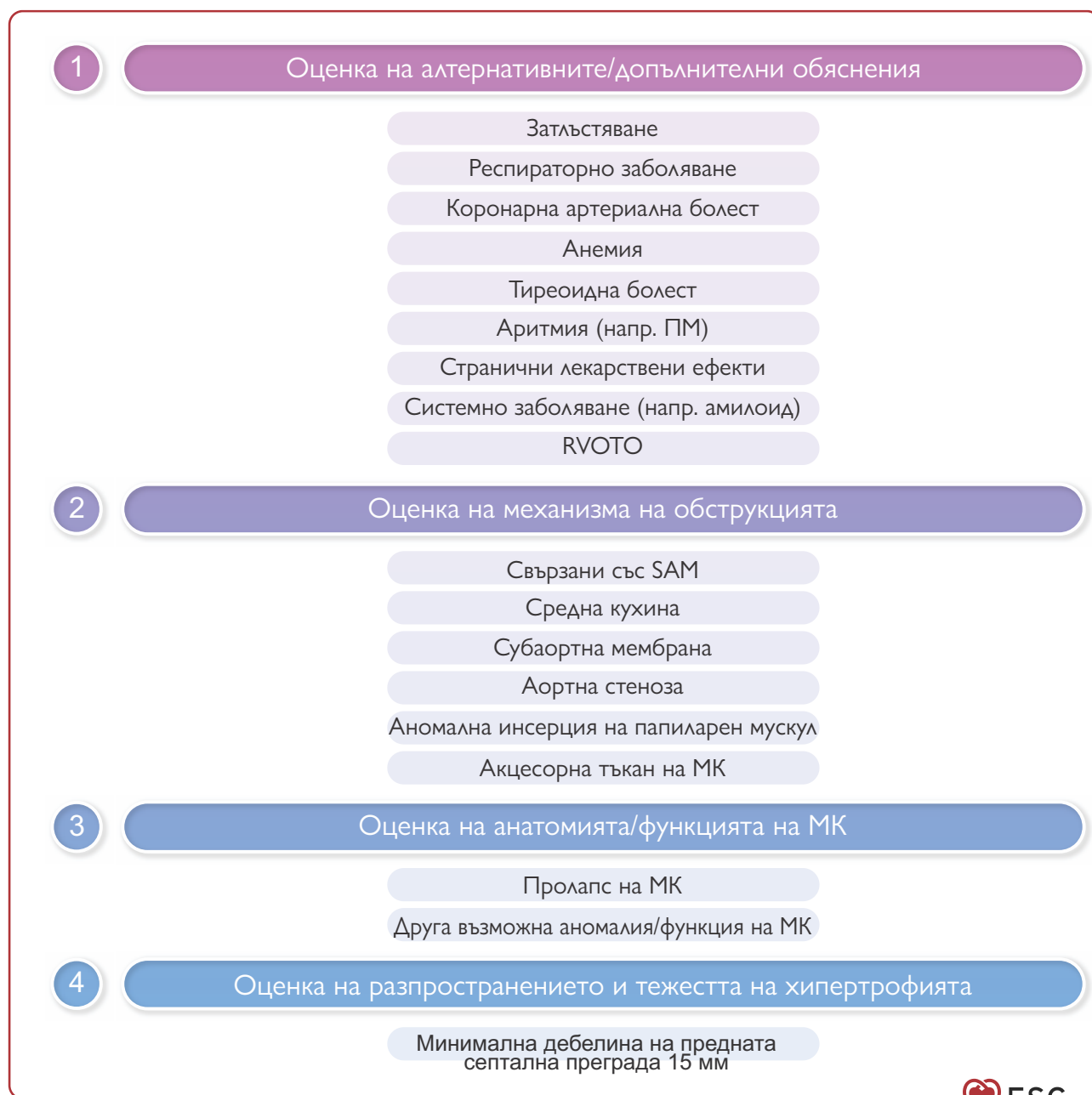
7.1.4.1.3. Инвазивно лечение на изходния тракт на лявата камера (редуцираща септума терапия).

Няма данни в подкрепа на използването на инвазивни процедури за намаляване на LVOTO при бессимптомни пациенти, независимо от нейната тежест. Въпреки това, някои ретроспективни данни подсказват, че лицата с високи градиенти на LVOT, дори и с минимални симптоми, имат по-висока смъртност от тези без значително повишени градиенти.⁶⁵¹ Забавянето на SRT може да окаже влияние върху дългосрочните резултати, особено когато е >5 години от първото откриване на градиент, дори да се постигне успешно облекчаване на симптомите и градиента. По-ранните интервенции могат да бъдат свързани с по-ниски нива на усложнения и по-добра прогноза.⁶⁵²

При пациенти с градиент в LVOTO ≥ 50 mmHg, тежки симптоми (функционален клас III–IV по NYHA) и/или синкоп при усилие или

необясним рецидивиращ синкоп, въпреки максимално поносимата лекарствена терапия, трябва да се има предвид инвазивно лечение (SRT) с цел намаляване на LVOTO. Инвазивна терапия може да се има предвид и при пациенти с леки симптоми (NYHA клас II), рефрактерни към медицинска терапия, които имат градиент в покой или максимален провокиран градиент ≥ 50 mmHg (натоварване или Valsalva) и свързана със систолно движение напред умерена до тежка митрална регургитация, ПМ или умерена до тежка дилатация на лявото предсърдие в експертни центрове с демонстрирани ниски нива на процедурни усложнения.⁶⁵³

Хирургия. Най-често извършваната хирургична процедура за лечение на LVOTO е миектомия на камерния септум, при която в базалния септум под аортната клапа отвъд точката на контакт между митралното платно и септума се създава правоъгълно корито под аортната клапа.⁶⁵⁴



То премахва или намалява значително градиента в изходния тракт на АК в над 90% от случаите, намалява митралната регургитация свързана със систолното движение напред и подобрява работния капацитет и симптомите. Дългосрочна симптоматична полза се постига при >80% от пациентите с дългосрочна преживяемост, сравнима с тази на общата популация.⁶⁵⁵⁻⁶⁶⁵ Пред-оперативните детерминанти за добър дългосрочен резултат са възраст <50 години, размер на лявото предсърдие <46 mm, липса на ПМ и мъжки пол.⁶⁶³

Основните хирургични усложнения са AV нодален блок, ляв бедрен блок (ЛББ), дефект на камерната преграда и аортна регургитация, но те не са чести (с изключение на ЛББ) в опитни центрове, използващи насочване с интраоперативна трансезофагеална ехокардиография.^{662,666,667} Когато има съпътстваща среднокухинна обструкция, стандартната миектомия може да бъде разширена дистално в средната част на камерата около основата на папиларните мускули; всъщност данните за ефикасността и дългосрочните резултати при този подход са ограничени.⁶⁶⁸

При пациенти с първично заболяване на митралната клапа или изразено удължаване на митралното платно и/или умерена до тежка митрална регургитация, септалната миектомия може да се комбинира с корекция или смяна на митралната клапа.⁶⁶⁹⁻⁶⁷⁵ При пациенти с ПМ, може да се извърши едномоментна аблация с придружаваща Cox-Maze процедура.⁶⁷⁶ При кърмачета и много малки деца, модифицираната процедура на Коппо може да бъде алтернатива на миектомията, когато аортният пръстен е прекалено малък.⁶⁷⁷

Алкохолна септална аблация (ASA). В опитни центрове селективното инжектиране на алкохол в артерия, която перфорира септума, с цел създаване на локален септален цикатрикс води до резултати, подобни на хирургичните операции, които се изразяват в намаляване на градиента, подобряване на симптомите и работния капацитет, включително и при по-млади лица.⁶⁷⁸⁻⁶⁸⁵ В много центрове, ASA се превърна в основен вариант на SRT. Главното нефатално усложнение е AV блок при 7–20% от пациентите, а процедурната смъртност е по-ниска от изолираната миектомия.^{679-683,686,687}

Поради вариабилността на септалното кръвоснабдяване, миокардната контрастна ехокардиография е от съществено значение преди инжектирането на алкохол. Инжектирането на големи количества алкохол в множество септални клонове с цел намаляване на градиента, обикновено не се препоръчва в катетърната лаборатория, тъй като може да бъде свързана с висок риск от усложнения и аритмични инциденти.⁶⁸⁸

При малък брой пациенти се съобщава за алтернативни методи, включително техники, различни от ASA (спирали,^{689,690} частици пяна от поливинил алкохол,⁶⁹¹ цианакрилат⁶⁹²) и директна ендокавитарна и вътремускулна аблация (радиофреквенция, криотерапия).^{693,694} Тези алтернативни методи не са сравнявани директно с други терапии за редукация на септума, за които няма данни за дългосрочни резултати/безопасност. Алкохолната септална аблация и алтернативните методи не трябва да се използват при деца с HCM извън експерименталните условия, поради липса на средносрочни до дългосрочни данни за безопасност и ефикасност.

Хирургия спрямо алкохолна септална аблация. Поради специфичните анатомични характеристики на LVOT и митралната клапа, някои пациенти с HCM ще бъдат подходящи кандидати за септална миектомия, отколкото за ASA. Опитни мултидисциплинарни екипи трябва да оценяват всички пациенти преди интервенцията, тъй като заболяемостта и смъртността са силно зависими от наличното ниво на експертиза (вж. Раздел 9).^{687,695,696} Обобщение на ключовите моменти в предоперативната оценка е показано на **Фигура 15**.

Няма рандомизирани проучвания, сравняващи хирургията и ASA, но няколко мета-анализа показват, че и двете процедури подобряват функционалния статус при сходна процедурна смъртност.⁶⁹⁷⁻⁷⁰³ Алкохолната септална аблация е свързана с по-висок риск от AV блок, който изисква имплантиране на постоянен пейсмейкър, както и по-големи остатъчни градиенти в изходния

тракт на АК.⁶⁹⁷⁻⁷⁰² Рискът от AV блок след операцията и ASA е най-висок при пациенти с предшестващо заболяване на проводимостта и преди интервенцията се препоръчва профилактично перманентно пейсиране,⁷⁰⁴ макар че последните данни показват, че дългосрочният изход при пациенти след ASA с имплантиран постоянен пейсмейкър е подобен на този без пейсмейкър.⁷⁰⁵ Повторна процедура на ASA или миектомия се съобщава при 7–20% от пациентите след ASA, което е по-високо от съобщаваното след хирургична миектомия.⁷⁰² Септалната аблация може да бъде по-малко ефективна при пациенти с много тежка хипертрофия (≥ 30 mm), но системните данни са ограничени.⁷⁰⁶ Рискът от дефект на камерната преграда след септална миектомия е много малък като цяло и може да бъде по-висок при пациенти с лека хипертрофия (≤ 16 mm) в точката на контакт между митралното платно и септума. Този риск е изключително рядък при ASA, но алтернативите като двукамерна стимулация или корекция/смяна на митрална клапа трябва също да се вземе предвид в такива случаи.⁷⁰⁷

Препоръки Таблица 20 - Препоръки за септална редуцираща терапия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се SRT да се извършва от опитни оператори, работещи като част от мултидисциплинарен експертен екип за лечението на HCM. ^{664,665,687,695,696,708-710}	I	C
SRT за подобряване на симптомите се препоръчва при пациенти с градиент на LVOT в покой или максимална провокация ≥ 50 mmHg, които са във функционален клас III–IV по NYHA/Ross, въпреки максимално поносимата медицинска терапия. ⁶⁹⁷⁻⁷⁰²	I	B
Септална миектомия, вместо ASA, се препоръчва при деца с показание за SRT, както и при възрастни пациенти с показание за SRT и други лезии, които изискват хирургична интервенция (напр. аномалии на митралната клапа). ⁶⁷³	I	C
SRT трябва да се вземе предвид при пациенти с повтарящ се синкоп при усилие, причинен от градиент на LVOTO ≥ 50 mmHg в покой или при максимална провокация, въпреки оптималната медицинска терапия. ^{686,711-713}	IIa	C
Коригиране или замяна на митралната клапа трябва да се има предвид при симптомни пациенти с градиент на LVOTO в покой или максимална провокация ≥ 50 mmHg и умерена до тежка митрална регургитация, която не може да бъде коригирана само със SRT. ^{661,669-672,714}	IIa	C
Корекция на митрална клапа трябва да се има предвид при пациенти с градиент на LVOTO ≥ 50 mmHg в покой или максимална провокация, когато има умерена до тежка митрална регургитация след изолирана миектомия.	IIa	C
SRT може да се обмисли в експертни центрове с демонстрирани ниски нива на процедурни усложнения при пациенти с леки симптоми (NYHA клас II), рефрактерни на медицинска терапия, които имат в покой или максимална провокация (натоварване или Valsalva) градиент ≥ 50 mmHg и: - умерена до тежка свързана със SAM митрална регургитация; или - ПМ; или - умерена до тежка дилатация на лявото предсърдие.^{653,715}	IIb	C

Продължава

Заместването на митралната клапа може да се обмисли при пациенти с градиент в LVOTO в покой или при максимална провокация ≥ 50 mmHg, когато след изолирана миектомия има умерена до тежка митрална регургитация. ^{661,674,714,716}	IIb	C
Хирургична аблация на ПМ и/или процедури за оклузия на лявото предсърдно ухо по време на септална миектомия може да се имат предвид при пациенти с HCM и симптомно ПМ. ^{717,718}	IIb	C

ПМ, предсърдно мъждене; ASA, алкохолна септална аблация; HCM, хипертрофична кардиомиопатия; LVOT, левокамерен изходен тракт; LVOTO, обструкция на изходния тракт на лявата камера; NYHA, Нюйоркска сърдечна асоциация; SAM, систолично предно движение; SRT, терапия за намаляване на преградата.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

Двукамерно пейсирание. Три малки, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания на двукамерното пейсирание и няколко дългосрочни обсервационни проучвания докладваха за намаляване на градиентите на изходния тракт на ЛК и различна степен на подобрене на симптомите и QoL, включително едно педиатрично проучване.⁷¹⁹⁻⁷²⁴ Cochrane ревю е направило заключение, че данните за ползите от пейсирането се основават на физиологични мерки, но при тях липсва информация за клинично значими крайни точки.⁷²⁵

Препоръки Таблица 21 - Препоръки относно показани- ята за сърдечно пейсирание при пациенти с обструкция

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Секвенциално AV пейсирание с оптимален AV интервал за намаляване на градиента на изходящия тракт на ЛК или за улесняване на медикаментозното лечение с бета-блокери и/или верапамил може да се вземе предвид при избрани пациенти с LVOTO в покой или при провокация ≥ 50 mmHg, синусов ритъм и рефрактерни към лекарства симптоми, които имат противопоказания за ASA или септална миектомия, или са изложени на висок риск от развитие на сърдечен блок след ASA или септална миектомия. ^{633,719-724}	IIb	C
При пациенти с LVOTO ≥ 50 mmHg в покой или при провокация, синусов ритъм и рефрактерни към лекарства симптоми, при които има показание за ICD, може да се обмисли двукамерен ICD (вместо устройство с един отвеждащ електрод), за да се намали градиента на изходния тракт на ЛК или за улесняване на медикаментозното лечение с бета-блокери и/или верапамил. ^{633,719-724,726}	IIb	C

ASA, алкохолна септална аблация; AV, атриовентрикуларен; ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; ЛК, лява камера; LVOTO, обструкция на изходния тракт на лявата камера.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

Средно-кухинна левокамерна обструкция и апиални аневризми. Средно-кухинната левокамерна обструкция се среща при ~10% от пациентите с HCM.^{727,728} Пациенти със средно-кухинна обструкция са обикновено с изразена симптоматика и в редица проучвания са показали повишен риск от прогресираща сърдечна недостатъчност и ВСС.⁷²⁷⁻⁷²⁹ Приблизително 25% от пациентите имат и апиална ЛК аневризма (вж. Раздел 7.1.5).^{580,727,728,730} Пациентите с обструкция на средната част на кухината на ЛК трябва да бъдат лекувани с високи дози бета-блокери, верапамил или дилтиазем, но отговорът е често неоптимален. Ограниченият опит, предимно от единични

центрове, подсказва, че среднокамерната обструкция може да бъде облекчена чрез трансортна миектомия, транспикален достъп или комбинирани трансортни и транспикални инцизии, с добри краткосрочни резултати, но несигурна дългосрочна преживяемост.^{731,732}

Апиалните аневризми на лявата камера сами по себе си се нуждаят рядко от лечение. Малък брой пациенти развиват мономорфна камерна тахикардия, свързана със съседни апиални цикатрикси, които могат да бъдат податливи на картографиране и аблация (вижте Раздел 7.1.5).^{730,733} Рядко има тромби в аневризмата, които трябва да се лекуват с дългосрочна перорална антикоагулация.^{734,735} Антикоагулацията може да се има предвид и при пациенти с HCM и апиални аневризми при липса на документирани тромби.^{736,737}

7.1.4.2. Лечение на симптомите при пациенти без обструкция в изходния тракт на лявата камера

7.1.4.2.1. Сърдечна недостатъчност и гръдна болка.

Лечението на сърдечна недостатъчност при пациенти без LVOTO трябва да следва указанията в Препоръки на ESC 2021 г. за диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност, обобщени в Раздел 6.10.2. Целта на медикаментозната терапия е да се намали диастоличното налягане в ЛК и да се подобри ЛК пълнене чрез забавяне на сърдечната честота с бета-блокери, верапамил или дилтиазем (в идеалния случай се мониторира чрез амбулаторен ЕКГ запис) и предпазвава употреба на бримкови диуретици. Бета-блокерите или калциевите антагонисти трябва да се вземат предвид при пациенти с продължителни епизоди на болка при усилия,

Препоръки Таблица 22 - Препоръки при гръдна болка при усилия при пациенти без обструкция в изходния тракт на лява камера.

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Бета-блокерите и калциевите антагонисти (верапамил или дилтиазем) трябва да се имат предвид за подобряване на симптомите при пациенти със стенокардо-подобна гръдна болка, дори и при липса на LVOTO или обструктивна КАБ. ⁷⁴⁰⁻⁷⁴⁴	IIa	C
Пероралните нитрати могат да се имат предвид за облекчаване на симптомите при пациенти със стенокардоподобна гръдна болка, дори и при липса на обструктивна КАБ, ако няма LVOTO.	IIb	C
Може да се приеме, че ранолозин подобрява симптомите при пациенти със стенокардоподобна болка, дори и при липса на LVOTO или обструктивна КАБ. ^{738,739}	IIb	C

КАБ, коронарна артериална болест; LVOTO, обструкция на изходния тракт на лявата камера.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

подобна на тези при стенокардия, дори при липса на LVOTO в покой или при провокация, или обструктивна КАБ. При липса на LVOTO може да се обмисли предпазвава употреба на перорални нитрати. Може да се обсъди и ранолозин за облекчаване на симптомите при пациенти с ангиноподобна гръдна болка без данни за LVOTO.^{738,739}

7.1.4.2.2 Сърдечна ресинхронизираща терапия.

Регионална хетерогенност на ЛК контракция и релаксация може да се наблюдава при пациенти с HCM, а дисинхронията на ЛК може да бъде маркер за лоша прогноза.⁷⁴⁵ Данни за влиянието на CRT върху симптомите, ЛК функция и прогнозата при пациенти с необструктивна HCM остават ограничени, но се появиха нови доказателства след Препоръки на ESC 2014 г. за диагностика и лечение на хипертрофична кардиомиопатия.^{746,747} Има едно малко проучване, използващо заслепен кръстосан дизайн на

двукамерно и фалшиво пейсиране, и предварително определен анализ, стратифициран според промените в крайния диастолен обем на ЛК (ЛВТДО) с изходно физическо натоварване.⁷⁴⁸ Двукламерното пейсиране е било свързано със значително повишаване на АКТДО и на ударния обем при пациенти, които са имали намаление на работния АКТДО преди пейсирането (съответно на облекченото диастолно камерно взаимодействие). То е довело до подобрене на пиковата максимална кислородна консумация (VO₂) (1,4 mL/kg/min) и на скоростите за QoL.⁷⁴⁸ Заедно те подсказват, че симптомните отговори на CRT могат да възникнат при отделни пациенти, но те не са свързани със задължителни промени на АКИФ или доказателства за намаляване на прогресията до краен стадий на сърдечна недостатъчност.

Препоръки на ESC 2021 г. за кардиостимулация и сърдечна ресинхронизираща терапия препоръчват използването на стандартни критерии за CRT при пациенти с HCM.⁷²⁴ Работната група счита, че те са с ограничена полза при HCM, тъй като характерната за това заболяване патология означава, че пациентите с контрактилно увреждане рядко имат АКИФ $\leq 35\%$. Въпреки признанието, че това е недостатъчно изследвана област, работната група предлага по-прагматичен подход, при който CRT може да се има предвид при отделни симптомни пациенти с ЛК увреждане (АКИФ $< 50\%$), които отговарят на сегашните ESC ЕКГ критерии (LBBB, QRS 130–149 ms). Сърдечната ресинхронизираща терапия може също да се има предвид при

пациенти с HCM и нарушена систолна функция, които се нуждаят от постоянно камерно пейсиране.⁷⁴⁶ В съответствие с Препоръки на ESC 2021 г. за сърдечно пейсиране и сърдечна ресинхронизираща терапия, работната група не ги включи като специфични препоръки, предвид ограничената доказателства.

7.1.5. Профилактика на внезапната сърдечна смърт при хипертрофична кардиомиопатия

В повечето съвременни серии от възрастни пациенти с HCM се съобщава за годишна честота на сърдечно-съдовата смърт от 1–2%, като основните причини за смърт са BCC, сърдечна недостатъчност и тромбоемболия.⁷⁴⁹ Най-често регистрираното фатално ритмично събитие е спонтанното камерно мъждене (VF), но са описани асистолия, AV блок и безпулсова електрическа активност.^{532,750–754} При деца с HCM, въпреки че първоначалните проучвания, обикновено при малки, добре подобрени кохорти, съобщават за годишни нива на BCC до 10%,^{755–757} по-скорошни, по-мощни популационни проучвания, показват годишни регионални нива на BCC 1,2–1,5%.^{81,535,758} Макар че е много по-ниско, отколкото се смяташе преди, то е все още $> 50\%$ по-високо от докладваните при HCM при възрастни популации. Изглежда, че внезапната сърдечна смърт е много рядка във възрастта под 6 години.^{81,759}

Оценката на риска от BCC е неразделна част от клиничното поведение. Клиничните характеристики, които са свързани с повишен риск от BCC и тези, които са използвани в предишни указания за оценка на риска, са показани в **Таблица 19**.

Table 19 Основни клинични характеристики, свързани с повишен риск от внезапна сърдечна смърт

Рискови фактори	Коментар
Възраст	- Ефектът на възрастта върху BCC е изследван в редица проучвания^{86,525,584,760–764} и две от тях показват сигнификантна връзка с повишен риск от BCC при по-млади пациенти.^{525,584} - Някои рискови фактори изглеждат по-важни при по-млади пациенти, най-вече NSVT,⁷⁶⁵ тежка ЛКХ⁷⁶⁶ и необясним синкоп.⁵⁸⁴ - Внезапната сърдечна смърт е много рядка при възраст под 6 години,^{535,767} и има известни данни, които подсказват пик на BCC при HCM в детската възраст между 9 и 15 години;⁷⁵⁷ въпреки това, връзката между възрастта на диагностициране и рискът от BCC при HCM в детска възраст остават неясни.
NSVT	- NSVT (дефинирана като ≥ 3 последователни камерни екстрасистоли при честота ≥ 120 удара в минута с продължителност < 30 s) се среща при 20–30% от пациентите по време на амбулаторно ЕКГ мониториране и е независим предиктор на BCC.^{81,525,535,590,764,765,768–773} - Няма доказателства, че честотата, продължителността или скоростта на NSVT влияе върху риска от BCC.^{765,774} - NSVT, възникващ по време на или непосредствено след тренировка, е много рядък, но може да бъде свързан с висок риск от BCC.⁷⁶⁸
Максимална дебелина на ЛК	- Тежестта и степента на ЛКХ, измерени с ТТЕ, са свързани с риска от BCC.^{81,535,592,593,763,765,770–772,775–780} - Няколко проучвания показват най-голям риск от BCC при пациенти с максимална дебелина на стената ≥ 30 mm; но има малко данни при пациенти с екстремна хипертрофия (≥ 35 mm).^{525,592,763,765,769,781–784}
Фамилна анамнеза за внезапна сърдечна смърт в млада възраст	- Въпреки че дефинициите варират,^{525,592,762,782} фамилната анамнеза за BCC обикновено се счита за клинично значима, когато един или повече роднини от първа степен са починали внезапно на възраст < 40 години с или без диагноза HCM, или когато BCC е настъпила при първа степен роднина на всяка възраст с установена диагноза HCM. - Фамилната анамнеза за BCC не изглежда независим рисков фактор за BCC при HCM в детска възраст.^{81,535} - Това може да се дължи на по-голямо разпространение на de novo варианти на HCM в детска възраст, включване на не-саркомерно заболяване и/или недостатъчно отчитане на фамилната анамнеза в педиатричните кохорти.
Синкоп	- Синкопът е често срещан при пациенти с HCM, но е труден за оценка, тъй като има множество причини.⁷⁸⁵ - Не-неврокардиогенен синкоп, за който няма обяснение след изследване, е свързан с повишен риск от BCC.^{81,525,535,584,590,755,761,768,769,781,786–788} - Епизодите в рамките на 6 месеца след оценката може да са по-предсказуеми за BCC.⁵⁸⁴
Левопредсърден диаметър	Няколко проучвания съобщават за положителна връзка между размера на LA и BCC.^{81,525,535,584,772,789} Няма данни за връзката между BCC и площта или обема на ЛП. Измерването на размера на LA също е важно при оценката на риска от ПМ (вж. Раздел 6.10.3).
Обструкция на ЛК изходен тракт	- Редица проучвания съобщават за значителна връзка между LVOTO и риска от BCC.^{86,525,590,762,768,790} Остават няколко въпроса без отговор, включително прогностичното значение на провокираната LVOTO и въздействието на лечението (медицинско или инвазивно) върху BCC. - При HCM в детска възраст има противоречиви данни за връзката между LVOTO и риска от BCC.^{81,535,772,777}

ПМ, предсърдно мъждене; b.p.m, удара в минута; ЕКГ, електрокардиограма; HCM, хипертрофична кардиомиопатия; ЛП, ляво предсърдие; ЛК, лява камера; ЛКХ, левокамерна хипертрофия; LVOTO, обструкция на изходния тракт на лявата камера; NSVT, непродължителна камерна тахикардия; BCC, внезапна сърдечна смърт; ТТЕ, трансторакална ехокардиограма.

7.1.5.1. Апикални аневризми на лявата камера

Апикалните аневризми на лявата камера се дефинират като тънкостенен дискинетилен или акинетилен сегмент в най-дисталната част на лявата камера и често са свързани със среднодухнен градиент. Разпространението им при неселектирани пациенти е несигурно, но те са докладвани при 3% от лицата в проспективния Регистър на хипертрофичната кардиомиопатия (РХКМП).¹²⁴ Първите описания на апикални аневризми на ЛК при HCM са подсказали връзка с продължителната мономорфна камерна тахикардия (SMVT)⁷³⁰ – сравнително рядко явление при HCM – и редица проучвания предполагат, че те са полезен маркер за риск от ВСС.^{580,728,736,737,791,792}

На базата на тези данни, аневризмите на ЛК бяха включени в неотдавнашните Препоръки за HCM на Американската кардиологична асоциация/Американския колеж по кардиология (АНА/ACC) 2020 г. като основен независим рисков фактор за ВСС и бяха възприети като разумна индикация за ICD.⁷⁹³ В преглед на тези препоръки беше направена оценка на данните от две публикувани проучвания и мета-анализ (вж. Допълнителни данни онлайн, Таблица S2). Всичките тези проучвания са ретроспективни и абсолютният брой събития е твърде малък, за да бъде направена оценка на независимата прогностична стойност на апикалните аневризми. В две малки серии описващи избрана подгрупа от пациенти с HCM със среднокамерна обструкция, не е имало увеличение на честотата на ВСС. В единствената серия, която предоставя подробен анализ на случаите с ВСС, болшинството са били с подходящи ICD интервенции за мономорфна VT, което подсказва сигнификантни противоречия при включването.⁷³⁷ И накрая, голяма част от индивидите с инциденти са имали други важни рискови маркери, включително предхождаща продължителна камерна аритмия. На базата на сегашните данни работната група препоръчва индивидуализираните решения за ICD да се основават на добре установени рискови фактори, а не само на наличието на апикална аневризма на ЛК.

7.1.5.2. Систолна дисфункция на лявата камера

Малък брой ретроспективни проучвания и два по-големи регистъра са изследвали връзката между прогнозата при пациенти с HCM и ЛК систолна дисфункция (най-често дефинирана от АКИФ <50%) (вижте Допълнителни данни онлайн, Таблица S3). Всички проучвания последователно показват повишена честота на инциденти с ВСС при пациенти с левокамерна систолна дисфункция (ЛКСД), варираща от 7 до 20% в сравнение с тази при пациенти с нормална ЛК систолна функция. Въпреки това, независимата и допълнителна стойност на ЛКСД в сравнение с настоящите инструменти за стратификация на риска не е изследвана. Има само един мултивариантен модел, който изследва независимата връзка на ЛКСД с риска от инциденти на ВСС, но изследваните ко-варианти са били ограничени (възраст, пол и време на проследяване).³¹⁵ Както при други наскоро предложени рискови маркери при HCM, работната група запазва препоръката си за първоначална оценка на риска от ВСС чрез използване на инструментите HCM-SCD Risk и HCM Risk-Kids и след това да се използва наличието на АКИФ <50% при съвместно вземане на решения за профилактично имплантиране на ICD, с пълно разкриване на липсата на солидни данни за въздействието му върху прогнозата.

7.1.5.3. Късно гадолинево усилване при сърдечно-магнитен резонанс

В Препоръки на ESC 2014 г. за диагностика и лечение на хипертрофична кардиомиопатия степента на LGE при CMR се счита за полезен метод за прогнозиране на сърдечно-съдовата смъртност, но по това време данните са преценени като недостатъчни, за да подкрепят използването на LGE при прогнозиране на риска от ВСС. Оттогава са публикувани повече проучвания (вижте Допълнителни данни онлайн, Таблица S1). Като цяло, данните показват, че LGE е често срещано явление и, когато е екстензивно (изразено като процент от ЛК маса), е

свързано с повишаване на риска от ВСС и други събития, особено при наличието на други маркери за тежест на заболяването, включително систолно ЛК нарушение. Мета-анализ на близо 3000 пациенти от няколко проучвания подсказва, че наличието на LGE е свързано с 2,32-кратно повишен риск от ВСС/абортирана ВСС/подходящи ICD шокове и 2,1-кратно увеличение на общата смъртност.⁷⁹⁴ Предполага се, че добавянето на LGE към настоящия алгоритъм за внезапна смърт АНА/ACC или рисковия модел на HCM-SCD подобряват стратификацията на пациентите, които са се считали иначе за нисък или среден риск.⁷⁹³

Както и през 2014 г продължават редица несигурности. Те включват неизбежните обръквачи фактори в ретроспективните проучвания характерни по принцип за високорисковите пациенти или пациенти, насочени специфично за септална миектомия. Остава и известен спор върху методите, използвани за количествено определяне на LGE с техниката при двустандартно отклонение; единственият, който е валидиран спрямо некропсията.⁶⁰⁵ Ретроспективните серии CMR също съобщават за относително високи нива на инцидентите, което предполага, че те не са представителни за широката болестен спектър. В HCMR, проспективно проучване с CMR на 2755 пациенти, LGE е налице при 50% от пациентите на базата на визуални критерии и при 60% на базата на >6 сигнала критерии за ВСС, но само 2% от пациентите са имали LGE >15% от ЛК маса.¹²⁴ В най-новия доклад от регистъра е имало 24 смъртни случая независимо от причината след средно проследяване от 33,5 ± 12,4 месеца (средно: 36 месеца за диапазон 1–64 месеца); не се съобщава за връзка с LGE.⁷⁹⁵ Има много ограничени данни за ролята на CMR над валидираните рискови алгоритми при прогнозиране на риска от ВСС при деца с HCM.^{796,797}

За баланс, работната група поддържа препоръката първо да се направи оценка на риска от ВСС с помощта на рисковите калкулатори за HCM-SCD. За пациенти, които са в категория нисък до среден риск, наличието на екстензивно LGE (≥15%) може да се използва при вземане на решения съвместно с пациентите за профилактично имплантиране на ICD, като се признава липсата на солидни данни за влиянието на количествено определения белег върху персонализираните оценки на риска, генерирани от рисковите калкулаторите HCM-SCD.

7.1.5.4. Абнормен отговор на кръвното налягане при натоварване

Приблизително една трета от възрастните с HCM имат абнормен отговор на систолното кръвно налягане към натоварване, който се характеризира с прогресивна хипотония или неуспех да се увеличи систолното кръвно налягане, причинено от спад в системното съдово съпротивление и нисък резервен сърдечен дебит.^{798,799} Докладвани са различни дефиниции за абнормен отговор на кръвното налягане при пациенти с HCM^{590,765,768,782} за целите на това ръководство, абнормният отговор на кръвното налягане се дефинира като невъзможност за повишаване на систолното налягане с най-малко 20 mmHg от покой до пиково натоварване или падане на пиковото налягане с >20 mm Hg.^{590,765,768,782,800}

Абнормният отговор на кръвното налягане при физическо натоварване може да е свързан с по-висок риск от ВСС при възрастни пациенти на възраст ≤40 години, но има ниска положителна прогностична точност, като прогностичната му значимост при пациенти на възраст >40 години е неизвестна, а новите данни са подсказали, че макар да е свързан с повишена обща смъртност дължаща се най-вече на сърдечна недостатъчност, той не е постоянно свързан с повишен риск от камерна аритмия или ВСС.^{800,801} Няма доказателства, които да предполагат, че абнормният отговор на кръвното налягане към натоварване е свързан с по-висок риск от ВСС при деца с HCM.⁸⁰² По тази причина работната група не препоръчва използването на абнормния отговор на кръвното налягане към физическо натоварване като показание за имплантация на ICD за първична превенция при пациенти с ниска или средно-рискова категория.

7.1.5.5. Саркомерни варианти

Малък брой проучвания са изследвали прогностичната стойност на саркомерните варианти на HCM. Въпреки първоначалните опити да се класифицират вариантите като "злокачествени" или "доброкачествени",⁸⁰³⁻⁸⁰⁷ няма проучвания, които да показват независима роля на специфичните саркомерни варианти за прогнозиране на риска от BCC. Вариантите, първоначално класифицирани като "злокачествени" или "доброкачествени", могат да имат много различна фенотипна експресия, дори и при членове на едно и също семейство,⁸⁰⁸⁻⁸¹⁰ а тъй като вариантите се срещат често в индивидуални семейства, оценката на техните прогностични последици е проблематична. По подобен начин, докато наличието на множество саркомерни варианти в индивида се предполага да е свързано с по-лоша прогноза,^{608,811-813} други кохорти не съобщават за тази връзка.^{807,814-816} Последните проучвания са оценили потенциалната прогностична роля на наличието на който и да е саркомерен вариант. Най-големият от тях, който включва 2763 пациенти, показва статистически значимо въздействие върху общата прогноза при тези със спрямо тези без саркомерен вариант, но не оценяват специфичната му връзка с BCC.²³⁸ По-малко проучване на 512 пробанда и 114 роднини, от които 327 са имали причиняващ болестта саркомерен вариант, подсказват, че наличието на патогенен вариант е независимо свързано със смъртност по всякава причина, сърдечно-съдова и сърдечна недостатъчност, както и BCC/предотвратена BCC (HR 2,88; 95% CI, 1,23–6,71).⁸¹⁷ Пациентите със саркомерен вариант са били по-млади и е било по-вероятно да имат NSVT, синкоп и LVOTO, а връзката със BCC е загубила статистическа значимост (HR 2,44; 95% CI, 0,99–6,01; P = 0,052) след ажустирание за ≥2 основни клинични рискови фактора. Ролята на саркомерните варианти като предиктор на BCC независимо от моделите за прогнозиране на риска от BCC (напр. HCM Risk-SCD и HCM Risk-Kids) остава да бъде доказана. На базата на наличните данни, работната група не препоръчва да се използва наличието на саркомерен(ни) вариант(и) при вземането на решения за имплантиране на ICD за първична профилактика при лица с нисък или междинен рисков скор за BCC.

7.1.5.6. Превенция на внезапната сърдечна смърт

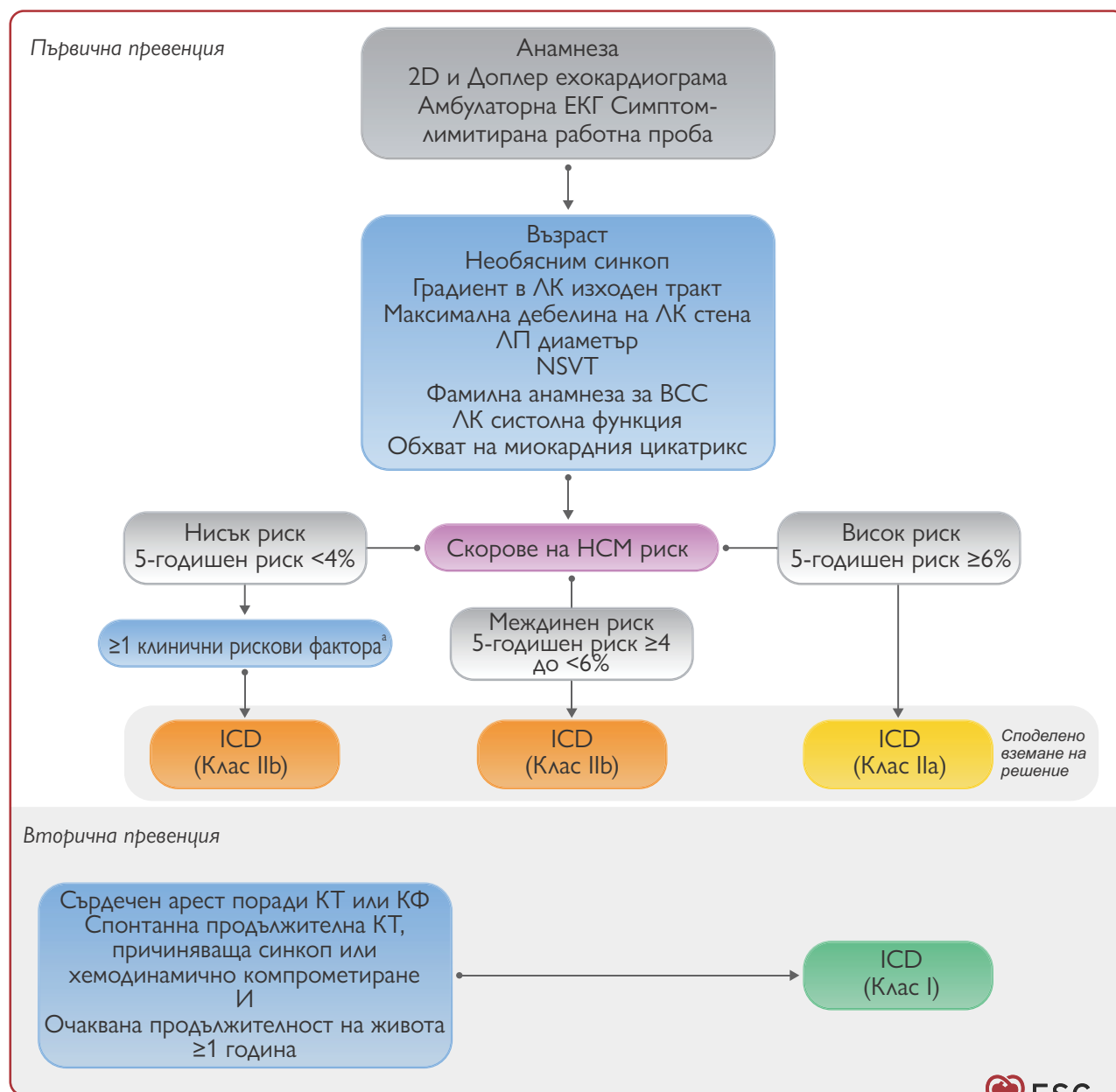
Няма рандомизирани, контролирани данни в подкрепа на използването на AADs за превенция на BCC при HCM. Амiodарон е бил свързан с по-ниска честота на BCC в едно малко обсервационно проучване на пациенти с непродължителна камерна тахикардия (NSVT) при Холтер мониториране, но обсервационни данни показват, че амiodаронът често не успява да предотврати BCC.^{818,819} Изглежда, че дизопирамидът няма значимо влияние върху риска от BCC.⁶³² Въпреки това, при пациенти с ICD, които продължават да имат симптоматични камерни аритмии, пароксизмално ПМ или повтарящи се шокове въпреки оптималното лечение и препрограмирането на устройството, се препоръчват бета-блокери и/или амiodарон.⁸²⁰ Няма рандомизирани проучвания или статистически валидирани проспективни прогнозни модели, които могат да се използват като ръководство за имплантиране на ICD при пациенти с ХКМП. Вместо това препоръките се основават на обсервационни, ретроспективни кохортни проучвания, които са установили връзката между клиничните характеристики и прогнозата. Препоръки на ESC 2014 г. за диагностика и лечение на хипертрофична кардиомиопатия препоръчват модел за прогнозиране на риска – HCM Risk-SCD (https://qxmd.com/calculate/calculator_303/hcm-risk-scd) – който предоставя индивидуализирани, количествени оценки на риска, използвайки усъвършенстван фенотипен подход.⁵²⁵ Този подход беше валидиран след това в независими кохорти и мета-анализ на наличните публикувани данни, свързани с Препоръки на ESC 2014 г. за диагностика и лечение на ефективността на хипертрофична кардиомиопатия, за профилактика на BCC показа, че обединените оценки съответстват на наблюдавания риск от BCC при пациенти, обозначени като високо или нискорискови.⁸²¹⁻⁸²⁴ Стратификацията на риска от BCC при децата се

основава традиционно на рискови фактори, екстраполирани от възрастни с HCM, но този подход не идентифицира децата, изложени на най-голям риск от BCC. През 2019 г. беше разработен първият валидиран педиатричен специфичен рисков модел на BCC (HCM Risk-Kids; <https://hcmriskkids.org/>), използващ подобен на HCM Risk-SCD подход.^{81 825} и оттогава е независимо външно валидиран.^{535,797,826} Подобен педиатричен модел за прогнозиране на риска (PRIMaCY Childhood HCM Sudden Cardiac Death Risk Prediction tool) е също разработен, като се използват подобни клинични параметри и е показал подобна докладвана точност на HCM Risk-Kids (<https://primacy.shinyapps.io/calculator/>).⁵³⁵

В тази актуализация работната група поддържа принципа на оценка на риска, използвайки валидирания инструмент HCM Risk-SCD като първа стъпка в превенцията на внезапна смърт при пациенти на възраст 16 или повече години и препоръчва използването на валидиран рисков скор (напр. HCM Risk-Kids tool) при деца и юноши <16 години. Това контрастира на Препоръките на АНА/ACC 2020 г. за диагностика и лечение на пациенти с хипертрофична кардиомиопатия,⁷⁹³ където инструментът се приема като допълнение към споделен процес за вземане на решение за поставяне на ICD при пациенти с клинични рискови маркери. Този подход на АНА/ACC отразява отчасти опасенията, че ослягането на този инструмент на риска не отчита индивидуалното възприятие на пациента и приемането на предварително определени прагове за медицинска намеса, както и на отпадането на маркерите за клиничен риск, като АК систолно увреждане в модела HCM Risk-SCD.

Работната група признава предизвикателствата, свързани с определянето на универсални прагове за приемлив риск, но смята, че разчитането на неколичествена оценка на риска не прави нищо за разрешаването на тази дилема. Вместо това, работната група препоръчва по-явно споделено вземане на решения на базата на данните от реалния свят, както и индивидуалните предпочитания, вярвания, обстоятелства и те трябва да бъдат споделени с пациентите. По същия начин трябва да се обсъдят конкурентни рискове, свързани със заболяването (сърдечна недостатъчност, инсулт) и с възрастта и съпътстващите заболявания, както и усложненията, свързани с устройството.^{726,827,828} Критично важно значение има, че работната група призовава за разработване на подобрени помощни средства за вземане на решения за пациентите, специфично насочени към получателите на грижи, както и по-традиционните инструменти помагачи за вземането на решения от практикуващите здравни грижи.

Фигура 16 обобщава препоръките за имплантиране на ICD за първична превенция при HCM във всяка рискова категория. Те вземат предвид не само абсолютния статистически риск, но и възрастта и общото здравословно състояние на пациента, социално-икономическите фактори и психологическото въздействие на терапията. Препоръките имат цел да бъдат достатъчно гъвкави, за да отчетат сценарии, които не са обхванати от моделите HCM Risk-SCD или HCM Risk-Kids. Тези модели не трябва да се използват при елитни спортисти или при лица с метаболитни/инфилтративни заболявания (напр. болест на Anderson–Fabry) и синдроми (напр. синдром на Noonan). Моделите не използват индуцирани от упражнения градиенти на изходящия тракт на АК и не са валидирани преди и след миектомия. Моделът HCM Risk-SCD е валидиран в едно проучване при възрастни след ASA,⁸²⁹ а скорошно проучване е подсказало, че тежката АКХ и остатъчната LVOTO са свързани с повишен риск от BCC след ASA, със скромна C-статистика от 0,68.⁸³⁰



Фигура 16 Диаграма за имплантиране на имплантируем кардиовертер дефибрилатор при пациенти с хипертрофична кардиомиопатия. 2D, двуизмерен; CMR, сърдечен магнитен резонанс; ЕКГ, електрокардиограма; HCM, хипертрофична кардиомиопатия; ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; LGE, късно гадолиниеве усилване; ЛК, лява камера; ЛКИФ, левокамерна изтласкваща фракция; NSVT, непродължителна камерна тахикардия; ВСС, внезапна сърдечна смърт; КФ, камерна фибриляция; КТ, камерна тахикардия.

^аКлинични рискови фактори: екстензивно LGE (>15%) при CMR; ЛКИФ <50%.

Препоръки Таблица 23 -Допълнителни препоръки за превенция на внезапната сърдечна смърт при пациенти с хипертрофична кардиомиопатия

Препоръки	Клас ^а	Ниво ^б
Вторична превенция		
Имплантиране на ICD се препоръчва при пациенти, които са преживели сърдечен арест поради VT или VF, или които имат спонтанна продължителна VT с хемодинамично компрометиране. ^{532,534,726,831,832}	I	B

Продължава

Първична превенция

Калкулаторът HCM Risk-SCD се препоръчва като метод за оценка на риска от внезапна смърт за 5 години при пациенти на възраст ≥16 години за първична превенция. ^{525,821–824}	I	B
Валидизирани педиатрични специфични модели за прогнозиране на риска (напр. HCM Risk-Kids) се препоръчват като метод за оценка на риска от внезапна смърт за 5 години при пациенти на възраст <16 години за първична превенция. ^{81,833}	I	B

Продължава

Препоръчва се 5-годишният риск от ВСС да бъде оценен при първата оценка и преоценен на интервали от 1-2 години или когато има промяна в клиничния статус. ⁵²⁵	I	B
Имплантирането на ICD трябва да се вземе предвид при пациенти с изчислен 5-годишен риск от внезапна смърт $\geq 6\%$, след подробна клинична оценка, която взема предвид: И (i) рискът от усложнения през целия живот; (ii) конкурентен риск за смърт от болестта и съпътстващите заболявания; (iii) въздействието на ICD върху начина на живот, социално-икономическия статус и психологическото здраве. ^{81,521,525,726,832,833}	IIa	B
При пациенти с АК апликални аневризми решенията за първична превенция с ICD на базата на оценка на риска чрез използване на HCM Risk-SCD или валидизиран педиатричен инструмент за прогнозиране на риска (напр. HCM Risk-Kids), като се взема предвид не само наличието на аневризма. ^{580,728,737,791,792}	IIa	B
Имплантирането на ICD може да се вземе предвид при отделни пациенти с изчислен 5-годишен риск от ВСС между $\geq 4\%$ и $< 6\%$ след подробна клинична оценка, която взема предвид доживотния риск от усложнения и въздействието на ICD върху начина на живот, социално-икономическия статус и психологическото здраве. ^{81,521,525,726,832,833}	IIb	B
За пациенти, които са в категория нисък риск ($< 4\%$ изчислен 5-годишен риск от ВСС), наличието на екстензивно LGE ($\geq 15\%$) в CMR може да се вземе предвид при съвместното вземане на решение с пациентите за профилактично имплантиране на ICD, отчитайки липсата на надеждни данни за въздействието на количественото определяне на цикатрикса върху персонализираните оценки на риска, генерирани от HCM Risk-SCD или с валидизиран педиатричен модел (напр. HCM Risk-Kids). ^{141,796,797,834–841}	IIb	B
За пациенти, които са в категория нисък риск ($< 4\%$ изчислен 5-годишен риск от ВСС), наличието на АКИФ $< 50\%$ може да се има предвид при съвместното вземане на решения с пациентите за профилактично имплантиране на ICD, като се признава липсата на солидни данни за въздействието на систолната дисфункция върху персонализираните рискове, генерирани от HCM Risk-SCD или валидизиран педиатричен модел (напр. HCM Risk-Kids). ^{89,315,841–844}	IIb	B

CMR, сърдечен магнитен резонанс; HCM, хипертрофична кардиомиопатия; ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; LGE, късно гадолиниеве усилване; лява камера, лява камера; АКИФ, левокамерна фракция на изтласкване; ВСС, внезапна сърдечна смърт; КФ, камерна фибрилация; КТ, камерна тахикардия.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

7.2. Дилатативна кардиомиопатия

7.2.1. Диагноза

7.2.1.1. Индексен случай

Дилатативната кардиомиопатия се дефинира от наличието на дилатация на АК и систолна дисфункция, които не се обясняват единствено с абнормни условия на натоварване или КАБ. Левокамерната дилатация се определя чрез крайни диастолни размери или обеми на АК > 2 z-скора над средните стойности на популацията, коригирани за размера на тялото, пола и/или възрастта. За възрастни това представлява АК краен диастолен диаметър > 58 mm при мъжете и > 52 при жените и индекс на АКТДО ≥ 75 mL/m² при мъжете и ≥ 62 mL/m² при жените, измерени с ЕЧНО.^{9,845,846} Глобалната систолна дисфункция на лявата камера се дефинира с АКИФ $< 50\%$.⁹

7.2.1.2. Родственици

Клиничните изследвания при родственици често разкриват леки недиагностични промени, които се припокриват с нормалните вариации или имитират промени, наблюдавани при други по-чести заболявания като хипертония и затлъстяване. В този контекст наличието на изолирана АК дилатация със запазена систолна функция или наличието на фамилен причинител е достатъчно за диагностициране на DCM при роднина. Допълнителни електрокардиографски или образни промени в контекста на фамилната анамнеза за DCM подсказват заболяване и изискват внимателно проследяване.^{9,75,817} При липса на убедителна генетична информация в семейството, DCM се счита за фамилна, ако: (i) един или повече роднини от първа или втора степен имат DCM; или (ii) когато иначе необяснима ВСС се е появила при роднина от първа линия във всяка възраст с доказана диагноза DCM.

7.2.1.3. Диагностичен процес

Ключовите елементи на диагностичния процес при всички пациенти с DCM са описани в Раздел 6 и включват клинична и фамилна анамнеза, лабораторни тестове, ЕКГ, Холтер мониторинг, сърдечна образна диагностика и генетично изследване. Ехокардиографията има централно значение за диагнозата, а CMR предоставя по-подробна морфологична и прогностична информация. Допълнителни лабораторни тестове, тестове с натоварване, ЕМВ, сърдечна КТ и сърдечна катетеризация трябва също да се вземат предвид, както е описано подробно в Раздел 6.

7.2.1.4. Ехокардиография

Подробна ТТЕ се препоръчва при всички пациенти с DCM, тъй като предоставя цялата необходима информация за глобалната и регионална АК анатомия, функция и хемодинамика, клапно сърдечно заболяване, дясна сърдечна функция, белодробно налягане, предсърдна геометрия и свързани характеристики.⁷¹ По-нови ехокардиографски техники (тъканен Доплер и Speckle tracking ехокардиография) могат да позволят ранно откриване на субклинична миокардна дисфункция в специфични ситуации (напр. генетични носители на DCM, реципиенти на известна кардиотоксична химиотерапия).^{71,74}

Могат да се вземат предвид контрастни вещества за по-добро очертаване на ендокарда, за по-добро изобразяване на наличие на хипертрабекулация или за изключване на вълтрекамерен тромб. Рядко е необходима трансезофагеална ехокардиография, освен когато има предсърдни тромби при пациенти с ПМ, или за оценка на клапната функция и провеждане на транскатетърна терапия при пациенти с придружаваща вторична митрална или трикуспидална регургитация.

7.2.1.5. Сърдечен магнитен резонанс

Сърдечният магнитен резонанс предоставя допълнителна информация за характеризиране на миокарда при пациенти с DCM, включително наличието на оток на миокарда, което може да подсказва миокардит или възпалителна причина, LGE за определяне на наличието и степента на фиброза, както и нейното разпространение, което може да позволи изключване на миокарден инфаркт и също така насочва към специфични етиологии (напр. субепикардно разпределение при следмиокардитни форми, под формата на кръпки при саркоидоза, екстензивно инферо-латерално при дистрофинопатии, септално интрамурално при носители на LMNA и пръстеновидно при носители на DSP и FLNC-truncating варианти) (вж. Раздел 7.3).^{71,847} Късното гадолиниево усилване и разпространение имат прогностична стойност за аритмия, както и за тежестта на сърдечната недостатъчност.^{137,848} Специфичните T2* последователности описват отлагането на желязо в миокарда, което е полезно за диагностициране на хемохроматозата.⁷¹

7.2.1.6. Нуклеарна медицина

Има ограничена роля DCM. Измереното усвояване на 18F-флуордезоксиглюкоза (18F-FDG) с помощта на ПЕТ, с фокални или фокални върху дифузни модели на усвояване на FDG, особено ако има съпътстващо анормално усвояване на 18F-FDG-PET в екстракардиални тъкани, може да бъде полезно при съмнение за сърдечна саркоидоза.⁸⁴⁹

7.2.2. Генетично изследване и семеен скрининг

Етиологията на DCM е силно хетерогенна и включва наследствени (генетични/фамилни) и придобити причини.^{9,545,850,851} Преките причини за DCM включват патогенни генни варианти, токсини, автоимунитет, инфекции, болести на отлагането и тахикардии. Моногенните генни варианти, причиняващи DCM, са силно хетерогенни, включващи много гени и различни пътища. Нещо повече, само 30–40% от случаите на DCM се дължат на патогенни редки варианти, със значителен принос на полигенни/често срещани варианти в тази популация. Нещо повече, модификаторите на заболяването могат да играят роля в акселерацията на фенотипната изява на DCM.^{79,850} Това включва състояния, които могат да влошат или да предизвикат DCM, включително епигенетични фактори и придобити модификатори, като бременност, хипертония, прекомерна употреба на алкохол и други токсини.^{42–44} Важно е да се вземе предвид взаимодействието между генетични и придобити причини по време на диагностичния процес. Идентификацията на придобита причина не изключва генен вариант като основен причинител, а последният може да изисква допълнителна придобита причина и/или модификатор на заболяването, за своето появяване. При гени, които могат да причинят DCM има такива, които със сигурност а свързани с класическата DCM¹⁸⁹, както и други, класически свързани с ARVC, но които много често могат да се представят с АК дилатация и доминираща АК дисфункция. Нещо повече, гени описани в контекста на хипертрабекулация/LVNC (напр. NKX2.5 и PRDM16) или които могат да причинят DCM със или без засягане на скелета (като DMD или EMD) трябва също да се считат за свързани с DCM гени и да се изследват, особено ако фенотипът е конкордантен. Най-често срещаните генетични и придобити причини за DCM са показани в Таблица 10 и Таблица 20. Подробни списъци на причините за DCM са публикувани преди това.^{9,852}

Таблица 20 Негенетични причини за дилатативна кардиомиопатия

Инфекции (след миокардит)	
Вирусни (ентеровируси, аденовируси, еховируси, херпесни вируси, парвовирус B19, HIV, SARS-CoV-2 и т.н.)	
Бактериална (Лаймска болест)	
Микобактериални	
Гъбични	
Паразитни (болест на Chagas)	
Токсичност и претоварване	
Алкохол (етанол)	
Кокаин, амфетамини, екстази	
Кобалт	
Анаболни/андрогенни стероиди	
Хемохроматоза и други причини за претоварване с желязо	
Ендокринологични	
Хипо- и хипертиреоидизъм	
Болест на Cushing/Addison	
Феохромоцитом	
Акромегалия	
Захарен диабет	
Хранителен дефицит	
Дефицит на селений	
Дефицит на тиамин (Бери-Бери)	
Дефицит на цинк и мед	
Дефицит на карнитин	
Електролитни нарушения	
Хипокалциемия	
Хипофосфатемия	
Перипартум	
Автоимунни болести	
Гигантоклетъчен миокардит	
Възпалителни (доказани с биопсия, неинфекциозен миокардит)	
Еозинофилна грануломатоза с полиангиит	
Системен лупус еритематозус	
Саркоидоза	
Ревматоиден артрит	
Цьолиакия	
Първична билиарна цироза	
Миастения гравис	
Пемфигус пемфигоид	
Болест на Crohn	
Улцеративен колит	
Полимиозит/дерматомиозит	
Реактивен артрит	
Лекарства	
Антинеоплатични лекарства	Антрациклини; антиметаболитни; алкилиращи средства; таксол; хипометилиращ агент; моноклонални антитела; тирозин-киназни инхибитори; имуномодулиращи средства
Психиатрични лекарства	клозапин, оланзапин; хлорпромазин, рисперидон, литий; метилфенидат; трициклически антидепресанти
Други лекарства	Изцяло транс-ретиноева киселина; антиретровирусни средства; фенотиазини

HIV, човешки имунодефицитен вирус; SARS-CoV-2, тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

7.2.2.1. Генетично тестване

Каузални генни варианти се срещат в до 40% от пациентите с DCM в сегашните кохорти,^{185,186,853,854} и между 10 и 15% при индуцирана от химиотерапия, алкохолна или перипартална DCM.^{42,44} Въпреки че разпространението на генетичните варианти е по-високо при фамилната DCM, каузални генетични варианти се идентифицират в над 20% от нефамилните случаи на DCM.^{185,854,855} Откриването на каузален генен вариант при пациент с DCM позволява по-добро прогнозиране на изхода и прогресията на заболяването, може да допринесе за индикациите за имплантиране на устройство, информира генетично консултиране и позволява фамилен скрининг за роднини. Нещо повече, генетичното тестване при DCM има дългосрочни последици по отношение на ефективността на разходите чрез идентифициране на рискови членове на семейството с положителни генотипове и по този начин намалява броя на членовете на семейството, изискващи серийно клинично проследяване.²²⁹ Следователно генетичното изследване може да има полза при всички пациенти с DCM, включително деца,^{856,857} както и тези с алкохол/химиотерапия индуцирана и перипартална DCM. Когато ресурсите са ограничени, скоростите предназначени да идентифицират пациенти с DCM с висока вероятност за положителен генотип (напр. Мадридски DCM генотипен скор [<https://madridDCMscore.com>]) могат да се считат за приоритетни при генетичното тестване.⁸⁵⁸ Трябва да се отбележи, че възрастта не е ограничаващ фактор, когато се решава кои пациенти с DCM трябва да бъдат подложени на генетично изследване.^{185,858,859}

Препоръките за клиничен скрининг, генетично консултиране и тестване са описани в Раздели 6.8.3 и 6.11. По-подробна оценка на проводните дефекти или аритмията, които могат да се извият рано при определени генетични подтипове DCM, трябва да се вземе предвид в контекста на определени генни варианти (напр. LMNA, EMD, DES). Сърдечен ЯМР трябва да се има предвид и при роднини с нормална сърдечна функция, които са носители на причинни генетични варианти, свързани с повишен риск от ВСС (напр. FLNC, DES, DSP, PLN, LMNA, TMEM43, RMB20). Ако няма допълнителни членове на семейството, различни от пробанда с ДКМП, периодичната оценка на роднини от първа степен трябва да следва същите интервали според възрастта (вж. Раздел 6.11), но приключване на периодичното наблюдение в семейства, в които не е имало генетичен вариант, може да се има предвид при роднини от първа линия на възраст ≥ 50 години с нормална ЕКГ и нормални сърдечни образни тестове.

7.2.3. Оценка на симптомите

Пациентите с DCM често развиват симптоми на сърдечна недостатъчност, въпреки че това може да се случи много години след появата на ЕКГ или ехокардиографски аномалии. Оценката на симптомите при пациенти с кардиомиопатии е описана в Раздел 6.10.1.

7.2.4. Лечение

Клиничният подход при сърдечна недостатъчност и други прояви на DCM е описан в Препоръки на ESC 2021 г. за диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност, Препоръки на ESC 2020 г. за диагностика и лечение на предсърдно мъждене и Препоръки на ESC 2021 г. за сърдечна стимулация и сърдечна ре-синхронизираща терапия.^{69,336,724} В тези препоръки препоръките обикновено са независими от етиологията на сърдечната недостатъчност, ПМ и други клинични прояви. Като такива, въпреки че обобщават големи и стабилни съвкупности от данни и проучвания, препоръките за лечение трябва да се разглеждат като общи, а не специфични за различните форми на генетична DCM. Въпреки това, тъй като големи кохорти от генетични DCM с еднакви генетични характеристики са сравнително редки, РКИ с достатъчна статистическа мощност при кардиомиопатии са оскъдни. По тази причина работната група препоръчва прилагането на Препоръки на ESC 2021 г. за диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност, които

съдържат препоръки за лечение на пациенти с признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност, за контролиране на симптомите при пациенти с DCM.⁶⁹ Препоръките за лечение на безсимптомна ЛК дисфункция или дилатация са оскъдни, което представлява предизвикателство за генетичната DCM, където значителна част от пациентите са млади без или с леки симптоми и където безсимптомните пациенти се откриват често чрез каскаден скрининг. Препоръките за фармакологично лечение на симптомите на сърдечна недостатъчност при пациенти с кардиомиопатии са описани в Раздел 6.10.2.

7.2.5. Превенция на внезапната сърдечна смърт при дилатативна кардиомиопатия

Прогнозирането на ВСС е предизвикателен аспект на клиничните грижи при пациенти с DCM. Имплантируемите кардиовертер дефибрилатори са ефективни за лечение на потенциално смъртоносни камерни аритмии и предотвратяване на ВСС, но са свързани също така с усложнения, особено при млади пациенти, които ще изискват няколко имплантации през целия си живот (вж. Раздел 6.10.5).

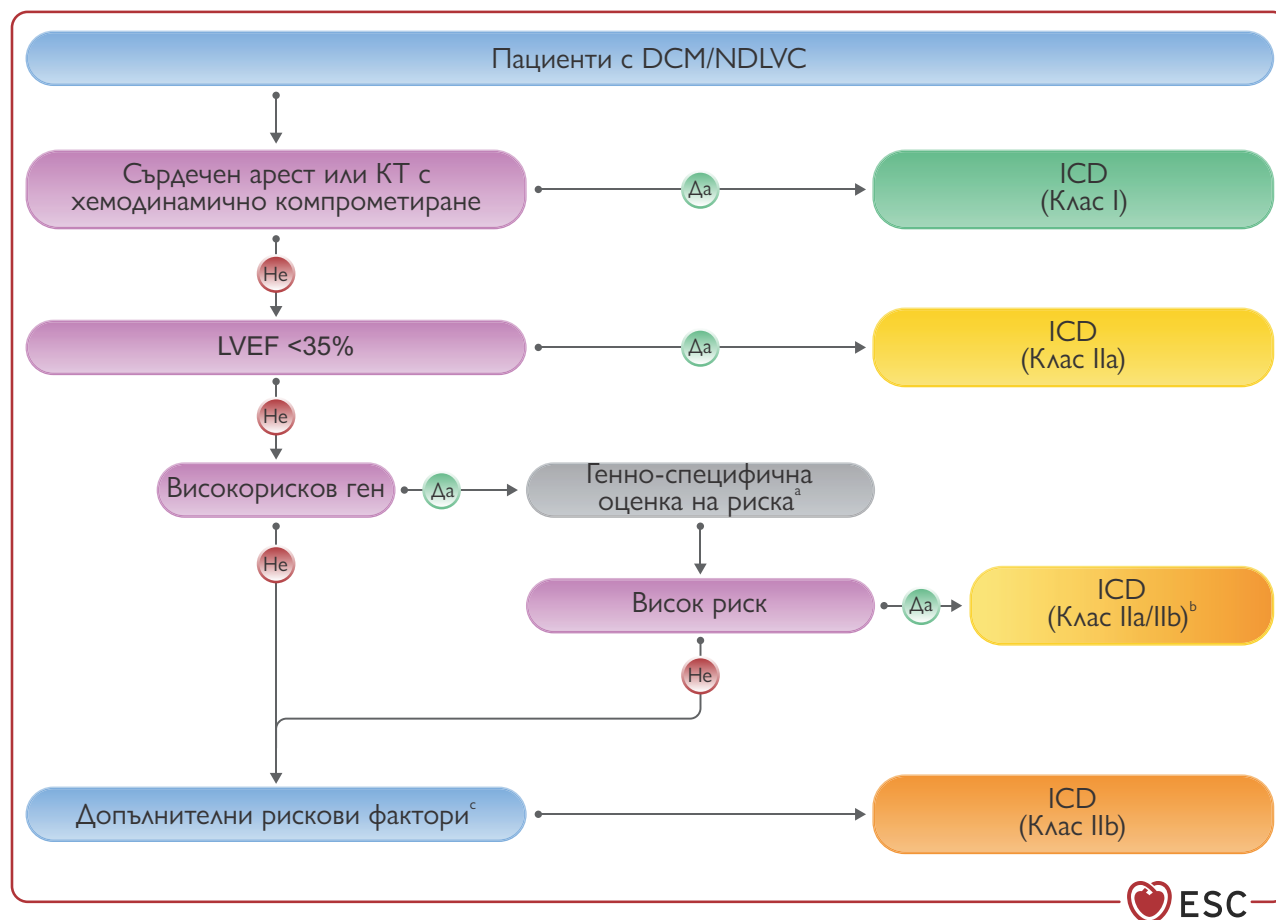
7.2.5.1. Вторична превенция на внезапната сърдечна смърт

Имплантируемите кардиовертер дефибрилатори намаляват смъртността при преживели сърдечен арест и при пациенти, които са имали продължителни симптомни камерни аритмии с хемодинамична компрометация.⁵³¹ ICD се препоръчва при такива пациенти, когато целта е увеличаване на преживяемостта; решението за имплантиране трябва да вземе предвид гледната точка на пациента и неговото QoL, както и липсата на други заболявания, за които е вероятно да причинят смърт в рамките на следващата година.

7.2.5.2. Първична превенция на внезапната сърдечна смърт

Наличните РКИ, изследващи полезността на ICDs за предотвратяване на ВСС и подобряване на преживяемостта, са включили само пациенти с АКИФ $\leq 35\%$ при противоречиви резултати. Докато едно проучване, включващо пациенти с исхемична и неисхемична симптомна сърдечна недостатъчност, е показало намаляване на смъртността,⁸⁶⁰ проучвания, които са включвали само пациенти без КАБ, не са подобрили значително общия риск от смъртност, независимо от факта че е имало абсолютно намаление на ВСС с ICDs, а анализът на подгрупите е подсказал, че има полза при преживяемостта на пациенти ≤ 70 години.^{861,862} Независимо от това, в скорошен мета-анализ на проучвания, които са изследвали ефекта на ICDs при ДКМП, е наблюдавана полза за преживяемостта, въпреки че ефектът е скромен в сравнение с АКИФ $\leq 35\%$ при пациенти с КАБ.⁸⁶³

Въпреки че АКИФ $\leq 35\%$ се съобщава като независим рисков маркер за смърт по всякаква причина и сърдечна смърт при ДКМП, той също така показва само скромна способност за идентифициране на пациенти с DCM с по-висок риск от ВСС, което предполага, че трябва да се вземат под внимание допълнителни фактори, когато се взема решение за имплантиране на ICD при заболяване със значителна етиологична хетерогенност. Скорошни проучвания на хода на болестта подсказват, че фенотипът играе роля в риска за ВСС, като пациентите, носители на болестотворни варианти в PLN, DSP, LMNA, FLNC, TMEM43 и RBM20, имат значително по-висок процент големи аритмогенни събития в сравнение с други причини за DCM, независимо от АКИФ.^{440,542,864–870} Скорошно ретроспективно проучване на 1161 лица с DCM показва, че пациенти с DCM и P/LP DCM-причиняващи генетични варианти, имат по-лоша клинична еволюция и по-висок процент големи аритмогенни събития, отколкото генотип-отрицателни пациенти с DCM и особено при пациенти с DCM и АКИФ $\leq 35\%$.¹⁸⁵ В проучването е наблюдаван и по-висок риск от сериозни аритмогенни събития при пациенти с DCM засегнати от варианти, причиняващи DCM при някои генотипове, независимо от АКИФ. Гените, свързани с по-висок риск от аритмия, са включвали гени, кодиращи нуклеарна обвивка (LMNA, EMD,



Фигура 17 Имплантиране на имплантируеми кардиовертерни дефибрилатори при пациенти с дилатативна кардиомиопатия или недилатативна левокамерна кардиомиопатия. СМР, сърдечен магнитен резонанс; DCM, дилатативна кардиомиопатия; ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; LGE, късно гадолиниеве усилване; АКИФ, левокамерна изтласкваща фракция; NDLVK, неразширена левокамерна кардиомиопатия; KE, камерни екстрасистол; КТ, камерна тахикардия.

^aВж. Таблица 21.

^bСилата на препоръката зависи от гена и контекста.

^cДопълнителните рискови фактори включват синкоп, наличие на LGE в СМР.

TMEM43), дезмозоми (DSP, DSG2, DSC2, PKP2) и някои цитоскелетни протеини.¹⁸⁵ Взеи заедно, тези данни подсказват, че пациентите с DCM, които носят варианти, причиняващи ДКМП във високорискови гени (LMNA, EMD, TMEM43, DSP, RBM20, PLN, FLNC-терминиращи варианти), трябва да се считат за пациенти с високорисков генетичен фон за ВСС и трябва да се вземе предвид имплантация на ICD за първична превенция при прагове на АКИФ по-високи от 35%, особено при наличие на допълнителни рискови фактори (напр. NSVT, повишени камерни ектопични съкращения, мъжки пол, значителна LGE, специфичен генен вариант). За някои високорискови генотипове (напр. LMNA [<https://lmna-risk-vta.fr>]⁵⁴¹), или, в случай на варианта PLN p.Arg14del, са разработени специфични за варианта рискови [https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny]⁵⁴¹), които отчитат характеристиките на генотипа и допълнителни фенотипни характеристики. Когато такива резултати са налични, те трябва да се използват за насочена имплантация на ICD за първична профилактика (Фигура 17). Както беше обсъдено в Раздел 7.1.5, работната група признава предизвикателствата, свързани с определянето на универсални прагове за приемливия риск при

различни фенотипове кардиомиопатия, но е на мнение, че подобен на този подход, възприет при рисковата стратификация за HCM, е разумен. Въпреки че Препоръки на ESC от 2022 г. за лечение на пациенти с камерни аритмии и превенция на внезапна сърдечна смърт предполагат по-висок праг от 10% риск за 5 години за избор на имплантация на ICD за първична профилактика при пациенти с DCM и варианти на LMNA3, тази работна група препоръчва споделено вземане на решения на базата на данни от реалния свят, както и индивидуализирани предпочитания, възравания, обстоятелства и ценности. Пропуските в доказателствата трябва да бъдат споделени с пациентите и трябва да се обсъдят конкуриращи свързани със заболяването рискове, (сърдечна недостатъчност, инсулт), както и с възрастта и коморбидностите, както и усложненията, свързани с устройството. В подкрепа на това, скорошно проучване, валидиращо VTA калкулатора за риск от LMNA, надценява риска от аритмия, когато използва като праг $\geq 7\%$ прогнозиран 5-годишен риск (специфичност 26%, C-статистика 0,85), въпреки високата чувствителност.⁸⁷¹

Важно е също така, че има данни, които подсказват, че други генотипове (напр. терминиращи варианти на TTN) са свързани с възстановяване на ЛКИФ по стандартните критерии за сърдечна недостатъчност от Препоръки на ESC 2021 г. за диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност.^{185,867,872} При пациенти без високорисков генотип и ЛКИФ >35%, наличието и степента на цикатризация на миокарда, определена чрез LGE върху CMR изображения, могат да бъдат полезни при стратификация на риска при пациенти с DCM.^{873,874} Късно гадолиниевото усилване се наблюдава при 25–35% от пациенти с DCM, а неговото наличие е мощен рисков маркер за смъртност по всякаква причина и камерни аритмии в ретроспективни, както

Препоръки Таблица 24 – Препоръки за имплантируем кардиовертер дефибрилатор при пациенти с дилатативна кардиомиопатия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Вторична превенция		
ICD се препоръчва за намаляване на риска от внезапна смърт и смъртност по всякаква причина при пациенти с DCM, които са преживели сърдечен арест или са се възстановили от камерна аритмия, причиняваща хемодинамична нестабилност. ^{530,531,884}	I	B
Първична превенция		
Трябва да се вземе предвид ICD за намаляване на риска от внезапна смърт и смъртност по всякаква причина при пациенти с DCM, симптомна сърдечна недостатъчност и ЛКИФ ≤35% въпреки >3 месеца OMT. ^{861,885} нестабилност.	Ia	A
При оценката на риска от ВСС при ДКМП трябва да се вземе предвид генотипът на пациента. ^{185,186,869,886}	Ia	B
ICD трябва да се вземе предвид при пациенти с DCM с генотип, свързан с висок риск от ВСС и ЛКИФ >35% при наличие на допълнителни рискови фактори (вж. Таблица 21). ^{541,542,867,869,873,878,881,886}	Ia	C
ICD може да се вземе предвид при избрани пациенти с DCM с генотип, който е свързан с висок риск от ВСС и ЛКИФ >35% без допълнителни рискови фактори (вж. Таблица 21). ^{869,873,881,886}	Ib	C
ICD може да се вземе предвид при пациенти с DCM без генотип, който е свързан с висок риск от ВСС и с ЛКИФ >35% при наличие на допълнителни рискови фактори. ^{с.138,873,874}	Ib	C

CMR, сърдечен магнитен резонанс; DCM, дилатативна кардиомиопатия; ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; LGE, късно гадолиниевото усилване; ЛКИФ, левокамерна фракция на изтласкване; OMT, оптимална медицинска терапия; ВСС, внезапна сърдечна смърт.

^a Препоръчителен клас.

^b Доказателствено ниво.

^c Допълнителните рискови фактори включват синкоп, наличие на LGE при CMR.

и в проспективни проучвания. Скорошно проспективно проучване на 1020 пациенти с DCM със среден срок на проследяване 5,2 години показва, че миокардният цикатрикс е имал сила и нарастваща прогностична стойност за предсказване на ВСС, докато ЛКИФ ≤35% не е свързан с ВСС.¹³⁸ В друго проучване е разработен калкулатор на риска, който наред с други включва наличието на LGE върху CMR изображения⁵⁴⁰ въпреки че това все още не е външно валидирано. Има най-малко две текущи изпитвания на ICD терапия според наличието на цикатрикс в CMR изображения, включително пациенти с DCM (NCT04558723 и NCT03993730), но становището на работната група е, че съществуващото ниво на доказателства може да ръководи употребата на LGE за насочване на имплантирането на

Таблица 21 Високорискови генотипове и свързаните с тях предиктори за внезапна сърдечна смърт

Ген	Годишна честота на ВСС	Предиктори на ВСС
LMNA ^{185,186,438,541,865,878,879}	5–10%	Изчисляване на 5-годишен риск от животозастрашаваща аритмия, използвайки чрез използване на рисковия скор за LMNA (https://lmna-risk-vta.fr)
FLNC терминиращи варианти ^{866,867,880}	5–10%	LGE при CMR ЛК < 45%
TMEM43 ^{868,881}	5–10%	Мъжки пол Женски пол и някое от следните: ЛКИФ <45%, NSVT, LGE при CMR, >200 KE при 24h Холтер ЕКГ
PLN ^{542,882,883}	3–5%	Прогнозиране на 5-годишния риск от животозастрашаваща аритмия, чрез използване на PLN рисков скор (ЛКИФ < 45% LGE при CMR NSVT https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny)
DSP ^{185,186}	3–5%	LGE on CMR ЛКИФ < 45%
RBM20 ⁸⁶⁹	3–5%	LGE on CMR ЛКИФ < 45%

CMR, сърдечен магнитен резонанс; DSP, десмоплакин; ЕКГ, електрокардиограма; FLNC, филамин C; LGE, късно гадолиниевото усилване; LMNA, ламин A/C; ЛКИФ, левокамерна изтласкваща фракция; NSVT, непродължителна камерна тахикардия; PLN, фосфоламбан; RBM, РНК свързващ протеин; ВСС, внезапна сърдечна смърт; KE, камерни екстрасистол.

ICD в подгрупи пациенти с DCM (Фигура 17). Допълнителни рискови фактори, като синкоп или наличие на NSVT и натоварване (висока честота) с камерна ектопия (КЕ), също могат да помогнат за насочване към имплантирането на ICD. Понастоящем няма данни, в подкрепа на конкретен праг за натоварване с КЕ, което ще зависи от подлежащия генотип и други клинични фактори.^{542,867,872} При пациенти с необясним синкоп, програмираната електрическа стимулация (PES) може да предостави допълнителна информация за основната причина.⁸⁷⁵ Няма категорични данни подкрепящи рутинна употреба на PES за стратификация на риска като първична превенция при пациенти с DCM, но това може да бъде от полза при пациенти с DCM и миотонична дистрофия при независимата индикация за електрофизиологично изследване с цел оценяване на проводните нарушения,⁸⁷⁶ въпреки че клиничната стойност на този подход не е сигурно демонстрирана.⁸⁷⁷

7.3. Недилатативна левокамерна кардиомиопатия

7.3.1. Диагноза

7.3.1.1. Индексен случай

Фенотипът на недилатативната ЛК кардиомиопатия се определя от наличието на неисхемичен ЛК цикатрикс или мастно заместване при липса на ЛК дилатация, със или без глобални или регионални аномалии на движение на стената, или изолирана глобална ЛК хипокинезия без цикатризация (преценена по наличието на LGE при CMR), което не се обяснява единствено с необичайни условия на натоварване (хипертония, клапна заболяване) или КАБ. Глобалната ЛК систолна дисфункция се определя от абнормна ЛКИФ (т.е. <50%).⁹

7.3.1.2. Роднини

Клиничното тестване при роднини може да разкрие недиагностични промени. В този контекст, наличието на АК глобална систолна или регионална дисфункция или допълнителни електрокардиографски аномалии (напр. реполяризационни аномалии, нисък QRS волтаж, чести камерни екстрасистоли [>500 за 24 h] или NSVT) при роднина от първа линия на дадено лице с NDLVC (или роднина от първа степен с доказана при аутопсия NDLVC) е силно насочващ към NDLVC и изисква внимателно проследяване.

При липса на окончателна генетична информация в семейството, NDLVC трябва да се счита за фамилна, ако един или повече роднини от първа или втора степен имат NDLVC, или когато BCC е настъпила при роднина от първа степен на всяка възраст с установена диагноза NDLVC. Фамилна болест също трябва да се подозира, ако роднина от първа степен има внезапна смърт на възраст <50 години и аутопсионните находки подсказват фенотип за NDLVC.

7.3.1.3. Диагностичен процес

Ключовите елементи на диагностичния процес при всички пациенти с NDLVC са описани в Раздел 6 и включват клинична история, лабораторни тестове, Холтер мониторинг и сърдечно изобразяване и генетично тестване. Ехокардиографията и CMR имат централна роля в диагностиката. Могат да се обмислят и допълнителни лабораторни тестове, тестове с натоварване, EMB и сърдечна катетеризация (вижте Раздел 6).

Препоръки Таблица 25 – Препоръки за мониториране на електрокардиограмата в покой и на амбулаторната електрокардиограма при пациенти с недилатативна левокамерна кардиомиопатия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се ежегодно амбулаторно ЕКГ мониториране при пациенти с NDLVC или когато има промяна в клиничния статус, за подпомагане на лечението и стратификацията на риска.	I	C

ЕКГ, електрокардиограма; NDLVC, недилатативна левокамерна кардиомиопатия.

^a Препоръчителен клас.

^b Доказателствено ниво.

7.3.1.4. Електрокардиографски характеристики

Препоръките за ЕКГ тестване в покой и амбулаторно са описани в Раздел 6.5 и имат важно значение при пациенти с NDLVC, тъй като специфичните признаци могат да показват основната генетична причина. Удълженият PR интервал или AV блок са чести при невромускулни причини за NDLVC и при саркоидоза. Ламинопатите се характеризират с удължен PR интервал, ПМ и камерни ектопии (КЕ) и често показват нисък волтаж в прекордиалните отвеждания.⁸⁸⁷ Деполяризационните аномалии като нисък QRS волтаж са също често срещана находка при NDLVC, причинена от DSP и PLN варианти.⁵⁴² Амбулаторното ЕКГ мониториране е полезно при пациенти с NDLVC за разкриване на надкамерни и камерни аритмии или брадикардии, дължащи се на блок на AV проводимостта, и се препоръчва поне веднъж годишно или когато има промяна в клиничния статус. При някои пациенти с NDLVC с висок риск от развитие на проводни заболявания и/или аритмии (включително ламинопатии, невромускулни заболявания, PLN и FLNC-терминиращи варианти), може да се вземе предвид по-често Холтер мониториране.

7.3.1.5. Ехокардиография

Препоръчва се подробна TTE при всички пациенти с NDLVC, тъй като осигурява цялата необходима информация за глобалната и регионална анатомия, функция и хемодинамика на АК; клапно сърдечно заболяване; функция на дясното сърце; белодробно налягане; предсърдна геометрия; и други характеристики.^{71,73} Усъвършенстваните ехокардиографски техники (включително

изобразяване на деформацията с помощта на тъканен Доплер и спекъл-проследяване) могат да позволят ранно откриване на субклинична миокардна дисфункция в специфични ситуации (напр. генетични носители на NDLVC).^{71,74}

7.3.1.6. Сърдечен магнитен резонанс

Сърдечният магнитен резонанс с LGE е най-важният образен метод при NDLVC, тъй като осигурява потвърждение за наличието на неисхемична миокардна фиброза, която е от съществено значение за диагнозата. Сърдечният магнитен резонанс също може да бъде полезен за откриване на наличието на миокарден едем, което може да подсказва възпалителна или миокардитна етиология, както и да опише степента и модела на разпространение на фиброзата. Това може да предостави ключ към подлежащата етиология (напр. субепикардно разпространение при следмиокардитни форми, кръпки при саркоидозата, обширно инферолатерално при дистрофинопатии, септално интрамурално при носителство на LMNA и пръстеновидно при носители на DSP и FLNC)⁷¹ и може да има допълнителна прогностична стойност за аритмията, както и за тежестта на сърдечната недостатъчност.^{137,848}

7.3.1.7. Нуклеарна медицина

Ролята на радионуклидното изобразяване при NDLVC е ограничена. Измерването на поглъщане на 18F-FDG чрез използване на PET, с фокални или фокално-дифузни модели на поглъщане на FDG, особено при съпътстващо патологично поглъщане на 18F-FDG-PET в екстракардиални тъкани, може да бъде полезно при съмнение за сърдечна саркоидоза.⁸⁴⁹ Изолирано сърдечно поглъщане е описано и при пациенти с NDLVC, причинена от варианти на DSP.⁸⁸⁸

7.3.1.8. Ендомиокардна биопсия

Ендомиокардната биопсия (EMB) с имунохистохимично количествено определяне на възпалителни клетки остава златен стандарт на изследването идентифициращо сърдечно възпаление. То може да потвърди диагнозата автоимунно заболяване при пациенти с необяснима сърдечна недостатъчност и съмнение за гигантоклетъчен миокардит, еозинофилен миокардит, васкулит и саркоидоза. В опитни центрове, EMB, управляван от електро-анатомично картографиране на напрежението, може да подобри резултатите от диагностиката на NDLVC.⁸⁸⁹ Рисковете и ползите от EMB трябва да бъдат оценени, а тази процедура трябва да бъде запазена за специфични ситуации, при които нейните резултати могат да повлияят диагнозата или лечението (вж. Раздел 6.7.5).

7.3.2. Генетично тестване

Гените, които са най-често замесени в NDLVC са DSP, FLNC (терминиращи варианти), DES, LMNA или PLN, но има значително припокриване с генетичния фон, както на ДКМП, така и на ARVC (Таблица 10). По-специално десмоплакиновите варианти (DSP) причиняват уникална форма на кардиомиопатия с високо разпространение на АК фиброза и епизодите на миокардно възпаление.⁸⁶⁴

Идентификацията на генен вариант P/LP при пациент с NDLVC позволява по-добро прогнозиране на изхода и прогресията на заболяването, може да допринесе за индикациите за имплантиране на устройство, информира генетичното консултиране и позволява фамилен скрининг на роднини (вижте Раздел 6.8.3). Поради това се препоръчва генетично изследване при всички пациенти с NDLVC.

Препоръките за клиничен скрининг, генетично консултиране и тестване са описани в Раздели 6.8.3 и 6.11. Оценката за проводни нарушения и на предсърдни и камерни аритмии е от особено значение при пациенти с NDLVC, тъй като това често може да са ранни фенотипни характеристики. Има много малко данни за естествената история на носителите на фенотип-отрицателни варианти или за клиничния резултат от фамилния каскаден скрининг при NDLVC, но проучванията предполагат свързано с възрастта увеличение на пенетрантността.⁹ Следователно се препоръчва дългосрочно проследяване при роднини от първа линия.

7.3.3. Оценка на симптомите

Повечето пациенти с NDLCV са безсимптомни, но някои развиват симптоми, свързани с аритмия или проводна болест (напр. синкоп, сърцебиене) или диастолна сърдечна недостатъчност (напр. диспнея). Продължителна камерна аритмия, сърдечен арест или BCC може да бъде първоначална изява при част от пациентите. Оценката на симптомите при пациенти с кардиомиопатии е описана в Раздел 6.10.1.

7.3.4. Лечение

Клиничното лечение на сърдечната недостатъчност и други прояви на NDLCV (предсърдна тахикардия, болест на проводимостта) е описано в Препоръки на ESC 2021 г. за диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност, Препоръки на ESC 2020 г. за диагностика и лечение на предсърдно мъждене, Препоръки на ESC 2021 г. за кардиостимулация и сърдечна ре-синхронизираща терапия и Препоръки на ESC 2022 г. за лечение на пациенти с камерни аритмии и превенция на внезапната сърдечна смърт,^{69,299,336,724} и са обсъдени в Раздел 6.10.2.

7.3.5. Превенция на внезапната сърдечна смърт при недилатативна левокамерна кардиомиопатия

Прогнозирането и превенцията на BCC е крайъгълният камък на клиничните грижи при пациенти с NDLCV.

7.3.5.1. Вторична превенция на внезапна сърдечна смърт

Като при други подтипове кардиомиопатия, имплантиране на ICD се препоръчва при преживели сърдечен арест и при пациенти, които са преживели продължителни камерни аритмии с хемодинамична нестабилност,⁵³¹ решението за имплантиране трябва да вземе предвид мнението на пациента и неговото QoL, както и липсата на други заболявания, при които има вероятност да причинят смърт в рамките на 1 година.

7.3.5.2. Първична превенция на внезапна сърдечна смърт

Няма налични РКИ, изследващи ползата от ICDs за превенция на BCC при пациенти с лека или умерена ЛК дисфункция. Препоръките за имплантиране на ICD при лица с DCM и АКИФ <35% са обсъдени в Раздел 6.10.2 и са приложими и при пациенти с NDLCV и АКИФ <35%. Повечето пациенти с NDLCV обаче имат или нормална, или леко нарушена ЛК систолна функция. Голяма част от данните за естествената история и прогнозирането на риска при NDLCV са извлечени от кохорти, които включват пациенти с DCM или с ARVC (вижте Раздели 7.2 и 7.4), и следователно данните при пациенти с NDLCV са много ограничени. Наличните данни обаче предполагат, че генотипът е основен определящ фактор за риска от BCC, като пациентите, носители на PLN, TMEM43, DES, DSP, LMNA, FLNC (терминиращи варианти) и RBM20, имат значително по-висок процент големи аритмични събития в сравнение с други причини, независимо от АКИФ.^{440,542,864–869} За някои високорискови генотипове (напр. LMNA541 <https://lmna-risk-vta.fr>), гено специфични (или, в случай на PLN p.Arg14del вариант, специфичен вариант на https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny/)⁵⁴² са разработени риск-специфични скорове, които отчитат характеристиките на генотипа и допълнителните фенотипни характеристики. огато са налице такива резултати, те трябва да се използват като ръководство на имплантирането на ICD за първична превенция (Фигура 12). Както се обсъжда в Раздели 7.1.5 и 7.2.5, работната група признава трудностите, свързани с определянето на универсални прагове за приемлив риск при различни фенотипове кардиомиопатия, но е на мнение, че подход, който е подобен на възприетия при стратификация на риска от HCM, е разумен, въпреки че Препоръки на ESC 2022 г. за лечение на пациенти с камерни аритмии и превенция на внезапната сърдечна смърт предлагат праг за първична ICD имплантация при риск над 10% за 5 години при пациенти с варианти на NDLCV и LMNA.3 Тази работна група препоръчва по-явно споделено вземане на решения на базата на данни от реалния свят, както и индивидуални предпочитания, възражения, обстоятелства и ценности. Признати са пропуските в доказателствата, които трябва да бъдат споделени с пациентите и трябва да се обсъдят конкуриращите

се рискове, свързани със заболяването (сърдечна недостатъчност, инсулт), възрастта и съпътстващите заболявания, както и усложненията, свързани с устройството.

Има много оскъдни данни за стратификация на риска при пациенти с NDLCV без известен причинен генен вариант, но на базата на съществуващата литература работната група предполага, че може да е разумно да се обмисли имплантиране на ICD за първична превенция при пациенти с NSVT, фамилна анамнеза за BCC или значително LGE. Допълнителни рискови фактори, като обременяването с KE, също могат да помогнат при вземане на решение за имплантация на ICD, но понастоящем няма данни, които да подкрепят конкретен праг за обременяване с KE, и тя ще зависи от основния генотип и други клинични фактори.^{542,867,872} При пациенти с необясним синкоп PES може да осигури допълнителна информация за основната причина.⁸⁷⁵

Няма окончателни данни в подкрепа на редовната употреба на PES за стратификация на риска за първична превенция при пациенти с NDLCV, но може да бъде от полза при пациенти с NDLCV и миотонична дистрофия за независимо насочване към EP проучване за оценка на проводните нарушения,⁸⁷⁶ въпреки че клиничната стойност на този подход не е категорично демонстриран.⁸⁷⁷ Имайки предвид припокриването с DCM и наличните данни, и в съответствие с Препоръки на ESC 2022 г. за лечение на пациенти с камерни аритмии и превенция на внезапната сърдечна смърт, работната група постигна съгласие, че препоръките за имплантиране на ICD за първична превенция при NDLCV трябва да бъдат същите като тези за ДКМП (Фигура 17), но доказателственото ниво е със сигурност по-ниско.

Препоръки Таблица 26 – Препоръки за имплантация на кардиовертер дефибрилатор при пациенти с недилатативна левокамерна кардиомиопатия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Вторична превенция		
ICD се препоръчва за намаляване на риска от внезапна смърт и смъртност по всякаква причина при пациенти с NDLCV, които са преживели сърдечен арест или са се възстановили от камерна аритмия, причиняваща хемодинамична нестабилност.	I	C
Първична превенция		
Трябва да се вземе предвид ICD за намаляване на риска от внезапна смърт и смъртност по всякаква причина при пациенти с NDLCV, симптоми на сърдечна недостатъчност и АКИФ ≤35% въпреки >3 месечна OMT. ^{861,885}	IIa	A
Генотипът на пациента трябва да се вземе предвид при оценката на риска от BCC при NDLCV.	IIa	C
ICD трябва да се вземе предвид при пациенти с NDLCV с генотип, свързан с висок риск от BCC и АКИФ >35% при наличие на допълнителни рискови фактори ^{185,186,438,541,542,865–869,878–883} (вж. Таблица 21).	IIa	C
ICD може да се има предвид при избрани пациенти с NDLCV с генотип, свързан с висок риск от BCC и АКИФ >35%, без допълнителни рискови фактори (вж. Таблица 21).	IIb	C
ICD може да се вземе предвид при пациенти с NDLCV без генотип, свързана с висок риск от BCC и АКИФ >35% при наличие на допълнителни рискови фактори. ^c	IIb	C

©ESC 2023

ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; АКИФ, левокамерна изтласквача фракция; NDLCV, недилатативна левокамерна кардиомиопатия; OMT, оптимална медицинска терапия; BCC, внезапна сърдечна смърт.

^a Препоръчителен клас.

^b Доказателствено ниво.

^c Допълнителни рискови фактори включващи синкоп, наличие на LGE в CMR.

7.4. Аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия

7.4.1. Диагноза

7.4.1.1. Индексен случай

Аритмогенната деснокамерна кардиомиопатия (ARVC) се характеризира структурно с прогресивна миокардна атрофия с фибро-мастно заместване на ДК миокард.⁸⁹⁰ Лезии може да има и в ЛК миокард; преобладаващо ЛК заболяване може да съществува едновременно в едно и също семейство. Аритмогенната деснокамерна кардиомиопатия обикновено се проявява през второто до четвъртото десетилетие от живота.⁸⁹¹ Мъжете са засегнати по-често от жените и има доказана свързана с възрастта пенетрантност с висока клинична и генетична вариабилност.

Диагнозата ARVC трябва да се подозира при юноши или млади възрастни със сърцебиене, синкоп или предотвратена внезапна смърт. Честите KE или VT с морфология на ЛББ са сред най-честите клинични прояви. Наличието на дясна прекордиална TWI (V1–V3) при рутинно ЕКГ изследване трябва също да е подозрително за ARVC.^{10,892} По-рядко срещаните промени в ЕКГ включват ниски QRS волтажи в периферните отвеждания и забавяне на терминалното активиране в десните прекордиални отвеждания.⁸⁹³ Деснокамерната дилатация при 2D ехокардиография също е честа причина за насочване на пациента. По-рядко срещаните прояви са ДК или двукамерна сърдечна недостатъчност, която може да имитира DCM или NDLVC.⁸⁹⁴ Счита се, че пациентите с множествени варианти развиват по-тежък фенотип, а пациентите с DSP или DSG2 вариант са по-склонни да развият сърдечна недостатъчност.^{895,896}

При деца и млади възрастни синкопът, сърцебиенето и камерните аритмии са също обичайни симптоми.⁸⁹⁷ Въпреки това, има чести съобщения за гръдна болка, динамичните промени на ST-T вълната в изходната ЕКГ в 12-отвеждания и повишени миокардни ензими при нормални коронарни артерии, което изисква диференциална диагноза с миокардит или остър миокарден инфаркт.⁸⁹⁸

7.4.1.2. Роднини

Клиничните изследвания при роднини често разкриват недиагностични промени. В този контекст, наличието на ДК систолна глобална или регионална дисфункция или допълнителни електрокардиографски аномалии (напр. реполяризационни промени, удължено терминално активиране, нисък QRS волтаж, чести камерни екстрасистоли [>500 за 24 h] или NSVT) при роднина от първа степен на лице с ARVC (или роднина от първа степен с доказан при аутопсия ARVC) е силно насочваща към ARVC и изисква внимателно проследяване.

7.4.1.3. Диагностичен процес

Ключовите елементи на диагностичния процес при всички пациенти с ARVC се определят от диагностичните критерии, използвани за идентификация на засегнатите лица. Ревизираните критерии на работната група за диагностика на ARVC, публикувани от Marcus et al. през 2010 г. се използват повече от десетилетие за диагностициране на ARVC.¹⁰ Съвсем наскоро критериите от Падуа предложиха актуализираното издание да включва засягане на ЛК, но все още предстои външна валидизация.⁵ Ключовите елементи на диагностичния процес включват ЕКГ, Холтер мониториране, сърдечна образна диагностика, генетично тестване и при специфични обстоятелства, EMB.^{4,10,892} Допълнителни лабораторни тестове, тестове с натоварване и сърдечна катетеризация трябва също да се имат предвид, както е описано подробно в Раздел 6.

7.4.1.4. Електрокардиография и Холтер мониторинг

Промените в реполяризацията и деполаризацията, както и аритмиите са ключови за диагностицирането на ARVC.⁵ Диагностичната полза от късните потенциали на сигнално-усреднена електрокардиограма (SAECG) се оспорва при пациенти с ARVC, тъй като показва ниска чувствителност и

специфичност.^{5,899} Отбелязва се, че епсилон вълните често са свърх-диагностицирани и че има слабо съгласие дори между експерти по отношение на тяхното наличие.⁹⁰⁰ Освен това е доказано, че те се появяват при наличие на тежко структурно заболяване и по този начин имат малък принос към диагнозата.^{900,901} Следователно, епсилон-вълните и SAECG трябва да се използват с повишено внимание за диагностични цели.

Препоръки Таблица 27 – Препоръки за мониториране на електрокардиограмата в покой и амбулаторно ехокардиографско мониториране при пациенти с аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се ежегодно амбулаторно ЕКГ мониториране при пациенти с ARVC за подпомагане на диагнозата, лечението и стратификацията на риска. ⁹⁰²	I	C

©ESC 2023

ARVC, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; ЕКГ, електрокардиограма.

^a Препоръчителен клас.

^b Доказателствено ниво.

7.4.1.5. Ехокардиография и сърдечен магнитен резонанс

Препоръчва се изчерпателна сърдечна образна оценка за всички пациенти с ARVC.^{71,73} Структурните и функционални промени, оценени чрез ехокардиография и CMR, са ключови за диагностицирането на ARVC.¹⁰ Ключовата характеристика е наличието на нарушения на кинетиката като ДК акинезия, дискинезия, а определящият фактор за ефективността на диагностиката е нивото на ДК дилатация или дисфункция (големи и малки критерии). Сърдечният магнитен резонанс трябва да се счита за първостепенен тест за оценка на критериите за функционални и структурни аномалии на ДК, тъй като е показал по-висока чувствителност.¹⁰ CMR с контрастно усилване е единственият инструмент, позволяващ откриването на засягане на ЛК което иначе остава подценено чрез прилагане на Критериите на работната група от 2010 г. Характеризирането на тъканите чрез CMR или индиректно чрез електро-анатомично картографиране на напрежението може да покаже признаци на фибро-мастно заместване, което може да е налице във всяка една от камерите.^{889,903,904}

7.4.1.6. Ендомиокардна биопсия

Диференциалната диагноза при пациенти със съмнение за ARVC включва възпалителни процеси, засягащи дясната камера като миокардит и саркоидоза. В някои случаи, особено когато се работи с пробанди със спорадична форма, EMB може да бъде полезна за изключване на миокардит и саркоидоза.^{72,892,905} Ендомиокардната биопсия може да бъде полезна и при избрани пациенти, при които неинвазивната оценка е неокончателна.^{4,72} EMB направлявана от електро-анатомично картографиране на напрежението може да се има предвид в избрани случаи, особено в случай на отрицателен CMR.⁹⁰⁶

7.4.1.7. Нуклеарна медицина

Измерването на поглъщането на 18F-FDG чрез използване на PET, с фокални или фокални върху дифузни модели на поглъщане на FDG, може да бъде полезно при съмнение за сърдечна саркоидоза.⁸⁴⁹ Доказано е обаче, че пациентите с ARVC могат също да покажат миокардно поемане на 18F-FDG-PET.^{888,907} Следователно, има ограничена роля за радионуклидното изобразяване при ARVC, освен ако няма съпътстващо абнормно поемане на 18F-FDG-PET в екстракардиалните тъкани или други клинични характеристики, предполагащи сърдечна саркоидоза.^{904,908}

7.4.1.8. Фенокопия на аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия

При подозрение за ARVC трябва да се предприеме систематичен подход към изследването на фенокопията. Диференциалната диагноза при пациенти със съмнение за ARVC включва

миокардит, саркоидоза, ДК инфаркт, DCM, болест на Chagas, белодробна хипертония и ВСЗ с обемно претоварване (като аномалия на Ebstein, дефект на междупредсърдната преграда и частично аномално венозно връщане, ляво-десен шънт и перикардна агенезия)^{909,910} Фенокопията на болестта включват и неструктурни заболявания. Всъщност една от основните диагностични дилеми е да се разграничи ARVC от идиопатична VT на изходния тракт на ДК, тъй като последната обикновено е доброкачествена.⁴ Идиопатичното естество на VT се подкрепя от липсата на фамилна анамнеза, нормална базална 12-канална ЕКГ, нормална камерна структура чрез сърдечно изобразяване и електро-анатомично картографиране, един вид VT морфология и не-индуцируемост при програмирана камерна стимулация.

При високо тренирани състезателни спортисти трябва да се има предвид диференциална диагноза с физиологична адаптация към тренировка.⁹¹¹ Увеличаването на дясната камера, аномалиите на ЕКГ и аритмиите отразяват повишеното хемодинамично натоварване по време на тренировка. Докато глобалната систолна дисфункция на ДК и/или RWMA, като дискинезия или аневризми, отговарят в по-голяма степен на ARVC, липсата на явни структурни промени на дясната камера, чести KE или инвертни Т вълни в прекордиалните отвеждания потвърждават доброкачествената природа (т.нар. спортно сърце).^{72,912,913}

7.4.2. Генетично тестване и фамилен скрининг

Гените, лежащи в основата на ARVC, кодират основно протеини на сърдечната дезмозома: плакофилин-2 (PKP2), дезмоплакин (DSP), дезмоглеин-2 (DSG2), дезмоколин-2 (DSC2) и плакоглобин (JUP). В допълнение към дезмозомените гени, P/LP варианти са описани и в други гени, включително DES,⁹¹⁴ TMEM^{43,915} и PLN.^{190,882} Патогенни или вероятно патогенни варианти могат да бъдат идентифицирани при до 60% от пациентите с диагноза ARVC.²³⁰ Като се има предвид диагностичното значение на генетичното тестване при ARVC, важно е генетичните варианти често да се преоценяват по отношение на тяхната патогенност.⁹¹⁶ Моделът на унаследяване в повечето семейства с ARVC е автозомно доминантен. Пенетрантността на заболяването в генетични носители зависи от възрастта, пола и физическата активност.^{892,917}

Препоръките за клиничен скрининг, генетично консултиране и тестване са описани в Раздели 6.8.3 и 6.11. Сърдечната оценка трябва да бъде адаптирана към конкретния риск от усложнения в семейството. Оценка на всеки 1–2 години, включително ЕКГ, ЕХО и Холтер/ЕКГ мониториране се препоръчват при роднини с риск от развитие на заболяването. Сърдечният магнитен резонанс трябва да се вземе предвид при изходната оценка.

7.4.3. Оценка на симптомите

Пациентите с ARVC обикновено получават сърцебиене и могат да развият симптоми на сърдечна недостатъчност, въпреки че това може да се случи много години след появата на първоначалните промени. Оценката на симптомите при пациенти с кардиомиопатии е описана в Раздел 6.10.1.

7.4.4. Лечение

Целта на лечението на ARVC се основава на подобряване на симптомите, намаляване на скоростта на прогресиране на заболяването и предотвратяване на усложненията. Препоръки за фармакологично лечение на предсърдни аритмии и симптоми на сърдечна недостатъчност при пациенти с кардиомиопатии са описани в Раздели 6.10.2 и 6.10.3.

7.4.4.1. Антиаритмична терапия

Бета-блокери са първата възможност за намаляване на аритмогенния товар чрез намаляване на адренергичния тонус, особено при натоварване. Титрирането до максимално толерирана доза е свързано с подобряване на преживяемостта от сигнификантни камерни аритмии в ретроспективни наблюдателни проучвания.⁹¹⁸

Амиодаронът се използва често, когато бета-блокерите не успяват да контролират аритмиите.^{917,919,920} Той трябва обаче да се използва с повишено внимание при дългосрочното лечение на камерни аритмии, особено при млади пациенти. Соталолът е използван в продължение на много години, но доказателствата за неговата ефикасност остават ограничени и противоречиви.^{921,922} Флекаинидът трябва да се има предвид, когато лечението с един агент не е успяло да контролира свързаните с аритмия симптоми при пациенти с ARVC или когато автономните странични ефекти ограничават употребата на бета-блокери.^{923,924} Опитът с други антиаритмични средства (дофетилид, ранолазин) е ограничен до много малки серии от пациенти.^{919,923}

Част от пациентите се нуждаят от инвазивни и/или имплантиране на ICD. Може да се препоръча комплексен ендокарден и/или епикарден подход, ръководен от триизмерно (3D) електро-анатомично картографиране, но с висока честота на рецидиви (30–50% в опитни центрове).^{919,925–927} Използвана е и симпатикова денервация.⁹²⁸ Такива процедури не осигуряват адекватна защита срещу ВСС, но могат да бъдат много полезни за намаляване на обременяването с КТ и риска от електрическа буря.⁹¹⁷ Прекратяването на интензивните физически упражнения е показало потенциал за забавяне на темпото на прогресиране на заболяването и намаляване на обременяването с камерна аритмия.^{917,919}

Препоръки Таблица 28 – Препоръки за антиаритмично лечение на пациенти с аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Терапията с бета-блокери се препоръчва при пациенти с ARVC и с KE, NSVT и VT. ^{920–922}	I	C
Амиодарон трябва да се вземе предвид, когато редовната терапия с бета-блокери не успява да контролира симптомите, свързани с аритмия, при пациенти с ARVC. ^{921,922}	IIa	C
Флекаинид в допълнение към бета-блокерите трябва да се вземе предвид, когато терапията с един медикамент не е успяла да контролира симптомите свързани с аритмията при пациенти с ARVC. ^{923,924}	IIa	C
Катетърната аблация с възможност за епикарден подход, ръководен от 3D електро-анатомично картографиране на VT, трябва да се вземе предвид при пациенти с ARVC с продължаваща VT или чести уместни електрошокове на ICD за VT, въпреки фармакологичната терапия с бета-блокери. ^{925,929–934}	IIa	C

©ESC 2023

3D, триизмерен; ARVC, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; NSVT, непродължителна камерна тахикардия; KE камерни екстрасистоли; VT, камерна тахикардия.

^a Препоръчителен клас.

^b Доказателствено ниво.

7.4.5. Предотвратяване на внезапна сърдечна смърт при аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия

Аритмогенната деснокамерна кардиомиопатия се характеризира с висока честота на камерни аритмии и ВСС.⁹¹⁹ Въпреки че се оценява като рядко заболяване, тя постоянно се съобщава като една от най-честите причини за ВСС в регистрите

по света.⁹³⁵⁻⁹³⁷ Внезапната сърдечна смъртта изглежда е по-разпространена при млади атлетични индивиди, засегнати от болестта.^{935,938}

7.4.5.1. Вторична профилактика на внезапна сърдечна смърт

Имплантируемите кардиовертер дефибрилатори намаляват смъртността при преживели сърдечен арест и при пациенти, които са имали продължителни симптомни камерни аритмии.⁵³¹ ICD се препоръчва при такива пациенти, когато целта е да се увеличи преживяемостта; решението за имплантиране трябва да вземе предвид гледната точка на пациента и неговото QoL, както и липсата на други заболявания, които е вероятно да причинят смърт през текущата година.

7.4.5.2. Първична профилактика на внезапна сърдечна смърт

Повечето от настоящите доказателства за резултатите при пациенти с ARVC и техните предиктори са ограничени до малки наблюдателни ретроспективни кохортни проучвания.⁹³⁹ По този начин броят на клиничните предиктори, които могат да бъдат изследвани с помощта на мултивариантни модели е много ограничен и повечето изследвания не могат да се сравняват едно с друго. Системен преглед и мета-анализ (n = 18 проучвания) показаха, че средният риск от камерна аритмия варира от 3,7 до 10,6% годишно и че мъжкият пол, ДК дисфункция и предходна непродължителна или повтарящи се продължителни КТ/КФ предсказват камерни аритмии в популации с ARVC.⁹³⁹

Първото изчерпателно усилие за предлагане на подход за стратификация на риска в контекста на вземането на решение за имплантиране на ICD беше направено в консенсусната декларация на Международната работна група (ITFC) от 2015 г. относно лечението на ARVC/дисплазия, където бяха направени препоръки според наличието на рискови фактори, които биха характеризирали нивото на риска на всеки пациент.⁹¹⁹ Последващо проучване (n = 365) е предложило модификация на подхода на международната работна група, която е довела до по-добро разграничаване.⁹⁴⁰ Препоръките на AHA/ACC/HRS 2017 г. за лечение на пациенти с камерни аритмии и превенция на внезапната сърдечна смърт⁹⁴¹ и Експертен консенсус на HRS от 2019 г. относно оценката, стратификацията на риска и управлението на аритмогенната кардиомиопатия⁴ също предложиха алтернативни подходи към този проблем. Беше разработен модел за прогнозиране на риска в резултат на многоцентрова колаборация (n = 528); той използва пол, възраст, скорошен синкоп, NSVT, брой КЕ, брой отвеждания с TVI и изтласквателната фракция на дясната камера (ДКИФ), като предиктори за осигуряване на индивидуализирана оценка на продължителните камерни аритмии при пациенти с ARVC (arvcrisk.com).⁵³⁹

Проучване (n = 617), сравняващо предишните подходи за стратифициране на пациентите с риск, разкри, че модифицираният ITFC подход осигурява най-висока нетна полза, до изчислен 5-годишен риск от 25%, докато AHA и HRS работят най-добре при пациенти с приблизителен 5-годишен риск >25%.⁵³⁸ В същото проучване изчисленият 5-годишен риск от 12,5% е вероятно оптималният праг, отвъд който моделът за прогнозиране на риска има най-добро предсказване. Външно сравнение (n = 140) на различните нива на риск от ARVC показва, че най-висока нетна полза е имало при праг от 10%, при използване на рисковия калкулатор ARVC от 2019 г.⁵³⁶ В същото проучване, прагът от 10% е бил по-добър от подходите HRS и ITFC.⁵³⁶ Друго проучване с външно валидиране (n = 128) на рисковия модел за ARVC от 2019 г. е показал, че въпреки отличната разграничителна способност (с-индекс 0,84), моделът изглежда надценява сигнификантното риска при пациенти с 50% 5-годишен рисков праг.⁵³⁷ Наскоро беше публикувана корекция на калкулатора на риска за ARVC от 2019 г.⁵³⁹ Публикувани са две големи външни проучвания за валидиране на актуализирания

калкулатор на риска за ARVC от 2019 г., подсказвайки добри разграничителни възможности, но по-късно проучване разкри надценяване на риска.^{524,526} Това поражда опасения по отношение на точността на модела предлагащ индивидуализирана прогноза, която би могла да помогне за информизиране на пациентите в процеса на вземане на решение; въпреки това, той може да остане информативен поради отличното си разграничително представяне. Освен това, едно проучване предполага, че актуализираният калкулатор на риска от 2019 г. се представя най-добре при пациенти с РКР2, но ефективността му е по-ограничена при генно-отрицателни лица.⁵²⁴

Следователно, за индивидуализиране на количественото определяне на риска, което може да помогне на клиницистите за балансиране на рисковете и ползите от имплантирането на ICD, се препоръчва комбинация от тези подходи. Окончателното решение трябва да се вземе съвместно с пациента, като се вземат предвид други конкурентни рискове и толерантността на пациента към риска. Както беше обсъдено в Раздел 7.1.5, работната група признава предизвикателствата, свързани с определянето на универсални прагове за приемлив риск при различните фенотипове кардиомиопатия, но е на мнение, че подходът, който е подобен на възприетия при стратификация на риска за HCM, DCM и NDLVC, е разумен. В този контекст работната група препоръчва споделяно вземане на решения на базата на данни от реалния свят, както и на индивидуалните предпочитания, вярвания, обстоятелства и ценности. Недостатъчните доказателствата трябва да се споделят с пациентите и трябва да се обсъдят конкурентни рискове, свързани със заболяването (сърдечна недостатъчност, инсулт), възрастта и съпътстващите заболявания, както и усложненията, свързани с устройството. Предложеният подход е обобщен във **Фигура 18**.

Препоръки Таблица 29 – Препоръки за превенция на внезапната сърдечна смърт при пациенти с аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Вторична превенция		
Препоръчва се ICD за намаляване на риска от внезапна смърт и смъртност по всякаква причина при пациенти с ARVC, които са преживели сърдечен арест или са се възстановили от камерна аритмия, причиняваща хемодинамична нестабилност. ^{939,943,944,948,949}	I	A
ICD трябва да се има предвид при пациенти с ARVC, които са претърпели хемодинамично поносима КТ. ^{522,939,943–945,948–950}	IIa	B
Първична превенция		
Високорисковите характеристики ^c трябва да се имат предвид за подпомагане на индивидуализираното вземане на решение за имплантиране на ICD при пациенти с ARVC. ^{538,939}	IIa	B
Актуализираният калкулатор 2019 г. на риска от ARVC трябва да се вземе предвид като помощ при вземането на индивидуализирани решения за имплантиране на ICD при пациенти с ARVC. ^{d,524,526,536–539}	IIa	B

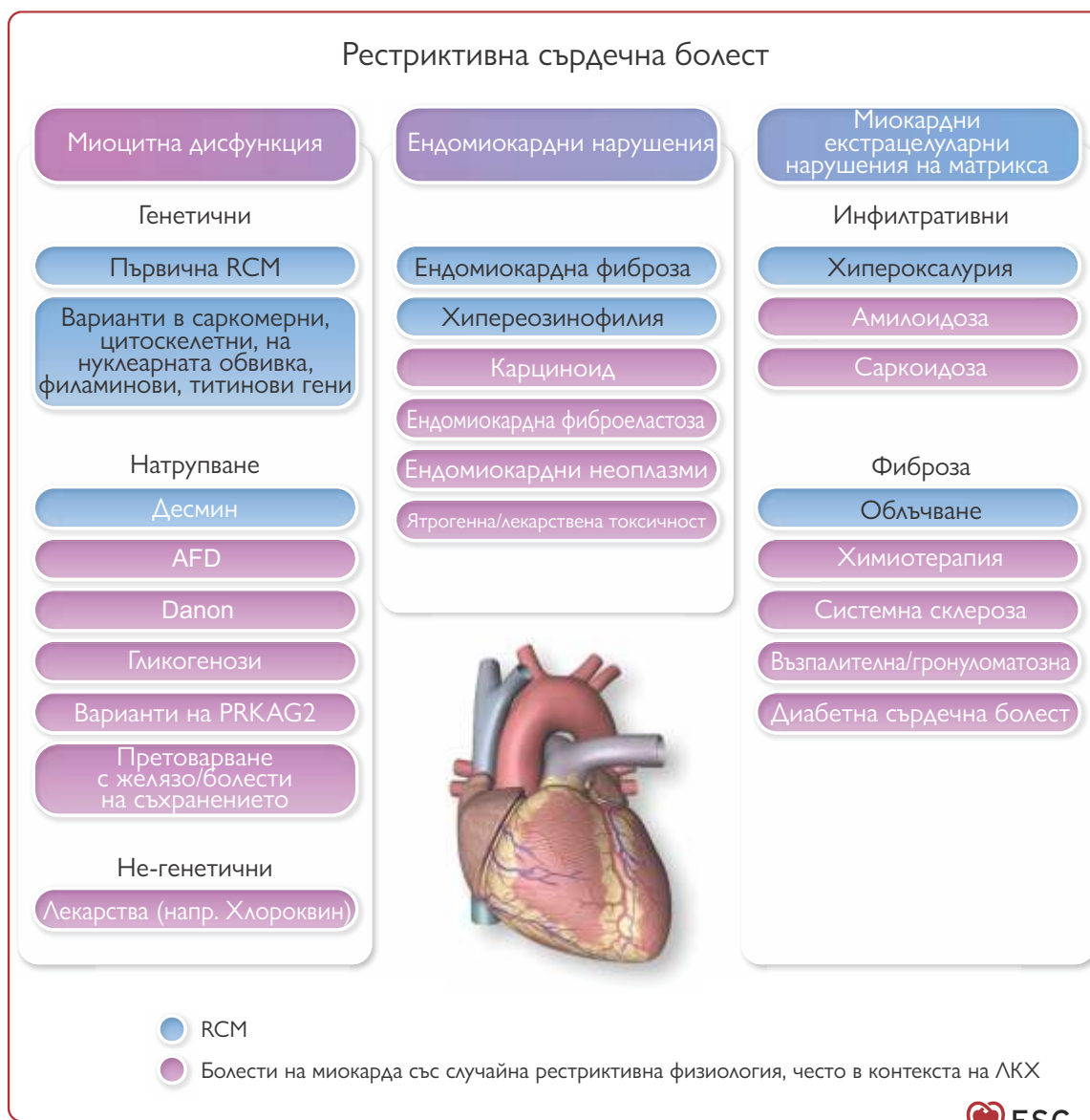
ARVC, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; ЛКИФ, левокамерна изтласквателна фракция; NSVT, непродължителна камерна тахикардия; PES, програмирана електрическа стимулация; ДКИФ, фракция на изтласкване на дясна камера; SMVT, продължителна мономорфна камерна тахикардия; КТ, камерна тахикардия.

^a Препоръчителен клас.

^b Доказателствено ниво.

^c Високорискови характеристики: аритмичен синкоп, NSVT, ДКИФ <40%, ЛКИФ <45%, SMVT при PES.

^d Вижте текста за обсъждане на ген-специфични разлики в ефективността на актуализирания 2019 г. калкулатор на риска от ARVC.



Фигура 19 Спектр на рестриктивните сърдечни заболявания. AFD, болест на Anderson-Fabry; ЛКХ, левокамерна хипертрофия; PRKAG2, Протеин киназа AMP-активирана некаталитична субединица гама 2; RCM, рестриктивна кардиомиопатия. За по-подробен спектър на рестриктивни сърдечни заболявания, моля, вижте Допълнителни данни онлайн, Таблица S4.

Рестриктивната кардиомиопатия може да бъде свързана с интрамиоцитно натрупване на разгнати дефектни протеини, характеристика, която все повече се демонстрира при носители на дефекти в DES, FLNC и BAG. Тези заболявания имат значителни последици за прогнозата и навременното вземане на решения, както при деца, така и при възрастни. Рестриктивна кардиомиопатия може да възникне и при индивиди с фамилна анамнеза за HCM²⁸⁹ или DCM.⁹⁶⁵ Наблюдението на различни фенотипове кардиомиопатия в семействата предполага променлив отговор на варианта и включва фактори извън специфичния вариант при определянето на окончателната клинична проява на заболяването.⁹⁶⁶ Наследствените инфилтративни заболявания също могат да причинят RCM, най-честата от които е амилоидозата, причинена от патогенни варианти в TTR гена, въпреки че това обикновено е в присъствието на ЛКХ (вижте Раздел 7.7).^{935,938}

7.5.3. Оценка на симптомите

Пациентите с RCM често развиват симптоми на сърдечна недостатъчност, въпреки че това може да се случи няколко години след появата на първоначалните промени. Оценка на

симптомите при пациенти с кардиомиопатии е описана в Раздел 6.10.1.

7.5.4. Лечение

Прилагането на лекарства за сърдечна недостатъчност и имплантиране на устройство, включително устройство за камерно асистирание, като мост към трансплантация се ръководи от симптомите и фенотипа и тежестта на сърдечната недостатъчност,⁹⁶⁷ и се описва в Раздел 6.10.2. Точната диагноза (фенотип и причина) има ключово значение за навременното планиране на сърдечна трансплантация, тъй като гарантира изключването на всички генетични и придобити фенокопии, които могат да бъдат податливи на алтернативно лечение. Основната цел на алтернативното лечение при всички възрастни и педиатрични пациенти с RCM е предотвратяване на сърдечна трансплантация.

Прецизната диагноза е също от съществено значение за генетичните фенокопии с налични таргетни лечения: ERT за болестта на Anderson-Fabry или гликогенозата като например болестта на Pompe; терапевтичната флеботомия при хемохроматоза; имunosупресивните терапевтици за саркоидоза;

Известно е, че пациентите с ARVC получават продължителни КТ, които може да са добре поносими, без да водят до ВСС. Доказано е, че използването на подходящи ICD интервенции като сурогат на изхода от ВСС надценява ВСС.⁹⁴² Като се има предвид че в повечето центрове при голям брой пациенти с ARVC ще бъде имплантиран ICD, е разбираемо защо това може да възпрепятства стратификацията на риска от ВСС при пациентите с ARVC. Усилия за адресиране на тази ситуация са направени в рамките на няколко проучвания,^{522,523,943-947} където обект на интерес е по-скоро бързата КТ (>250 bpm), а не каквато и да е продължителна VT. Най-голямото от тези проучвания (n = 864) е довело до разработването на отделен скор за прогнозиране на нестабилна КТ/КФ.⁹⁴⁵ Поради липсата на външни проучвания за валидиране, няма достатъчно информация в подкрепа на приложимостта на този рисков скор извън кохортите с такава тахикардия. Освен това, специфичният праг на скоростта също не е добре базиран на доказателства, а възможностите за прогнозиране на ВСС остават неясни. Въпреки че е вероятно по-бавните продължителни VT сами по себе си да не са животозастрашаващи, остава неизвестно колко често те биха дегенерирали към по-бързи КТ или КФ. Следователно е разумно да се предположи, че на всички пациенти с риск от каквато и да е продължителна камерна аритмия трябва да се предложат ICDs за първична профилактика.

Ролята на PES в рисковата стратификация на пациентите с ARVC не е добре дефинирана, особено при тези, които са безсимптомни.^{523,939} Настоящата практика обаче подсказва, че индуцируемостта на SMVT при PES би могла да добави стойност при пациенти със симптоми, съответстващи на продължителна камерна аритмия, и това се подкрепя допълнително в настоящите препоръки.³

7.5. Рестриктивна кардиомиопатия

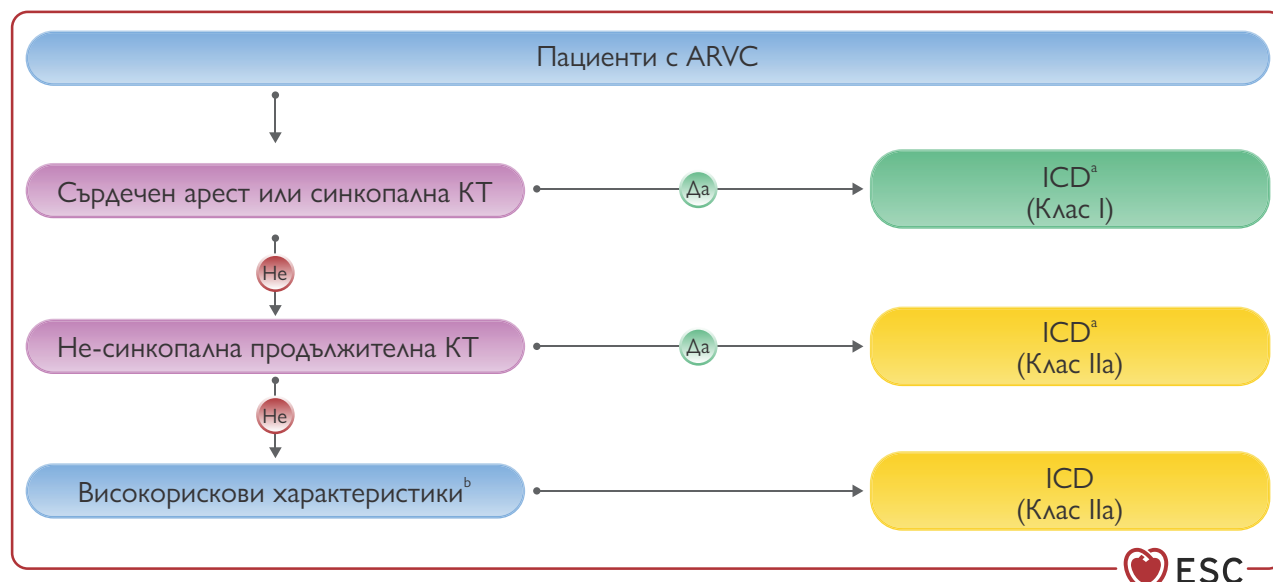
7.5.1. Диагноза

Пациентите с изявена РКМП проявяват признаци и симптоми, типични за HFrEF.³⁰⁶ Системният подход към диагностицирането трябва да включва клиничен преглед, ЕКГ, ехокардиография и CMR.⁹⁵¹ Физикалният преглед може да покаже изразен югуларен

венозен пулс. В напредналите фази пулсовият обем е нисък, ударният обем намалява, а сърдечната честота може да се увеличи. При декомпенсирани пациенти често има хепатомегалия, асцит и периферни отоци. Ехокардиографията е златен стандарт за диагностика; критериите за диагностика и степенуване на диастолна дисфункция бяха описани преди това.^{951,952} Важно е, че степента на диастолна дисфункция при пациенти с РКМП често е истински рестриктивна само в напреднали стадии, а повечето пациенти показват по-леки степени на диастолно увреждане при поставяне на диагнозата.⁹⁵¹ Сърдечна катетеризация трябва да се извърши в случаите, когато диагнозата е под въпрос, както и за подпомагане на оценката и времето на сърдечната трансплантация.⁹⁵³ Сърдечният ЯМР разграничава РКМП от констриктивен перикардит, дава информация за наличието и обхвата на миокардната фиброза и допринася за разграничаване на метаболитните от възпалителните заболявания.^{951,954} Ендомиокардната биопсия е прецизен диагностичен инструмент при рестриктивни кардиодесминопатии;⁹⁵⁵ претоварване на миокарда с желязо, както интрамиоцитно при хемохроматоза⁹⁵⁶, така и митохондриално при кардиомиопатия на Friedreich;⁹⁵⁷ цистиноза;⁹⁵⁸ генерализирана артериална калцификация в ранна детска възраст;^{955,959} и лизозомни заболявания на натрупването (LSDs).^{960,961} Дълбокото фенотипизиране при пробандите трябва да надхвърли сърдечните прояви и да изследва екстракардиалните прояви при синдромни заболявания и при RCM, свързани с нервно-мускулни нарушения (вж. Раздел 6).⁹⁶

7.5.2. Генетично тестване

Когато е унаследена, RCM най-често се представя като автозомно доминантно заболяване и по-рядко като автозомно рецесивно или спорадично. Гените, свързани с RCM, кодират саркомерни структурни и регулаторни протеини и цитоскелетни междинни филаменти (**Таблица 10**). Въпреки че всички основни саркомерни гени могат да причинят RCM,⁹⁶³ най-често срещаният болен ген е TNNI3, който кодира тънкия филамент тропонин I.⁹⁶⁴ Други по-рядко срещани гени включват TNNT2, ACTC1, MYH7, MYBPC3, TTN, TPM1, MYRN, MYL3 и MYL2.



Фигура 18 Алгоритъм за подхода към вземане на решение за имплантиране на кардиовертер дефибрилатор при пациенти с аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия. ARVC, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; ЛКИФ, левокамерна изтласкваща фракция; NSVT, непродължителна камерна тахикардия; PES, програмирана електрическа стимулация; ДКИФ, деснокамерна изтласкваща фракция; SMVT, продължителна мономорфна камерна тахикардия; КТ, камерна тахикардия.

^aКлиницистите трябва да се стремят към контрол на камерната аритмия с фармакологични или инвазивни антиаритмични терапии в допълнение към предложението за ICD.

^bВисокорисковите характеристики се дефинират като сърдечен синкоп, NSVT, ДКИФ <40%, ЛКИФ <45%, SMVT при PES или според актуализирания калкулатор на риска от ARVC от 2019 г.⁵³⁹

новите биологични лекарства за системни заболявания (напр. аутоимунни заболявания със сърдечно засягане, които могат да претърпят обратно развитие или да се стабилизират чрез лечение на самото заболяване); и отстраняването на токсичните причини (вж. **Фигура 19** и Допълнителни данни онлайн, Таблица S4). Прецизната диагноза днес е от съществено значение, поради нарастващата наличност на специфични за заболяването лечения и диагностични инструменти за изключване на гено/фенокопията.

Рестриктивната кардиомиопатия е свързана с най-лошата прогноза от всички фенотипове кардиомиопатия. Данните за преживяемостта са ограничени до малки срокове на наблюдение. Прогнозата при RCM до голяма степен зависи от рестриктивната физиология, независимо от основната причина.⁹⁶⁸⁻⁹⁷¹ Повече от 50% от децата с RCM са изложени на риск от смърт (включително ВСС) или трансплантация скоро след диагностицирането; клиничните характеристики, свързани с повишен риск от смърт или трансплантация, включват: симптоми на сърдечна недостатъчност; намалена систолна ЛК функция; увеличен размер на лявото предсърдие; синкоп; исхемия; и нарушена диастолна функция на ЛК при ехокардио-графията.^{286,969,972,973} До 75% от живите пациенти демонстрират сърдечна недостатъчност, като резултатът е или смърт, или сърдечна трансплантация в рамките на няколко години след диагностицирането.^{968,969} Повишено белодробно съдово съпротивление (PVR) присъства в до 40% от децата с РКМП и може да се повиши бързо, дори при липса на други клинични промени, което оказва влияние върху пригодността и времето за сърдечна трансплантация.⁹⁵³ Следователно сърдечна катетеризация с оценка на PVR се препоръчва при всички деца при поставяне на диагнозата и на

Препоръки Таблица 30 – Препоръки за лечение на пациенти с рестриктивна кардиомиопатия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се мултимодалното изобразяване да се използва за разграничаване на RCM от HCM или DCM с рестриктивна физиология.	I	C
Препоръчва се да се извършат базални сърдечни и несърдечни изследвания, за да се оцени участието на нервно-мускулната система или други синдромни нарушения.	I	C
Сърдечна катетеризация се препоръчва при всички деца с RCM за измерване на налягането в белодробната артерия и PVR при поставяне на диагнозата и на 6–12 месечни интервали за оценка на промяната в PVR. ⁹⁵³	I	B
Имплантиране на ICD се препоръчва за намаляване на риска от внезапна смърт и смъртност по всякаква причина при пациенти с RCM, които са преживели сърдечен арест или са се възстановили от камерна аритмия, причиняваща хемодинамична нестабилност.	I	C
Ендомиокардна биопсия трябва да се вземе предвид при пациенти с RCM, за да се изключат специфични диагнози (включително натоварване с желязо, нарушения в натрупването, митохондриални цитопatii, амилоидоза и грануломатозни миокардни заболявания) и за диагностициране на рестриктивно миофибриларно заболяване, причинено от варианти на десмин.	IIa	C
Имплантиране на ICD може да се овземе предвид при деца с RCM, които имат данни за миокардна исхемия и синкоп. ⁹⁶⁹	IIb	C

DCM, дилатативна кардиомиопатия; HCM, хипертрофична кардиомиопатия; ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; PVR, белодробно съдово съпротивление; RCM, рестриктивна кардиомиопатия.

^a Препоръчителен клас.

^b Доказателствено ниво.

всеки 6 до 12 месеца.⁹⁵³ Основната причина за смърт при възрастни пациенти с генетична RCM е сърдечна недостатъчност (повече от 40%), с 5-годишна преживяемост ~50% в кохорти, които включват пациенти с HCM и рестриктивна физиология.⁶¹⁶

7.6. Синдромни и метаболитни кардиомиопatii

Извън обхвата на тези препоръки е предоставянето на подробен преглед и препоръки при специфични кардиомиопатични фенокопия и фенокопия. Вместо това, работната група препраща читателя към позици на експери и консенсусни документи, публикувани от името на работната група на ESC по миокардни и перикардни заболявания (напр. за болестта на Anderson-Fabry и амилоидозата).^{370,375,974} Този раздел подчертава само ключовите въпроси за диагностика и лечение. **Таблица 22** обобщава клиничните характеристики и лечението на синдромни и метаболитни кардиомиопatii.

7.6.1. Болест на Anderson-Fabry

7.6.1.1. Определение

Болестта на Anderson-Fabry е вродена грешка на метаболизма, при която недостатъчният или липсващ ензим алфа-галактозидаза A (α -Gal A), поради патогенен генетичен вариант в GLA гена, причинява натрупване на някои клетъчни продукти на разграждане, главно глоботриаозилцерамид (Gb3) в лизозомите на пациента.⁹⁷⁵ Това натрупване причинява клетъчна дисфункция сама по себе си и активира пътища на клетъчна хипертрофия, чести при други причини за HCM, както и възпаление и имунна активация.⁹⁷⁶ Тя е мултисистемно заболяване, засягащо по-специално сърцето, бъбреците и мозъка.⁹⁷⁵ Унаследява се по X-свързан начин; следователно мъжете са винаги засегнати, докато засягането на женските органи обикновено се развива по-късно в живота, но може да стане подобно на това при мъжете, поради феномена на лионизация.^{977,978}

Могат да бъдат разграничени два фенотипа Anderson-Fabry в зависимост от пола, феномена на лионизация и патогенния генетичен вариант.^{976,979}

- Тежък клиничен фенотип, известен като "класически" Anderson-Fabry, характеризира се с липсваща или силно намалена (<1% от средната норма) активност на α -Gal A, подчертано натрупване на Gb3 и поява на симптоми в детска или юношеска възраст, последвани от прогресивна мултиорганна недостатъчност, най-често се наблюдава при мъже (но не само) без остатъчна ензимна активност.
- "Некласически" фенотип на Anderson-Fabry или фенотип с по-късна поява с непълно системно засягане, което се наблюдава както при мъже, така и при жени, с известно ниво на остатъчна ензимна активност и в повечето случаи се проявява като изолирано сърдечно засягане

7.6.1.2. Диагностика, клинична обработка и диференциална диагноза

Болестта на Anderson-Fabry трябва да се подозира при пациенти с ЛКХ и да се търсят допълнителни сърдечни и екстракардиални червени флагове (вж. **Таблица 23**) (**Фигура 20**). Диагнозата се поставя чрез оценка на активността на α -GalA и измерване на лизо-Gb3 при пациенти от мъжки пол; при жените обикновено се изисква генетично изследване за потвърждаване на диагнозата. Тежка ЛКХ (>15 mm) е малко вероятно да се наблюдава при пациенти на възраст <20 години.⁹⁸⁰ При деца и юноши диагнозата се поставя въз основа на фамилен анамнез или на базата на други екстракардиални симптоми, но явна ЛКХ обикновено не е налице.⁹⁸¹

7.6.1.3. Клинично протичане, изход и стратификация на риска

Сърдечно-съдовото засягане обикновено се проявява като ЛКХ, миокардна фиброза, възпаление, сърдечна недостатъчност и аритмии, които ограничават QoL и са най-честата причина за смърт. Клиничното наблюдение е от съществено значение за оценка на прогресията на заболяването и изисква мултидисциплинарен подход.⁹⁸⁰

Таблица 22 Клинични характеристики и лечение на синдромни и метаболитни кардиомиопatii

Клинични червени флагове	Диагноза	Специфични причини	Мулти- дисциплинарен тим	Поведение
Аномални черти на лицето Крипторхизъм Стеноза на белодробната клапа Вродено сърдечно заболяване Екстремна девиация на дясната ос на ЕКГ Лимфангиектазия Хеморагична диатеза Петна Café au lait Лентигинес Забавен растеж Сензо-неврална глухота	Тестване на NGS панел за RASопатия	Синдром на Noonan Синдром на Costello Кардио-фасциален-кожен синдром Синдром на Noonan с множествен лентигини	Кардиолог Генетик Ендокринолог Педиатър Дерматолог Радиолог	Бета-блокери/CCBs Селективно лечение на RVOTO/ пулмонална валвулопластика Стратификация на риска от ВСС
Къс PR интервал Краен стадий, хипокинетичен HCM AV блок (синдром на Kearns–Sayre) Лактацидоза Сензорна глухота Неутропения (синдром на Barth) Диабетни инсулто-подобни лезии при MP на мозъка	NGS панел за mtDNA и нуклеарна ДНК Биопсия на скелетни мускули/ ендо-миокардна биопсия	MELAS синдром MERRF синдром синдром на Leigh Други митохондриални заболявания Нарушения на бета-окислението	Кардиолог Невролог Ендокринолог Педиатър Специалист по метаболизъм Радиолог	Избягване на лекарства или ситуационни стресори Нарушения на бета-окислението: управление на храненето, избягване на гладуване, агресивно лечение по време на повишен метаболитен стрес Добавяне на карнитин (избрани случаи)
Хепатомегалия Повишени аминотранс-феразни ензими Забавени двигателни етапи Хипотония Кратък PR интервал ЕКГ критерии за екстремна ЛКХ	Скрининг: GAA активност при DBS или дозиране левкоцити/ Glc4 Диагностично потвърждение: анализ на киселинна алфа-глюко-зидаза, извършен върху кожни фибробласти (предпочитан метод) или мускулна биопсия	Болест на съхранение на гликоген тип II (болест на Pompe)	Кардиолог Общ педиатър/ неонатолог Гастро-ентеролог Специалист по невромускулни заболявания	Ензимо-заместваща терапия
Къс PR интервал Масивна ЛКХ Скелетна миопати Повишен серумен СК ензим Интелектуална непълноценност Х-свързано унаследяване	NGS или целево тестване за варианти на LAMP-2	Болест на Danon	Кардиолог Специалист по невро-мускулни заболявания Пневмолог Специалист по напреднала сърдечна недостатъчност	Без лечение
Кратък PR интервал Ранно начало на предсърдно мъждене AV блок Повишена серумна КК Автозомно доминантно унаследяване	NGS или целево тестване за PRKAG2		Кардиолог Експерт по невромускулни заболявания	Без лечение

Продължава

Прогресивна атакия на крайниците Захарен диабет Pes cavus Намален естествен T1 в изображенията със СМР	NGS тестване за репетитивна би-алелна експанзия на GAA повторенията в FXN гена	Атаксия на Friedreich	Кардиолог Невролог Ендокринолог Ортопедичен хирург Експерт по невро-мускулни заболявания	Няма специфично лечение
Двустранен синдром на карпалния канал Лумбална спинална стеноза Автономна дисфункция Периферна невропатия Относително щадящ апекса модел Отношение фракция на изтласкване/стрейн >5 Псевдо-некротични Q зъбци Ниски волтажи на ЕКГ ИЛИ Положителна моноклонална серумна или уринна верига при имунофиксация	DPD/HMDP Tc ⁹⁹ скintiграфия Имунофиксация на свободната лека верига/серума и на урината Ендомиокардна биопсия	Сърдечна амилоидоза (AL или ATTR) (вж. Раздел 7.7)	Кардиолог Невролог Нефролог Хематолог (AL амилоидоза) Офталмолог	Тафамидис Патисирана Инотерсена (ATTR-CA) ИЛИ Специфична химиотерапия (AL амилоидоза)
Стомашно-чревни симптоми Angiokeratoma Cornea verticillata Хронично бъбречно заболяване Протеинурия Сензо-неврална хипоакузия Инсулт/TIA Невропатична болка с X-свързан модел на унаследяване Къс PR интервал Нисък нативен T1 при сърдечен СМР	Скрининг при мъже: дозиране на lyso-Gb3 Скрининг при жени/диагностично потвърждение: генетично изследване за варианти на GLA	Болест на Anderson–Fabry	Кардиолог Нефролог Невролог Офталмолог Аудиолог Гастро-ентеролог Дерматолог	Ензимо-заместителна терапия (агалсидаза алфа/бета) Мигаластат
Скелетна миопатия Модел на задно-латерална псевдонекроза Задно-латерална или долно-латерална акинезия	Генетично тестване за дистрофинопатии	DMD	Пневмолог Експерт по невро-мускулни болести	Стероиди (преднизон или дефлазакорт)
Скелетна миопатия AV блок Преждевременно предсърдно мъждене Злокачествени камерни аритмии	ГNGS тестване	LMNA кардио-миопатия Мускулна дистрофия на Emery-Dreifuss	Кардиолог Невролог	Превенция на ВСС Пейсиране, ако е показано
Двустранна хиларна лимфаденопатия Белодробни инфилтрати Увеит Стомашно-чревно засягане Високо-степенен AV блок Чести КЕ Изтънен базален междукामерен септум Разширено LGE при изобразяване със СМР	18F-FDG-PET Ендомиокардна биопсия Белодробна биопсия	Саркоидоза	Кардиолог Пневмолог Невролог Гастро-ентеролог	Стероиди Стероид-спестяващи имunosупресивни лекарства

Предшествващи трансфузии	Железен статус	Натоварване с желязо	Кардиолог	Желязо-хелатни лекарства
Хронично чернодробно заболяване	Пълна кръвна картина		Хематолог	Флеботомия
Пигментация на кожата	Повишени стойности на T2* в СМР изображенията		Ендокринолог	
Диабет	Генетично тестване за HFE, HJV, рецептор за хепсидин ,		Педиатър	
Хипогонадотропен хипогонадизъм	феропортин, HAMP ген		Гастроентеролог	
Повишен феритин	Натривка от периферна кръв			
AV блок	Електрофореза на хемоглобин			
	Генетично изследване за наследствени хемоглобинопатии			

18F-FDG-PET, 18F-флуорозедексиглюкоза позитрон-емисионна томография; AL, амилоидна лека верига; ATTR, транстиретинова амилоидоза; ATTR-CA: транстиретинова сърдечна амилоидоза; AV, атриовентрикуларен; KA, калциев антагонист; KK, креатинин киназа; СМР, сърдечен магнитен резонанс; DBS, дълбока мозъчна стимулация; DMD, мускулна дистрофия на Дюшен; DPD, 3,3-дифосфо-1,2-пропанодикарбоксилна киселина; ЕКГ, електрокардиограма; Gb3, глоботриаозилцерамид; HCM, хипертрофична кардиомиопатия; HMDP, хидроксиметилтен дифосфонат; LGE, късно гадолиниеве усилване; LMNA, ламиин А/С; LKX, левокамерна хипертрофия; MELAS, митохондриална енцефаломиопатия, лактатна ацидоза и инсулт-подобни епизоди (синдром); MERRF, митохондриална епилепсия с нахквасани червени влакна; MP, магнитен резонанс; mtDNA, митохондриална ДНК; NGS, следващо поколение секвениране; PRKAG2, протеин киназа AMP-активирана некаталитична субединица гама 2; RVOTO, обструкция на изходния тракт на дясната камера; ВСС, внезапна сърдечна смърт; TIA, преходна исхемична атака; KE камерни екстрасистол.

^aПатисан и инотерсен, които са одобрени за лечение на фамиална полиневропатия с/без кардиомиопатия.

Таблица 23 Червени знамена при болест на Anderson-Fabry

Екстракардиални червени знамена	
Няма предаване от мъж на мъж в родословието	
Бъбречно засягане (диализа, бъбречна трансплантация), LKX при роднини	
Невропатна болка	
Ангиокератоми	
Албинурия	
Cornea verticillata	
Хипохидроза, топлина/студ и непонасяне на физическо натоварване	
Гастро-интестинални симптоми (гадене, повръщане, неспецифична коремна болка, запек, диария)	
Загуба на слуха (прогресираща или внезапна), шум в ушите, световъртеж	
Сърдечни червени знамена	
ЕКГ	Къс PQ интервал при млади пациенти
	Атриовентрикуларен блок при възрастни пациенти
	Брадикардия
	Хронотропна некомпетентност
	LKX
СМР	Ехокардиографска LKX с нормална систолна функция
	Хипертрофия на папиларните мускули
	Задебеляване на митралната и аортната клапа с лека до умерена регургитация
	Намален глобален надлъжен стрейн
	Базално-долнолатерално късно гадолиниеве усилване
Лабораторни	Ниска нативна T1 (внимание при "псевдонормализация" в области, засегнати от фиброза)
	Висока фокална/глобална T2
	Повишен високо-чувствителен тропонин
	Повишен NT-proBNP

СМР, сърдечен магнитен резонанс; ЕКГ, електрокардиограма; LKX, левокамерна хипертрофия; NT-proBNP, N-терминален про-мозъчен натриуретичен пептид.

7.6.1.4. Лечение

Специфичните стратегии за лечение, включително ензимно заместване или фармакологичен шаперон, имат ограничена ефикасност при напреднали случаи с необратимо увреждане на органите, така че ранното започване е вероятно важно. Ензимо-заместителна терапия е показана при всички симптомни пациенти с класическо заболяване, включително деца, при най-ранните признаци на засягане на органи.⁹⁷⁴ Терапевтичните стратегии, които в момента се разработват, включват ERTs от

второ поколение, терапии за намаляване на субстрата и генни и mRNA терапии.⁹⁸⁰

7.6.2. RAS-опатии

7.6.2.1. Определение

RAS-опатиите съставляват група от мултисистемни синдроми, причинени от варианти в каскадата на RAS-митоген-активираната киназа (RAS-MAPK),⁹⁸⁴⁻⁹⁸⁶ включително синдром на Noonan,⁹⁸⁷⁻⁹⁸⁹ синдром на Noonan с множество лентигини,^{990,991} синдром на Costello,^{992,993} и сърдечно-лицево-кожен синдром.⁹⁹⁴⁻⁹⁹⁶

7.6.2.2. Диагностика, клинична обработка и диференциална диагноза

Съмнението за подлежаща RASопатия трябва да се повдигне при HCM с начало в кърмаческа и детска възраст със съпътстващи ВС^{3262,263,991,997-1000} или екстракардиални аномалии (вж. **Таблица 22**). Генното изследване се препоръчва за диагностика, когато са налице фенотипни характеристики. В сравнение със саркомерната HCM, асоциираната с RASопатия HCM (RAS-HCM) показва по-ранна възраст при поставяне на диагнозата,^{261, 999} повишена честота и тежест на лявата или бивентрикуларната обструкция,^{258,262,1001} и чести ранни хоспитализации за сърдечна недостатъчност или необходимост от интервенционни процедури или операция.²⁵⁸ Белодробната стеноза е най-често асоциираното ВСЗ, с честота между 25% и 70% и неблагоприятен изход на белодробната валвулопластика.^{256,1002-1004}

7.6.2.3. Клинично протичане, лечение и стратификация на риска от внезапна смърт

Данните от Северноамериканския регистър на педиатричните кардиомиопатии¹⁰⁰⁵ показват по-ниски нива на преживяемост сред пациенти с RAS-HCM в сравнение с несиндромна HCM, особено при пациенти, които са били диагностицирани преди 1-годишна възраст. Понастоящем специфичните за заболяването рискови фактори за ВСС са предмет на дебат и могат да включват степента на ЛК хипертрофия, удължения QTc интервал, рисков скор на ЕКГ за HCM,⁷⁷¹ и скор HCM Risk-Kids >6%.^{81,826}

7.6.2.4. Лечение

Не-вазодилатативните бета-блокери трябва да се титрират до максимална поносима доза при пациенти с RAS-HCM, особено в случаи на тежка двукамерна обструкция.^{248,1002,1006-1008} Калциевите антагонисти могат да се разглеждат като възможност от втора линия при пациенти >6-месечна възраст, когато терапията с бета-блокери е неефективна или не се толерира.^{267,639} Хирургична миектомия и ортотопна сърдечна трансплантация могат да се вземат предвид в центрове с голям обем след мултидисциплинарна оценка от сърдечен екип.^{265,266,1009-1011} Белодробна валвулопластика може да се вземе предвид при деца и кърмачета с тежка обструкция на ДК изходен тракт (RVOTO).¹⁰¹²⁻¹⁰¹⁵

крайната диастолна дебелина на стената. Степента на TWI в ЕКГ, ЛКИФ, крайната диастолна дебелина на задната стена на ЛК, фиброзата изобразена с CMR и hs-TnT бяха предложени като негативни прогностични фактори.¹⁰³⁵

7.6.3.4. Лечение

Понастоящем не е налично специфично лечение за атаксия на Friedreich. Лечението с идебенон, аналог на коензим Q10, показва потенциал за подобряване на ЛК маса и сърдечните резултати в проучвания с отворен протокол;¹⁰³⁶ въпреки това, четири РКИ¹⁰³⁷⁻¹⁰⁴⁰ не показват значителна полза върху сърдечните или неврологичните резултати.

7.6.4. Нарушения в съхранението на гликоген

7.6.4.1. Определение

Нарушенията на съхранението на гликоген (GSDs) представляват хетерогенна група от метаболитни заболявания, включително болест на Pompe в ранна детска възраст (GSD, тип IIa), болест на Danon (GSD, тип IIb) и болест на PRKAG2.²⁷²

7.6.4.2. Диагностика, клинична обработка и диференциална диагноза

Въпреки голямата клинична хетерогенност, изява в рамките на първите няколко месеца от живота, хипотония, нарушение в растеж, генерализирана мускулна слабост и тежка необструктивна HCM с концентричен модел, последвана от хипокинетична кардиомиопатия в краен стадий, обикновено в рамките на първата година от живота, са типични за GSD IIa.^{259,268,1041,1042} Късият PR интервал и повишените волтажи на ЕКГ могат да представляват полезни диагностични признаци за GSDs.^{1042,1043} Синдромът на PRKAG2 трябва да се подозира при установяване на аутозомно доминантно предаване и връзка с болест на проводната система, включително камерна преекситация, синдром на болния синусов възел, ПМ, AV блок, забавено вътрекамерно провеждане или синоатриални блокове.¹⁰⁴³⁻¹⁰⁴⁷ X-свързаният модел на унаследяване е типичен за болестта на Danon (GSD IIb). Скелетната миопатия, комбинирана със затруднения в обучението, засягането на ретината и камерната пре-екситация са открити при мъже, засегнати от болестта на Danon, докато при засегнатите жени сърдечният фенотип може да бъде изолиран.¹⁰⁴⁸⁻¹⁰⁵²

7.6.4.3. Клинично протичане, лечение и стратификация на риска

При липса на терапевтична интервенция, болестта на Pompe има лоша прогноза, преди всичко поради краен стадий на сърдечна недостатъчност.^{268,1041} Наскоро, данни от голям многоцентров европейски регистър показаха, че болестта на Danon има злокачествен фенотип, но няма достатъчно данни за идентифициране на потенциални рискови фактори за внезапна смърт.¹⁰⁴⁹ Внезапна сърдечна смърт настъпва при почти 10% от пациентите със синдром PRKAG2, главно като последица от напреднал AV блок, надкамерна тахикардия дегенерираща до КФ или масивна хипертрофия.^{1044,1053,1054}

7.6.4.4. Лечение

При пациенти с GSD IIa се препоръчва ензимо-заместваща терапия.^{269,274,275,1055,1056} Към днешна дата няма одобрени етиологични терапии за PRKAG2 синдром и болест на Danon. Терапията за сърдечна недостатъчност, антиаритмичната терапия и показаната за имплантиране на устройства са включени в Раздел 6.10.

7.7. Амилоидоза

Предоставянето на конкретни препоръки за оценка и лечение на сърдечна амилоидоза е извън обхвата на този документ. Вместо това, работната група препраща читателя към изявлението за позиция от 2021 г. на работната група на ESC по миокардни и перикардни заболявания за диагностика и лечение

на сърдечната амилоидоза.³⁷⁵ Настоящият раздел подчертава само ключовите проблеми на диагностиката и лечението.

7.7.1. Определение

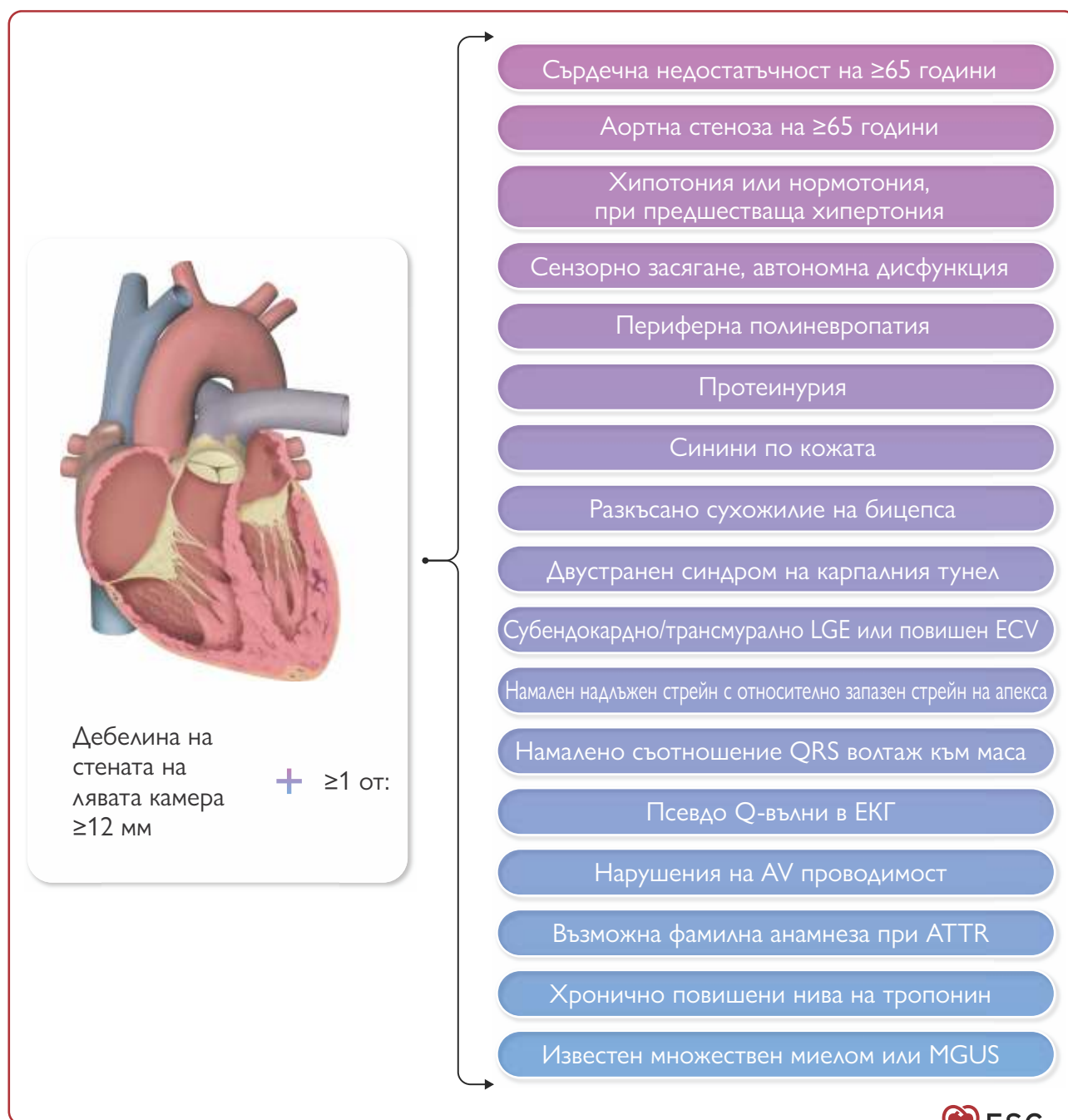
Сърдечната амилоидоза се характеризира с извънклетъчно отлагане на неправилно нагънати протеини в камерния миокард с патогномоничното хистологично свойство на зеленото двойно пречупване, когато се наблюдава под кръстосано поляризирана светлина след оцветяване с Congo Red.³⁷⁵

Въпреки че на времето се смяташе за рядко заболяване, получените през последното десетилетие данни, показват, че сърдечната амилоидоза се подценява като причина за често срещани сърдечни заболявания или синдроми като HFrEF, аортна стеноза или необяснима ЛКХ, особено при възрастни хора.¹⁰⁵⁷⁻¹⁰⁵⁹ Въпреки че са описани девет различни видове сърдечна амилоидоза, повечето случаи съответстват на моноклонална имуноглобулинова леко-верижна амилоидоза (AL) или транстиретинова амилоидоза (ATTR), или в нейната наследствена (ATTRv), или придобита (ATTRwt) форма.³⁷⁵ Формата ATTRwt, която е свързана със стареенето, понастоящем се счита за най-честата форма на сърдечна амилоидоза в световен мащаб.

7.7.2. Диагностика, клинична обработка и диференциална диагноза

Сърдечна амилоидоза трябва да се заподозре при пациенти с повишена дебелина на стената на ЛК при наличие на сърдечни или екстракардиални червени знаци и/или в специфични клинични ситуации, както е описано подробно във Фигура 21, особено при пациенти на възраст >65 години.³⁷⁵

Сърдечната амилоидоза може да бъде диагностицирана с помощта на инвазивни, както и на неинвазивни диагностични критерии.³⁷⁵ Инвазивните диагностични критерии се прилагат за всички форми на сърдечна амилоидоза, докато неинвазивни критерии се приемат само при ATTR. Инвазивните критерии включват демонстрация на амилоидни фибрили в сърдечната тъкан или, като алтернатива, демонстрация на амилоидни отлагания при екстракардиална биопсия, придружени от характерни признаци на сърдечна амилоидоза при ехокардиография или CMR.³⁷⁵ Неинвазивните критерии включват типични ехокардиографски/CMR находки, комбинирани с планарна и еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT) степен 2 или 3, поглъщане от миокарда на радиофармацевтиците: 99mTc-пирофосфат (99mTc-PYP) или 3,3-дифосфоно-1,2-сцинтиграфия с пропанодикарбоксилна киселина (DPD), или хидроксиметилден дифосфонат (HMDP) и задължително изключване на клонална дискразия чрез всичките следни тестове: свободни леки вериги, електрофореза на серумните и уринни протеини с имунофиксация.¹⁶⁸ Трябва да се вземе предвид томографска сцинтиграфия, за да се намали броят на погрешните класификации.¹⁰⁶⁰ Фалшиво отрицателни сканирания могат да настъпят рядко при някои ATTRv генотипове; фалшивите положителни резултати могат да се дължат на AL, скорошен миокарден инфаркт или дългосрочна употреба на хлорокин.³⁷⁰ Следователно планарната и SPECT сцинтиграфия, съчетана с оценка за моноклонални протеини, последвана, ако е необходимо, от CMR и/или сърдечна/екстракардиална биопсия, позволява, както е описано във **Фигура 22**, правилна диагноза при пациенти с предполагаеми признаци/симптоми.³⁷⁵ Сканирането с DPD/PYP/HMDP не може да направи разлика обаче между див тип и мутирал ATTR и следователно е необходимо генетично изследване. Трябва да се отбележи, че генетичното изследване на TTR се препоръчва при всички пациенти с транстиретинова амилоидна кардиомиопатия (ATTR-CM), независимо от възрастта, тъй като 5% от пациентите с ATTR-CM на възраст ≥70 години (а 10% при жените) имат ATTRv.^{375,1061}



Фигура 21 Скрининг за сърдечна амилоидоза. ATTR, транстиретинова амилоидоза; AV, атриовентрикуларен; ЕКГ, електрокардиограма; ECV, извънклетъчен обем; LGE, късно гадолиниеве усилване; MGUS, моноклонална гамопатия с неопределено значение.

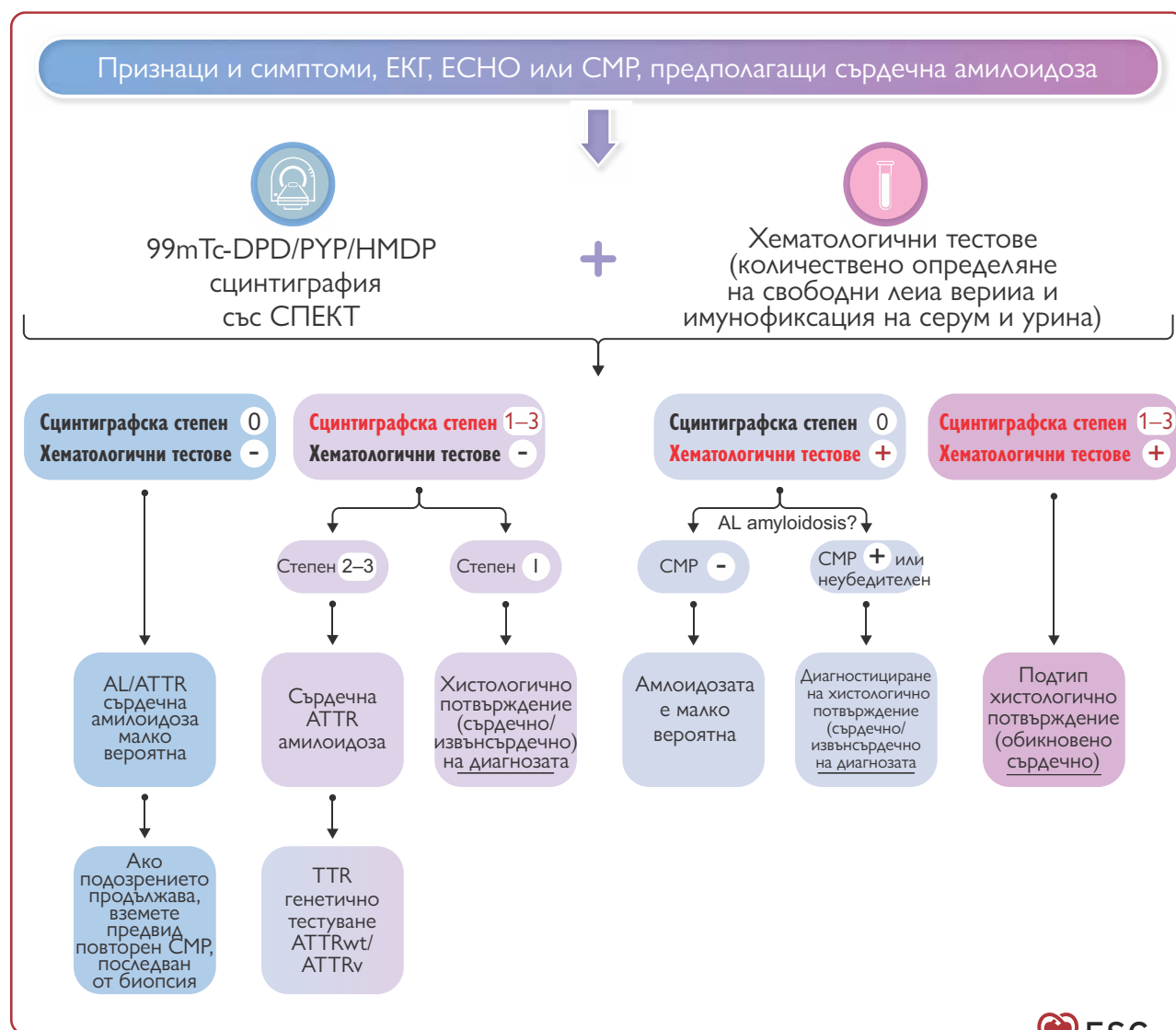
7.7.3. Клинично протичане и стратификация на риска

Сърдечната амилоидоза е прогресиращо заболяване с лош изход, ако не се лекува. Амилоидната лековерижна сърдечна амилоидоза е свързана с по-бърза прогресия на сърдечната недостатъчност и по-лоша прогноза от ATTR.^{1058,1062,1063} За щастие, прогнозата на AL амилоидоза се е подобрила значително с въвеждането на много ефективни терапии, способни да намалят драстично производството на кардиотоксични леки вериги.¹⁰⁶⁴ Прогнозата при ATTR зависи от варианта, степента на сърдечно засягане и неврологичния фенотип.^{1065–1068} Няколко мултипараметрични системи за стадиране, базирани на биомаркери, са разработени за AL^{1069,1070} и ATTR сърдечна амилоидоза^{1066–1068} (вж. Допълнителни данни онлайн, Таблица S5).

7.7.4. Лечение

Лечението на сърдечната амилоидоза включва лечение и предотвратяване на усложненията и спиране или забавяне на отлагането на амилоид чрез специфично лечение.^{375,1071} Няма доказателства в подкрепа на използването на стандартна терапия за сърдечна недостатъчност, която често не се понася добре, с изключение на диуретиците (вж. Раздел 6.10.2).^{1072,1073}

Естествената история на сърдечната амилоидоза свързва болест на електрическата проводимост на сърцето със симптомна брадикардия и напреднал AV блок.^{375,1074,1075} Клиничният праг на показанието за поставяне на пейсмейкър трябва да е нисък, защото с напредването на болестта имплантацията на устройството дава възможност за честотен отговор при физическо натоварване и корекция дозата на медика-



Фигура 22 Скрининг за сърдечна амилоидоза. ATTR, транстиретинова амилоидоза; AV, атриовентрикуларен; ЕКГ, електрокардиограма; ECV, извънклетъчен обем; LGE, късно гадолиниеве усилване; MGUS, моноклонална гамопатия с неопределено значение.

медикаментите.^{375,1074} Ролята на ICD при сърдечна амилоидоза за превенция на ВСС не е напълно изяснена, но наличните данни не подкрепят използването му за първична превенция.^{1076,1077}

7.7.4.1. Специфични терапии

Терапията за AL сърдечна амилоидоза се основава на лечение на подлежащия хематологичен проблем с химиотерапия или автологна трансплантация на стволови клетки.¹⁰⁶⁴

Стабилизирането на транстиретинова и редукцията на производството му са в основата на лечението на ATTR сърдечната амилоидоза. Тафамидис намалява общата смъртност и сърдечно-съдовите хоспитализации при ATTR, като най-голям ефект се постига при пациенти с функционален клас I и II по NYHA.¹⁰⁷⁸ Провеждат се допълнителни проучвания с други стабилизиращи агенти и други молекули, които намаляват производството на TTR.^{1078a}

8. Други препоръки

8.1 Спортове

8.1.1 Сърдечно-съдови ползи от физически упражнения

Редовната физическа активност и системните упражнения имат няколко ползи за сърдечно-съдовата система, психологията и QoL. Чрез ограничаване на рисковите фактори за атеросклероза, като затлъстяване и инсулинова резистентност,¹⁰⁷⁹ хипертония,¹⁰⁸⁰ и хиперлипидемия,¹⁰⁸¹ редовната физическа активност е свързана с до 50% намаляване на риска от нежелано събитие от КАБ при хора на средна възраст и по-възрастни лица.^{1082,1083} Лицата, които спортуват редовно, живеят 5–7 години по-дълго от своите обездвижени колеги,¹⁰⁸⁴ и са с по-нисък риск от мозъчно-съдови инциденти¹⁰⁸⁵ и някои злокачествени заболявания.^{1085–1087} Тези ползи, които могат да бъдат извлечени по-късно в живота, се отнасят и за лица с установено сърдечно-съдово заболяване. За определяне на нивата на интензивност на упражненията, моля, вижте Допълнителни данни онлайн, Таблица S6.

8.1.2. Свързана с упражнения внезапна сърдечна смърт и предишни препоръки за физическо натоварване при пациенти с кардиомиопатия

Интензивните упражнения могат да предизвикат миокарден инфаркт и фатални аритмии сред лицата с подлежащо сърдечно-съдово заболяване.¹⁰⁸⁸⁻¹⁰⁹¹ Наложено върху патологичния субстрат на самата болестна единица, натоварването може да предизвика внезапен сърдечен арест чрез механични натоварващи сили в коронарните артерии, ефектите от високите концентрации на циркулиращите катехоламини, условията на повишеното сърдечно натоварване, повишената вътрешна температура, електролитните промени и киселинно-алкални нарушения.

Кардиомиопатиите са водеща причина за свързана с физическо натоварване ВСС при млади хора в западния свят.^{40,1092-1095} Установената връзка между натоварването и ВСС от кардиомиопатия и констатацията, че при някои фенотипове кардиомиопатия физическото натоварване може да ускори прогресията на основния кардиомиопатичен болестен процес е довела в миналото до рестриктивни препоръки за упражнения при всички засегнати пациенти, независимо от патологията, тежестта на заболяването, симптоматичния статус, общия рисков профил или предишни терапевтични интервенции, включително ICD.¹⁰⁹⁶⁻¹⁰⁹⁸ По тази причина хората с кардиомиопатия често се обездвижват, поради страх от потенциална ВСС и натрупват рискови фактори за атеросклеротична КАБ, което крие по-лоша прогноза.^{1099-1102,1096,1097}

8.1.3. Препоръки за физическо натоварване при хипертрофична кардиомиопатия

Скорешни предклинични¹¹⁰³ и клинични данни подсказват, че умерените упражнения могат да бъдат полезни и безопасни при пациенти с HCM.¹⁰⁹⁸⁻¹¹⁰² Информацията за безопасната доза интензивни упражнения все още е ограничена, но хетерогенната морфология и патофизиология на HCM означава, че някои лица могат да вземат участие в интензивни упражнения, включително състезателни спортове с висока интензивност.⁷⁶⁰ Повечето спортисти, способни да тренират интензивно, имат лека АК хипертрофия, нормален размер или увеличена АК, нормална диастолна функция и са без данни за LVOTO.^{1104,1105} Наличните данни показват в момента, че участието в интензивни упражнения и състезателен спорт може да се вземе предвид в избрана група предимно възрастни пациенти, които имат лека морфология и ниско-рисков профил.¹¹⁰⁶⁻¹¹⁰⁸ Въпреки това, проучванията, изследващи ефекта от интензивните упражнения или състезателните спортове с умерена до висока интензивност върху естествената еволюция на HCM, нямат подходящ дизайн и достатъчна статистическа сила, че да отговорят на въпроса и имат потенциални проблеми, свързани с пристрастия при подбора. Независимо от това, на базата на изникналите доказателства, работната група се съгласи да възприеме сравнително либерален подход, като се застъпи за това, че след подходящ подбор, някои лица с ниско-рисков профил могат да участват в упражнения с висока интензивност и състезателен спорт след цялостна експертна оценка и споделена дискусия, като се подчертава непредсказуемия характер на свързаната с натоварване ВСС при HCM. Не се препоръчват спортни дисциплини, при които синкопът може да доведе до фатално случайно нараняване или опасност за останалите.

Пациентите с положителен генотип/отрицателен фенотип могат да участват във всички състезателни спортове; все пак се препоръчва годишна оценка, за да се направи проверка за развитие на фенотипни болестни характеристики.¹¹⁰⁹

8.1.4. Препоръки за физически упражнения при аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия

Аритмогенната деснокамерна кардиомиопатия е призната причина за свързана с физическо натоварване ВСС при млади безсимптомни лица,^{40,890} за която се постулира, че е резултат от камерно разтягане, водещо до миоцитно увреждане с последващо възпаление и фибро-мастно заместване на камерния

миокард. Фатални аритмии могат да възникнат по време на възпалителния процес или поради миокарден цикатрикс. В допълнение, има данни, които предполагат, че упражненията с висока интензивност са свързани с ускоряване на болестния фенотип при лица с ARVC, включително тези, които са генотип-положителни/фенотип-отрицателни, и особено тези с варианти на RCP2.^{181,1110-1114} Има освен това доказателства, че ограничаването на упражненията подобрява клиничните резултати при пациенти с ARVC.^{40,1111,1115-1117} Въз основа на тези данни работната група препоръчва да не се правят интензивни упражнения или състезателни спортове при лица с ARVC, като част от процеса на вземане на решения. Доказателствата за въздействието на упражненията при лица с положителен генотип/отрицателен фенотип са по-ограничени. В тези случаи работната група препоръчва предпазлив подход в контекста на съвместното вземане на решения, когато се обсъжда участие в състезателни спортове. Леката до умерена физическа активност до 150 минути на седмица се счита за безопасна и се препоръчва при лица с негативен фенотип.¹¹¹⁸

8.1.5. Препоръки за физически упражнения при дилатативна кардиомиопатия и недилатативна левокамерна кардиомиопатия

Има доказателства, че умерените упражнения при оптимално лекувани пациенти с DCM подобряват функционалния капацитет, камерната функция и QoL,¹¹¹⁹ но интензивните упражнения и състезателните спортове могат също да предизвикат фатални аритмии при DCM и NDLVC.^{1093,1120-1122}

По принцип, симптомните лица с DCM и NDLVC трябва да се въздържат от повечето състезателни и аматьорски спортове или упражнения, свързани с умерена или висока интензивност. Избрана група от безсимптомни индивиди с DCM и NDLVC, които имат леко нарушена АК функция без индуцирани от упражнения аритмии или значителна миокардна фиброза, могат да участват в повечето състезателни спортове.

Въпреки че естествената история на повечето патогенни варианти, способни да причинят DCM и NDLVC е неизвестна, би било разумно да се разрешат интензивни упражнения и състезателни спортове при повечето индивиди с патогенни варианти, когато липсват явни характеристики на ДКМП или NDLVC. Специално внимание трябва да се обърне обаче на индивиди с патогенни варианти на гени, които са свързани с повишен риск от животозастрашаващи аритмии, като варианти на ламин A/C^{181,1123} или TMEM43, за които има нови доказателства, че физическото натоварване може да има неблагоприятен ефект върху сърдечната функция и риск от потенциално фатални аритмии. Въздействието на интензивните упражнения при пациенти с патогенни варианти в други високорискови гени, като варианти на филамин C,¹¹¹² проявяващи DCM или NDLVC фенотипове не е напълно изяснено; но екстраполацията на нашето разбиране за ефекта от упражненията върху някои ARVC и DCM фенотипове изисква повишено внимание.

Препоръки Таблица 31 – Препоръки за физически упражнения при пациенти с кардиомиопатия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Всички кардиомиопатии		
Препоръчват се редовни физически упражнения с ниска до умерена интензивност при всички способни индивиди с кардиомиопатия.	I	C

Продължава

При всички пациенти с кардиомиопатия се препоръчва индивидуална оценка на риска за предписване на физическо натоварване.	I	C
HCM		
Упражненията с висок интензитет и състезателният спорт трябва да се вземат предвид при лица с положителен генотип/отрицателен фенотип, които се стремят да ги правят. ¹¹²⁴	IIa	C
Упражнения с висок интензитет и състезателен спорт могат да се вземат предвид при безсимптомни нискорискови ^c лица с морфологично лека хипертрофична кардиомиопатия при липса на обструкция на левокамерния изход в покой или при индукция и предизвикани от упражнения комплексни камерни аритмии. ^{1107,1113,1125,1126}	IIb	B
Упражнения с висок интензитет, включително състезателни спортове, не се препоръчват при лица с висок риск и при лица с обструкция на левокамерния изходен тракт и индуцирани от упражнения комплексни камерни аритмии.	III	C
ARVC		
Избягване на високо-интензивни упражнения, включително състезателни спортове, може да се вземе предвид при индивиди с положителен генотип/отрицателен фенотип в семейства с ARVC. ^{1111,1116,1117}	IIb	C
Умерени и/или високоинтензивни упражнения, включително състезателни спортове, не се препоръчват при лица с ARVC. ^{181,1111–1114}	III	B
DCM и NDLVC		
Трябва да се вземат предвид упражнения с умерена и висока интензивност при генно положителни и фенотип-отрицателни лица (с изключение на патогенни варианти на LMNA и TMM43), които се стремят да правят това. ¹¹²³	IIa	C
Упражнения с висока интензивност и състезателен спорт могат да се вземат предвид при избрана група от безсимптомни и оптимално лекувани индивиди с фракция на изтласкване на лявата камера $\geq 50\%$ при липса на индуцирани от упражнения комплексни аритмии.	IIb	C
Упражнения с умерена интензивност могат да се имат предвид при безсимптомни и оптимално лекувани лица с фракция на изтласкване на лявата камера 40–49% при липса на предизвикани от упражнения комплексни аритмии.	IIb	C
Високо-интензивни упражнения, включително състезателен спорт, не се препоръчват при симптомни лица, тези с фракция на изтласкване на лявата камера $\leq 40\%$, предизвикани от упражнения аритмии или патогенни варианти в LMNA или TMM43.	III	C

ARVC, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; DCM, дилатативна кардиомиопатия; HCM, хипертрофична кардиомиопатия; LMNA, лами A/C; NDLVC, недилатативна левокамерна кардиомиопатия; TMM43, транс-мембранен протеин 43.

^aПрепоръчителен клас.

^bДоказателствено ниво.

^cВж. Раздел 7.1.5 за рискова оценка при ХКМП.

© ESC 2023

8.2. Репродуктивни проблеми

Бременността и след-родовият период са периоди на повишен риск от сърдечно-съдови усложнения при жени с кардиомиопатии.^{1127–1130} Кардиомиопатията може също да бъде диагностицирана за първи път по време на бременност или да възникне по време на бременност, както PPCM.¹¹³¹

Рискът, свързан с бременността при пациент с кардиомиопатия, се преценява с помощта на модифицираната Класификация на Световната здравна организация (мСЗО).¹¹³⁰ Бременността е противопоказана при жени в клас IV по СЗО, включително пациенти с ФИ <30% или NYHA клас III–IV, или предишни PPCM с персистиращо увреждане на ЛК функция.

8.2.1. Контрацепция, оплождане ин витро и хормонално лечение

Консултации за безопасна и ефективна контрацепция са необходими при всички жени във фертилна възраст. Контрацептивите, съдържащи етинилестрадиол, крият най-голям риск от тромбоза¹¹³² и не се препоръчват при жени с висок риск от тромбо-емболично заболяване. Контрацептивите, съдържащи само прогестин, са алтернатива, тъй като имат малък или никакъв ефект върху коагулационните фактори, кръвното налягане и липидните нива. Базираните на действащи на левоноргестрел обратими контрацептивни импланти или вътрешматочни устройства са най-безопасните и ефективни контрацептиви и имат малко странични ефекти по отношение на кардиомиопатиите.

Медицински подпомаганото размножаване добавя рискове, отвъд тези на самата бременност; суперовулацията е протромботична и може да бъде усложнена от синдром на овариална хиперстимулация, със забележими промени в плазмения обем и даже още по-голям риск от тромбоза. Хормоналната стимулация трябва внимателно да се обмисли при жени, които имат заболяване клас III по СЗО (КТ или HCM) или които са на антикоагуланти.

8.2.2. Лечение във връзка с бременността

8.2.2.1. Пред-бременност

Пациенти с известна кардиомиопатия и с риск от развитие на кардиомиопатия трябва да получат консултация преди бременността от мултидисциплинарен екип: кардиологичен екип с опит при бременност. Индивидуалният риск на жената при бременност трябва да се обсъди използвайки класификацията на СЗО, в допълнение към обсъждането на вероятността от предаване на болестта на потомството и как да се намали транс-генеративният риск от предаване на заболяването.

За индивидуална оценка на риска, минимумът е ЕКГ, ехокардиография и тест с натоварване. Няколко аспекта трябва да бъдат обсъдени с жената, включително дългосрочна прогноза, лекарствена терапия, преценен риск и изход за майката, и планове за грижите по време на бременност и раждане.

8.2.2.2. Бременност

При жени с мСЗО клас II–III, III и IV (включително жени с ХКМП, КТ и ФИ <35%), лечението по време на бременност и около раждането трябва да се извършва в експертен център от мултидисциплинарен екип: кардиологичният екип с опит при бременност, включително кардиолози с опит при кардиомиопатии и аритмии; акушер-гинеколози; и анестезиолози. В зависимост от конкретния случай могат да бъдат включени и други специалисти (генетик, кардио-торакален хирург, детски кардиолог, специалист по фетална медицина, неонатолог и др.). Трябва да се създаде план за родоразрешение, който включва детайли за индукцията; подход по време на процеса на раждане, самото раждане; и след-родино проследяване.

8.2.2.3. Определяне на времето и начина на раждане

Времето и начинът на раждане трябва да бъдат персонализирани според вида кардиомиопатия, камерната

функция, класа по NYHA, аритмичния риск и тромбоемболическият риск. Вагиналното раждане е свързано с по-малка загуба на кръв и по-нисък риск от инфекция, венозна тромбоза и емболия в сравнение с цезаровото сечение и трябва да се препоръчва при повечето жени. Цезаровото сечение трябва да се вземе предвид при акушерски показания, пациенти с тежка обструкция на изходния тракт или в случаи на тежка остра/нелечима сърдечна недостатъчност, или в случаи с висок риск от застрашаваща аритмия и при пациенти, които раждат на перорални антикоагуланти.¹¹³⁰ По време на раждането, хемодинамиката и сърдечният ритъм трябва да се проследяват на индивидуална основа при пациенти с кардиомиопатия.

8.2.2.4. След раждането

След-парталният период е свързан със значителни хемодинамични промени и редистрибуция на течностите, особено през първите 24–48 h след раждането, което може да предизвика сърдечна недостатъчност. Следователно хемодинамичното мониториране трябва да продължи най-малко 24–48 часа при рискови пациенти. Повечето лекарства навлизат в млякото и по този начин могат да бъдат противопоказание за кърмене (вж. Раздел 8.2.2.5).

8.2.2.5. Фармакологично лечение: общи аспекти

Фармакологичното лечение при бременни трябва да бъде същото, както при небременни пациенти, с избягване на лекарства, противопоказани по време на бременност, като ACE-I, ARBs и ренинови инхибитори.¹¹³⁰ Първият триместър е свързан с най-голям тератогенен риск. Препоръчва се фармакологичната терапия да започне възможно най-късно по време на бременност и с най-ниската ефективна доза. Експозицията на лекарството по-късно през бременността може да доведе до неблагоприятни ефекти върху растежа и развитието на плода. Препоръчва се да се проверят данните за лекарството и безопасността преди започване на ново лекарство по време на бременност; вжте **Таблица 7** в Препоръки на ESC 2018 г. за лечение на сърдечно-съдови заболявания по време на бременност.¹¹³⁰ От този списък анти-аритмичните средства могат да бъдат обобщени, както следва:

- С добра поносимост: соталол, перорален верапамил.
- Докато ползите и рисковете трябва да се оценяват във всеки отделен случай, следните лекарства често могат да бъдат продължени, ако има ясни показания за употреба по време на бременност: биспролол, карведилол, дигоксин, дилтиазем (възможни тератогенни ефекти), дизопирамид (маточни контракции), флекаинид, лидокаин, метопролол, надолол, пропранолол, верапамил, хинидин.
- Недостатъчно данни: ивабрадин, мексилетин, пропафенон, вернакалант.
- Противопоказни: амиодарон, атенолол, дронедазон, ACE-I, ARB, инхибитори на ренин и спиронолактон.¹¹³⁰

Текущото лечение с бета-блокери при кардиомиопатии трябва да продължи по време на бременността, при строго мониториране на растежа на плода. След раждането се препоръчва проследяване на сърдечния ритъм на бебето в продължение на 48 h. Употребата на бета-блокери и антикоагуланти по време на бременност е описана в Препоръки на ESC 2018 г. за лечение на сърдечно-съдови заболявания по време на бременност.¹¹³⁰

Употребата на антагонисти на витамин К през първия триместър води до ембриопатия (дефекти на крайниците, хипоплазия на носа) в 0,6–10% от случаите.^{1133,1134} За разлика от тях, нефракционираният хепарин (НФХ) и хепаринът с ниско молекулно тегло (LMWH) не преминават през плацентата; следователно, заместването на VKA с НФХ или LMWH в седмици 6–12 почти елиминира риска от ембриопатия. Този риск зависи и от дозата (0,45–0,9% при ниска доза варфарин). Вагиналното раждане, докато майката е на VKAs, е противопоказано поради риска от фетална интракраниална хеморагия. Хеморагични усложнения при майката възникват при всички лечебни режими,

но честотата е по-ниска при VKA, отколкото при LMWH/НФХ през цялата бременност.¹¹³⁰

Приемът на VKA трябва да продължи до настъпване на бременност. Трябва да се обмисли продължаване на приема на VKAs през цялата бременност, когато дозата е ниска (вж. **Таблица 7** в Препоръки на ESC 2018 г. за лечение на сърдечно-съдови заболявания по време на бременност¹¹³⁰). Таргетното международно нормализирано съотношение (INR) трябва да бъде избрано в съответствие с настоящите указания, като INR се проследява седмично или на всеки 2 седмици. Препоръчва се самоконтрол на INR при подходящи пациенти. Като алтернатива, в зависимост от показанията, може да се обмисли преминаване към LMWH от седмици 6–12 под строго наблюдение при пациенти с изискване за ниска доза. Когато е необходима по-висока доза VKAs, трябва да се вземе предвид спиране на VKAs между 6-та и 12-та седмица и замяна с коригирана доза i.v. НФХ или LMWH два пъти дневно с корекция на дозата според пиковите нива на анти-Ха (за LMWH).

В случай на раждане при антикоагулирани жени (не се отнася за механичните клапи) с планирано цезарово сечение, терапевтичното дозиране на LMWH може просто да бъде пропуснато 24 h преди операцията. Ако раждането трябва да бъде извършено по-рано, таймингът на процедурата може да се определи от анти-Ха активността.

Антиаритмична терапия по време на бременност, освен медикаментозната. Имплантиране на ICD и катетърна аблация в идеалния случай трябва да се имат предвид преди бременността при пациенти с висок риск от камерни аритмии, за да се избегнат имплантации и интервенции по време на бременността.¹¹³⁵ Ако по време на бременност има показания за ICD, имплантирането на ICD трябва да се извърши след 8-та гестационна седмица под радиационна защита¹¹³⁶, а показанието трябва да се претегли спрямо ограничения наличен опит. При бременни пациенти със съществуващ ICD трябва да се прави рутинна проверка на ICD и да се дадат съвети преди раждането.

8.2.2.6. Специфични кардиомиопатии

Повечето жени с HCM понасят добре бременността.¹¹³⁷ Усложнения по време на бременност най-често възникват при жени, които имат симптоми, аритмии или нарушена функция на ЛК преди бременността. Градиентите на левокамерния изходен тракт могат да се увеличат леко по време на бременност, а високите градиенти преди бременността са свързани с повече усложнения.¹¹³⁷ Жените трябва да бъдат оценени според рисковия клас по СЗО, като се посочва триместър при пациенти с нисък риск (клас II) и ежемесечно или двумесечно при високорискови пациенти (клас III). При пациентки с ПМ се препоръчва терапевтична антикоагулация с LMWH или VKAs в зависимост от стадия на бременността. При лошо поносимо персистиращо ПМ по време на бременността трябва да се вземе предвид кардиоверсия. При пациенти с тежка LVOTO, на перорални антикоагуланти или тежка сърдечна недостатъчност хиповолемията не се понася добре и трябва да се вземе предвид Цезарово сечение.¹¹³⁰ Епидурална и спинална анестезия трябва да се прилага с повишено внимание, особено при тежка LVOTO, поради потенциална хиповолемиа, а едновременно спинална анестезия трябва да се избягва.

Бременността при ARVC изглежда относително поносима, както показва няколко проучвания, без прекомерна смъртност и без ясен отрицателен дългосрочен резултат.^{1138–1141} Предшестващите КТ представяват рисков клас III на СЗО, което означава проследяване в експертен център на всеки два месеца или всеки месец.

Жените с DCM са изложени на риск от по-нататъшно влошаване на ЛК функцията по време на бременността. Данните подсказват, че бременността може и да не е свързана с дългосрочна неблагоприятна прогресия на заболяването или преживяемост без събития при жени с положителен генотип LMNA.¹¹⁴² Предиктори на майчина смъртност са клас III/IV по NYHA и ФИ <40%. Сило неблагоприятните рискови фактори включват ФИ <20%, тежка митрална регургитация, ДК недостатъчност, ПМ и/или хипотония.¹¹⁴³

8.2.2.7. Перипартална кардиомиопатия

Генетичните изследвания при пациенти с PPCM разкриха генетично сходство между PPCM и DCM. По-конкретно, свързването на терминаращи варианти е демонстрирано за TTN, FLNC, BAG3 и DSP, като най-често участват терминаращи варианти на TTN (открити при ~10% от пациентите).^{44,45} Предполага се, че подходите към генетично тестване при PPCM трябва да са отражение на тези, които са взети при DCM.⁴⁵ Медикаментите, използвани за лечение на сърдечна недостатъчност по време на бременност, изискват специално обсъждане. При наличие на персистираща сърдечна дисфункция лечението трябва да продължи. Употребата на бромокриптин като специфична за заболяването терапия при пациенти с PPCM като допълнение към стандартната терапия за сърдечна недостатъчност показва обещаващи резултати в две клинични изпитвания.^{1144,1145} При тежки случаи на PPCM, временният MCS е използван успешно и трябва да се има предвид при пациенти с хемодинамична нестабилност, въпреки инотропната подкрепа.¹¹⁴⁶ При пациенти с PPCM, праговете за ранни имплантации на ICD трябва да са по-високи, отколкото при други състояния, поради високата степен на спонтанно възстановяване след раждане.¹¹⁴

8.3. Препоръки за несърдечна хирургия

Кардиомиопатиите като цяло са свързани с повишена честота на периперативната сърдечна недостатъчност и аритмии, макар

Препоръки Таблица 32 – Препоръки при репродуктивни въпроси при пациенти с кардиомиопатия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се оценка на риска преди бременността и консултиране при всички жени, използващи модифицираната класификацията на СЗО за риск при майката.	I	C
Консултации за безопасна и ефективна контрацепция се препоръчват при всички жени във фертилна възраст и техните партньори.	I	C
Консултиране върху риска от унаследяване на заболяването се препоръчва при всички мъже и жени преди зачеването.	I	C
Вагинално раждане се препоръчва при повечето жени с кардиомиопатия, освен ако има акушерски показания за цезарово сечение, тежка сърдечна недостатъчност (ФИ <30% или клас III–IV по NYHA) или тежки обструкции на изходния тракт, или при жени, които раждат на фона на перорални антикоагуланти.	I	C
Препоръчва се лекарството да бъде внимателно ревизирано за безопасност преди бременността и коригирано според поносимостта по време на бременност.	I	C
При пациентки с ПМ се препоръчва терапевтична антикоагулация с LMWH или VKAs в зависимост от стадия на бременността.	I	C
Трябва да се вземе предвид продължаване на бета-блокери по време на бременността при жени с кардиомиопатия, със стриктно проследяване на растежа на плода и състоянието на новороденото, както и ако ползите превишават рисковете.	IIa	C
При пациенти с перипартална кардиомиопатия трябва да се има предвид генетично консултиране и тестване.	IIa	C

ПМ, предсърдно мъждене; ФИ, фракция на изтласкване; LMWH, хепарин с ниско молекулово тегло; СЗО, Световна здравна организация; NYHA, Нюйоркската сърдечна асоциация; VKA, антагонист на витамин К.

^aПрепоръчителен клас.

^bДоказателствено ниво.

че трябва да се има предвид значителната вариабилност във фенотипната експресия на кардиомиопатиите. Трябва да се обърне специално внимание на клиничния статус, АКИФ, обемното обременяване и повишените нива на натриуретичните пептиди. В периода след несърдечна хирургия (NCS) течностите, дадени по време на операцията, могат да бъдат мобилизирани, което причинява хиперволемиа и белодробен застой. Следователно повишеното внимание към баланса на течностите има съществено значение.^{1148,1149} Обструктивната HCM заслужава специално внимание поради своята специфична патофизиология, с достатъчна интраоперативна бдителност, избягване на фактори и лекарства, които могат да увеличат LVOTO и незабавно фармакологично лечение и обемно заместване с течности ако е необходимо (вж. Допълнителни данни онлайн, Таблица S7).^{1150,1151}

Концентрациите на натриуретичните пептиди са количествени плазмени биомаркери за наличието и тежестта на хемодинамичния сърдечен стрес и за сърдечна недостатъчност, а повишените концентрации на NT-proBNP могат да улеснят установяването на сърдечната недостатъчност, оптималното интраоперативно проследяване и започване или оптимизиране на терапията за сърдечна недостатъчност след операцията.¹¹⁵² Нещо повече, повишените стойности на NT-proBNP при пациенти с кардиомиопатия са силни предиктори на цялостната прогноза.^{1153–1156}

Пациентите с роднини от първа линия с генетична кардиомиопатия трябва да бъдат оценени с ЕКГ и ехокардиографско изследване, за изключване на наличието на заболяване, независимо от възрастта (вж. Раздел 6.11). Няма специфични данни за рисковете от NCS при фенотип-отрицателни членове на семейството; въпреки това, те са изложени на риск от развитие на заболяването, което може да бъде субклинично по време на NCS.¹¹⁵⁷ Данните при деца с HCM, подложени на обща анестезия за сърдечни и несърдечни процедури, показват, че в специализирани условия с мултидисциплинарно участие периперативната заболеваемост и смъртност са изключително ниски.¹¹⁵⁸⁷

Препоръки Таблица 33 – Препоръки за несърдечна хирургия при пациенти с кардиомиопатия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Пери-оперативно ЕКГ мониториране се препоръчва за всички пациенти с кардиомиопатия, подложени на операция.	I	C
При пациенти с кардиомиопатия и подозирана или известна СН, планирана за междинно или високорискова NCS, се препоръчва повторна оценка на ЛК функция с ехокардиография (оценка на LVOTO при пациенти с HCM) и измерване на нивата на NT-proBNP/BNP, освен ако не е извършено наскоро. ^{1151,1153–1156,1158–1165}	I	B
Препоръчва се пациенти с кардиомиопатия с високорискови генотипове или асоциирани фактори за усложнения от аритмия или сърдечна недостатъчност, или тежка LVOTO, да бъдат насочени за допълнителни специализирани изследвания в отделение за кардиомиопатия, преди да се подложат на планова NCS.	I	C
При пациенти на възраст <65 години с роднини от първа линия с кардиомиопатия се препоръчва ЕКГ и TTE преди NCS, независимо от симптомите.	I	C

ЕКГ, електрокардиограма; HCM, хипертрофична кардиомиопатия; СН, сърдечна недостатъчност; ЛК, лява камера; LVOTO, обструкция на изходния тракт на лявата камера; NCS, несърдечна хирургия; NT-proBNP, N-терминален промозъчен натриуретичен пептид; TTE, трансторакална ехо-кардиография.

^aПрепоръчителен клас.

^bДоказателствено ниво.

9. Изисквания към специализираните отделения по кардиомиопатия

Тъй като геномните тестове и информация са включени в стратегии за рутинна диагностика и лечение на кардиомиопатиите и оценка на риска от заболяване, кардиолозите трябва да се запознаят с общите принципи, които са в основата на тълкуването на резултатите от теста и трябва да могат да предадат последиците на пациентите. Те също трябва да могат да правят и информирани преценки за това кои тестове са подходящи за различни пациенти и клинични ситуации. Рискът от ВСС и възможността членове на семейството да унаследят заболяването прави мултидисциплинарната експертиза, включително генетично консултиране, психологична грижа и асоциациите за подкрепа на пациентите, решаващ аспект на грижите.¹¹⁶⁶ В резултат на това има нарастваща нужда клиниците да развият разбирането си за основните принципи на клиничната генетика и разнообразните клинични прояви на отделни генетични заболявания.^{54,964,1166,1167}

Кардиомиопатиите имат силно хетерогенно клинично представяне и еволюция, която понякога е трудна за прогнозиране. Фенотипът на заболяването може да бъде резултат от различни придобити фактори или генетичен произход. Смесени фенотипове или две състояния при един и същ пациент или сред семейството могат да съществуват едновременно. Генетичната диагностика повдига общи логистични и етични проблеми при нейното изпълнение, както и при тълкуването и съобщаването на резултатите.¹¹⁶⁶ Диагностичният процес, лечението на симптомите и стратификацията на риска често изискват цялостна оценка на пациента и семейството му с участието на мултидисциплинарни екипи. От друга страна, интервенционните процедури (септална аблация, миктомии и т.н.) изискват опит, който могат да постигнат само центрове, които лекуват много пациенти. Специализацията в тази област изисква и постоянна актуализация, за точно характеризиране на болестната прогноза, да бъде гарантиран изборът на най-добрия терапевтичен вариант във всеки отделен случай, а изпълнението на този избор да се гарантира от екип с опит в тази област.

Тези характеристики означават, че адекватното лечение на тези заболявания изисква специфични инструменти, богат опит и мултидисциплинарен основен клиничен подход, които са трудни за постигане.

Звеното за кардиомиопатии обикновено е интегрирано в общо кардиогенетично (или наследствено сърдечно заболяване) отделение, където са интегрирани други специалисти, участващи в наследствени сърдечни и съдови заболявания, като каналопатии, генетични аортопатии, фамилни дислипидемии и редица генетични метаболитни и синдромни заболявания с включване на сърцето. Те представляват организационен модел, насочен към осигуряване на цялостна сърдечно-съдова и генетична оценка и персонализирано лечение при пациенти с наследствени сърдечно-съдови заболявания. Специализираните мултидисциплинарни клиники отдавна се препоръчват като идеален модел за управление на пациенти и семейства с наследствени сърдечни заболявания.^{4,53,559,1166} Такъв модел осъществява цялостната грижа за пациентите и техните

изложени на риск семейни членове, приемайки пациент - центриран подход и оценка на клинични, генетични и психосоциални резултати. По-рано беше докладвана полза от специализираната клиника за лечение на HCM, като пациентите показват по-добро приспособяване и по-малко безпокойство от тези, които не са я посещавали.^{53,224} Освен експертизата в областта на наследствени сърдечни заболявания, наличието на мултидисциплинарен текип, достъпът до добри технически ресурси, участието в специализирани изследователски проекти, наличието на генетично консултиране и семеен скрининг са всичките предпоставки за организиране на кардиогенетична клиника. Способността да се осигури образование и обучение на медицински специалисти и сътрудничеството с асоциациите на пациентите е от изключително значение.

Допълнителни данни онлайн, Таблица S8, синтезират изискванията и уменията и препоръките за професионално образование/обучение, необходимо за кардиогенетична клиника, както предложиха международни експертни асоциации.

10. Живот с кардиомиопатия: съвети за пациентите

Повечето хора с кардиомиопатия водят нормален и продуктивен живот, но малък брой изпитват значителни симптоми и са изложени на риск от усложнения, свързани с болестта. Важно е хората да получават подкрепа и точни съвети от специалисти по кардиомиопатия и други здравни специалисти и да бъдат насърчавани да разбират и управляват сами болестта, независимо от тежестта на заболяването им (вж. Допълнителни данни онлайн и Таблица S9 за описание на процеса на обучение на пациентите).

Таблица 24 Общи препоръки за ежедневна активност при пациенти с кардиомиопатии

Тема	Общо ръководство
Упражнения	Вижте предишния раздел относно препоръките за физически упражнения.
Диета, употреба на алкохол и тегло	- Пациентите трябва да бъдат насърчавани да поддържат препоръчания индекс на телесна маса. - Избягвайте дехидратация, прекомерен прием на алкохол и употреба на лекарства
Тютюнопушене	Няма данни, които да показват взаимодействие между тютюнопушенето и кардиомиопатията, но на пациентите трябва да бъдат дадени общи съвети относно рисковете за здравето, свързани с тютюнопушенето, включително проаритмични и провъзпалителни ефекти и, когато има такава, информация за спиране на тютюнопушенето. ^{1168–1171}
Репродуктивни проблеми	На пациентите трябва да се даде възможност да обсъдят своите опасения свързани с репродуктивните проблеми. Тревожността и депресията след поставяне на диагнозата са чести и някои пациенти може да изразят вина или страх относно генетичната си диагноза и риска от предаване на потомството.
Сексуална активност	- Пациентите трябва да бъдат консултирани относно потенциалния ефект на тяхното лекарство върху сексуалната активност. - Повечето хора с кардиомиопатия ще могат да имат нормална сексуална активност. Трябва да се предоставят индивидуални съвети относно неговата безопасност и възможното въздействие на сексуалната активност върху риска от прогресия на заболяването, камерни аритмии и/или ICD шокове.
Лекарства	На пациентите трябва да бъде предоставена информация за техните лекарства, включително потенциални странични и тератогенни ефекти и взаимодействия с предписани лекарства, лекарства без рецепта и други допълнителни терапии.
Ваксинация	При липса на противопоказания, пациентите трябва да бъдат посъветвани да правят редовни препоръчителни ваксинации (напр. годишна ваксинация срещу грип и SARS-CoV-2).

Продължава

Шофиране	- Повечето пациенти трябва да отговарят на условията за обикновена шофьорска книжка и могат да продължат да шофират, освен ако не получат разсейващи или инвалидизиращи симптоми. - Съветите относно шофьорските книжки за тежкотоварни или пътнически превозни средства трябва да са в съответствие с местното законодателство. - За допълнителна информация относно шофирането с ICDs вижте местните правила.
Професия	- Повечето хора с кардиомиопатия ще могат да изпълняват нормалната си работа. Последствията от тежка физическа работа, която включва напрегната дейност, трябва да се обсъдят със съответния специалист. - За някои професии, като пилоти, военен персонал и персонал на службите за спешна помощ, има строги препоръки или правила за допустимост. - Социалните и финансови последствия от диагнозата кардиомиопатия трябва да бъдат включени в консултирането на роднините преди клиничен или генетичен скрининг.
Почивки и туристически застраховки	- Повечето безсимптомни или леко симптомни пациенти могат да летят безопасно. За допълнителна информация относно летенето с ICD вижте "Пригодност за летенето на пътници със сърдечно-съдови заболявания".¹¹⁷² - Застрахователните компании може да таксуват повече за застраховка при пътуване. В някои държави организациите за подкрепа на пациенти могат да предоставят съвети относно получаването на разумна застраховка.
Живото-застраховане	Диагнозата кардиомиопатия ще доведе до затруднения при получаване на застраховка живот или ипотека. Съвети относно правилата, които се прилагат в различните страни, трябва да бъдат предоставени на пациентите при диагностицирането.
Бременност и раждане	Вж. Раздел 8.2
Образование/Учение	- Учителите и другите лица, които се грижат за тях, трябва да получат съвети и писмена информация, свързана с грижите за деца с кардиомиопатия. - При липса на симптоми и рискови фактори, на децата трябва да се позволи да извършват ниско до умерено ниво на аеробна физическа активност, в съответствие със съвета на техния педиатър кардиолог. Съветите за упражнения с висока интензивност при деца трябва да се ръководят от фенотипа на кардиомиопатията и наличието на симптоми и рискови фактори в рамките на специализирана педиатрична кардиомиопатична среда. - Трябва да се предвидят мерки за деца с обучителни затруднения и други специални нужди. - Родителите, учителите и персоналят на спортните съоръжения трябва да бъдат обучени за CPR и в използването на AEDs.

AED, автоматичен външен дефибрилатор; CPR, сърдечно-белодробна реанимация; ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; SARS-CoV-2, тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

Таблица 24 обобщава някои от ключовите въпроси, които трябва да бъдат обсъдени с пациентите, роднините и болногледачите. Когато е подходящо (напр. при обмисляне на бременност, вж. Точка 8.2), пациентите трябва да бъдат насочени към други специализирани служби.

11. Полови различия при кардиомиопатиите

Половите разлики във фенотипната експресия и последствията са добре документирани в сърдечно-съдовата медицина. Разликите в клиничното протичане, прогресията и изхода при кардиомиопатиите между жени и мъже могат да се дължат на генетични и хормонални различия, но също и на вариации в лечението, достъпа до здравеопазване или отговора към специфични терапии.^{546,1173} Елиминирането на тези вариации представлява главна незадоволена нужда при грижата за кардиомиопатиите.

Кардиомиопатиите обичайно се унаследяват по автозомно доминантен път. Следователно би трябвало разпространението да бъде еднакво между половете. Жените са постоянно по-малко представени от мъжете в клинични проучвания на различни кардиомиопатии (30–40%). Въпреки това, разликата би могла да бъде обяснена с пристрастия при взаимодействието със здравните заведения или с критериите за диагностициране, базирани на неажустирани сърдечни образни измервания; данните от големи родословия изглеждат подкрепят хипотезата, че има реално забавяне във възрастта на фенотипната експресия при женски носители (поне за HCM).^{178,1174–1176}

Жените с HCM се диагностицират по-късно от мъжете (8-13 години по-късно), засегнати са по-тежко, по-често имат LVOTO, имат по-тежки симптоми в началото и по-често развиват напреднала сърдечна недостатъчност по време на проследяването.^{1177,1178} Жени с LVOTO и показания за инвазивни процедури често са по-стари и с по-изразени симптоми от мъжете.^{1179–1181} Жените и мъжете изглеждат показват сходна полза за преживяемост от инвазивната SRT.^{705,1181} Свързаната със смъртност кардиомиопатия, показва, че е по-висока при жените на средна възраст с HCM от тази при мъжете и общото население; това се дължи на по-високата смъртност поради сърдечна недостатъчност. Няма демонстрирана разлика във ВСС между половите при HCM.^{1182,1183}

Жените с DCM може да имат по-добър отговор към терапията и изглеждат имат по-благоприятно клинично протичане, отколкото при мъжете.^{186,1184} Съобщава се, че мъжкият пол е постоянно свързан с повишена честота на ВСС при DCM (общи кохорти и серии със специфични генотипове),^{186,541,872,878,1185–1187} и смърт от сърдечна недостатъчност или трансплантация в общите кохорти DCM.^{1188,1189}

Мъжкият пол и спорт се идентифицират по традиция като променливи, свързани с по-ранна фенотипна пенетрантност и по-тежка експресия на заболяването при генетични носители и са независими предиктори за злокачествени камерни аритмични събития при ARVC.^{522,950,1190–1195} Както при HCM, жени с ARVC може да имат повишен риск от развитие на сърдечна недостатъчност.¹¹⁹³

Докладите за половите разлики при фамилни или генетични РКМП са оскъдни.^{331,546} В сравнение с други видове кардиомиопатии, жените изглеждат еднакво представени, както мъжете в серията с RCM.³³¹

12. Коморбидности и сърдечно-съдови рискови фактори при кардиомиопатии

12.1. Сърдечно-съдови рискови фактори

Пенетрантността на заболяването в носителите на патогенни

генетични варианти, свързани с кардиомиопатия, е непълно. Взаимодействията ген–среда могат да обяснят част от хетерогенността на фенотипната експресия на всички фенотипове кардиомиопатия, въпреки че публикуваните данни се фокусират предимно върху HCM, DCM и ADCM.

12.2. Дилатативна кардиомиопатия

Индивидуалното генетично предразположение благоприятства дилатативен фенотип в присъствието на отключващи фактори, като възпаление, инфекция, токсични инсулти от алкохол или лекарства и тахикардии.

12.3. Хипертрофична кардиомиопатия

Хипертонията и затлъстяването се свързват с пенетрантност и фенотипна експресия на HCM.¹¹⁹⁶ Резултатите в Регистъра за кардиомиопатия/микардит на EORP показват, че пациентите с HCM са били с по-висока честота на сърдечно-съдови рискови фактори в сравнение с данните при общата популация.¹¹⁹⁶ Хипертонията, диабетът и затлъстяването са били свързани с по-напреднала възраст, по-ниска честота на фамилната анамнеза за HCM и BCC, повече симптоми, често ПМ и по-лоша ЛК диастолна функция.¹¹⁹⁷ Хипертонията и затлъстяването са свързани също с по-високи градиенти на LVOT при провокация и АКХ.¹¹⁹⁸

12.4. Аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия

Ролята на интензивните упражнения в експресията на болестта и изхода е проучена при HCM и DCM, но въздействието се оказва особено важно при ARVC (Таблица 25). Въпреки значителните изследвания, патофизиологията на ARVC е сложна и не е добре изяснена. Търсенето на генетични или екологични пускови механизми, като вируси и имунен отговор, не успя да идентифицира рискови фактори. Счита се, че ролята на възпалението върху патофизиологията е ключова.¹¹⁹⁹

Препоръки Таблица 34 – Препоръки за лечение на сърдечно-съдовите рискови фактори при пациенти с кардиомиопатия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Идентификация и лечение на рисковите фактори и придружаващите заболявания се препоръчва като неразделна част от подхода при пациенти с кардиомиопатия.	I	C

^a Препоръчителен клас.

^b Доказателствено ниво.

13. Коронавирусна болест (COVID-19) и кардиомиопатии

Инфекцията с коронавирус 2 с тежък остър респираторен синдром (SARS-CoV-2), известна като COVID-19, се характеризира с висока вариабилност на клиничните прояви и изход с неблагоприятна връзка между подлежащото сърдечно заболяване, включително сърдечната недостатъчност, и SARS-CoV-2-свързаната смъртност.^{1200–1202} Независимо от това, изследването за SARS-CoV-2 инфекция при подлежащи причини за сърдечна недостатъчност, особено кардиомиопатии, е ограничено.

Анализите на международни регистри за кардиомиопатии и SARS-CoV-2 от преваксинационния период са идентифицирали няколко маркера за неблагоприятен изход.¹²⁰³ Предшестващата анамнеза за сърдечна недостатъчност и определени фенотипове (амилоидоза и DCM) са сигнификантно свързани с приемане в интензивно отделение и смърт в сравнение с HCM, ARVC и общата популация. За HCM възрастта, изходният функционален клас, LVOTO и систолната дисфункция са независими предиктори за смърт.¹²⁰⁴

Ваксинацията срещу SARS-CoV-2 беше доказана като безопасна в големи популационни проучвания, а докладите за усложнения, свързани с ваксинацията при пациенти с кардиомиопатия, са много редки. Като се има предвид това и потенциалът за по-лоши резултати при пациенти с кардиомиопатия, заразени с COVID-19, ваксинацията се насърчава при всички пациенти с кардиомиопатия и по-специално при тези с признаци или симптоми на сърдечна недостатъчност.

14. Ключови послания

1. Кардиомиопатиите са по-чести, отколкото се смяташе досега, и обикновено изискват нюансиран подход, който може да се различава от конвенционалния подход при пациенти с аритмия или сърдечна недостатъчност.
2. Етиологията е фундаментална за лечението на пациенти със заболяване на сърдечния мускул, както и внимателното и системно описание на морфологичния и функционалния фенотип е решаваща първа стъпка в диагностичния път.
3. Препоръчва се подход към номенклатурата и диагностиката на кардиомиопатиите, който се базира на преобладаващия фенотип при представянето.
4. Пациентите с кардиомиопатия могат да потърсят медицинска помощ поради поява на симптоми (свързани със сърдечна недостатъчност или аритмия), случайни абнормни находки или в резултат на фамилен скрининг след диагнозата при член на семейството.

Таблица 25 Модулатори на фенотипната експресия на кардиомиопатиите

Състояние	HCM	DCM	ARVC	Експресия
Хипертония	+++	++	?	Хипертрофия, дилатация, дисфункция, ПМ
Диабет	++	+	?	Хипертрофия, дисфункция, ПМ
Затлъст	++	+	?	Хипертрофия, LVOTO, ПМ
Токсичност	–	+++	?	Дилатация, дисфункция
Спор	+	+	+++	Дилатация, дисфункция, камерна аритмия
Вирус	–	++	+	Дилатация, дисфункция, камерна аритмия
Бременност	–	++	–	Дилатация, дисфункция

ПМ, предсърдно мъждене; ARVC, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; DCM, дилатативна кардиомиопатия; HCM хипертрофична кардиомиопатия; LVOTO, обструкция на изходния тракт на лявата камера.

+, степен на положителна асоциация; – липса на окончателна асоциация; ?, неизвестна асоциация.

5. Необходима е мултимодална образна диагностика за характеризиране на сърдечния фенотип (морфология и функция) – включително тъканна характеристика за откриване на неischemичен миокарден цикатрикс – в комбинация с подробна лична и фамилна анамнеза, клиничен преглед, електрокардиография и лабораторни изследвания.
6. Резултатите от образната диагностика трябва да се интерпретират винаги в общия клиничен контекст, включително резултатите от генетичните изследвания, а не изолирано.
7. Характеризирането на тъканите със CMR е от полза при диагностицирането, проследяването на прогресията на заболяването и стратификацията на риска при всеки от основните фенотипове кардиомиопатия.
8. DPD/PYP/HMDP костна скintiграфия или SPECT представляват златен стандарт за диагностика на транстиретинова сърдечната амилоидоза.
9. Наличието на неischemичен камерен цикатрикс или мастно заместване в CMR и/или патологично изследване, които могат да възникнат с или без камерна дилатация и/или систолна дисфункция, може да бъде единственият ключ за диагностициране на кардиомиопатия и може да има прогностично значение, което варира в зависимост от етиологията.
10. Целта на този мултипараметричен и системен подход е да генерира базирана на фенотипа етиологична диагноза, интерпретирайки наличните данни с ориентиран към кардиомиопатия начин на мислене, който комбинира кардиологична оценка с несърдечни параметри.
11. Необходим е мултидисциплинарен подход към грижите за пациентите и гладко преминаване от педиатрична грижа към грижа при възрастни с кардиомиопатия.
12. При пациенти с кардиомиопатия трябва да се извърши генетично изследване, което може да повлияе на стратификацията и управлението на риска.
13. Генетичното консултиране, включително консултирането преди и след тестването, както и психологическата подкрепа са съществен аспект от мултидисциплинарната грижа за пациенти с кардиомиопатия и техните роднини.
14. Педиатричните кардиомиопатии до голяма степен представляват част от същия клиничен спектър както тези, наблюдавани при по-възрастни юноши и възрастни, но кардиомиопатиите с начало през първата година от живота често се свързват с тежки фенотипове и висок процент свързани със сърдечната недостатъчност заболяемост и смъртност.
15. След първата година от живота, генетичните причини за кардиомиопатии в детска възраст са подобни на тези при възрастни.
16. Лечението на симптомите, идентифицирането и превенцията на свързаните с болестта усложнения (включително BCC, сърдечна недостатъчност и инсулт) са крайъгълният камък на подхода при всички кардиомиопатии.
17. Сърдечните миозинови инхибитори (мавакамтен) трябва да се вземат предвид при пациенти с HCM и LVOTO, които остават симптомни въпреки оптималната медицинска терапия.
18. Валидирани инструменти за прогнозиране на риска от BCC (HCM Risk-SCD и HCM Risk-Kids) са първата стъпка в превенцията на внезапната смърт при пациенти с HCM.
19. При пациенти с нисък или среден риск може да са полезни допълнителни рискови маркери, но липсват убедителни данни за въздействието на тези параметри върху персонализираните оценки на риска, генерирани от инструментите за прогнозиране на риска.
20. Фармакологичното лечение на пациенти с DCM не се различава от препоръчаното при хронична сърдечна недостатъчност.
21. Рискът от BCC при пациенти с DCM и NDLVC варира в зависимост от основната причина и генетичния подтип.
22. Резултатите от CMR играят важна роля при насочването за имплантиране на ICD на пациенти с DCM и NDLVC.
23. При пациенти с DCM и NDLVC ICD трябва да се има предвид за определени генетични форми, дори и когато ЛКИФ е >35%.
24. Важно е да се определи етиологията за насочено лечение при пациенти със синдромни и метаболитни кардиомиопатии (т.е. ERT/шаперон при лизозомна болест на натрупването; тафамидис при ATTRwt и др.).
25. Бременността и след-родилният период са свързани с повишен сърдечно-съдов риск при жени с известна кардиомиопатия.
26. Мултидисциплинарен екип трябва да оцени риска, свързан с бременността при пациент с кардиомиопатия.
27. Терапията с бета-блокери при аритмични показатели може да продължи безопасно по време на бременност; преди започване на нови лекарства по време на бременност трябва да се проверят данните за безопасност.
28. Здрави възрастни от всички възрасти и лица с известно сърдечно заболяване трябва да спортуват с умерена интензивност, общо най-малко 150 минути на седмица.
29. Всички пациенти с кардиомиопатия трябва да имат индивидуална оценка на риска за предписване на физическо натоварване. Оценката трябва да се ръководи от три принципа: (i) предотвратяване на животозастрашаващи аритмии по време на тренировка; (ii) лечение на симптомите, за да се позволи спорт; и (iii) предотвратяване на предизвиканата от спорта прогресия на аритмогенното състояние.
30. Индивиди, които са с положителен генотип/отрицателен фенотип или имат фенотип за лека кардиомиопатия и липса на симптоми или каквито и да е рискови фактори, могат да участват в състезателни спортове. При някои високорискови пациенти с HCM, ARVC и NDLVC трябва да се обезсърчат упражненията с висока интензивност и състезателните спортове.
31. Пациенти с високорискови генотипове или свързани фактори за аритмични усложнения или сърдечна недостатъчност, или тежка LVOTO трябва да бъдат насочени за специализирани изследвания, преди упражняване на планови NCS.
32. Идентифицирането и управлението на рисковите фактори и придружаващите заболявания се препоръчва като неразделна част от лечението на пациент с кардиомиопатия.

15. Пропуски в доказателствата

Въпреки че през последните няколко години настъпи голям напредък в генетиката, диагностиката и лечението на пациенти с кардиомиопатия, има редица области, в които все още липсват солидни доказателства и заслужават да бъдат адресирани в бъдещи клинични изследвания.

1. Фенотипове кардиомиопатия.
2. Епидемиология:
 - (a) Преобладаване на фенотипа NDLVC (деца и възрастни).
 - (b) Систематична оценка на разпространението на кардиомиопатните фенотипове в детството.
3. Интегриран подход към пациента:
 - (c) Вграждане на теле-медицина в мрежите за кардиомиопатии.
4. Пациентски път:

Лабораторни тестове:

 - (a) Необходими са проучвания върху нови "omic" биомаркери (протеомика, метаболомика и транскриптомика), за оценка на тяхната потенциална стойност за диагностични и прогностични цели при кардиомиопатии.

Мултимодално изобразяване:

 - (a) Усъвършенстваните ехокардиографски техники, включително STE, са обещаващи, но им липсва стабилно валидиране при кардиомиопатии.
 - (b) Липсва универсално приет, стандартизиран метод за количествено определяне на миокардната фиброза чрез скениране със CMR.
 - (c) Сканиране със CMR може да се извърши при пациенти със

- съвместими имплантируеми устройства, но качеството е ограничено от артефакти.
- (d) Подсилена с изкуствен интелект електрокардиография и образна диагностика за оценка на кардиомиопатиите се оказват нов инструмент за значително подобряване на диагностиката и прогнозата; необходими са допълнителни проучвания за рутинно въвеждане в клиничната практика.
 - (e) Роля на CMR при скрининга на родственици на лица с кардиомиопатия с положителен генотип и в семейства, при които няма сигурно патогенен вариант.
- Генетика:
 - (a) Пенетрантността е слабо характеризирана при повечето патогенни варианти. Това важи за варианти, открити чрез каскаден скрининг на роднини на пациент с кардиомиопатия, както и за варианти, открити в по-широката популация, които може да бъдат секвенирани с друго показание или могат да изберат секвенирането на генома като скринингов тест.
 - (b) Не са известни ползите, вредите и цената на скрининга на гени, свързани с кардиомиопатия при лица без персонална или фамилна анамнеза за кардиомиопатия.
 - Общи принципи на лечението:
 - (a) Лечението на ДК недостатъчност остава до голяма степен не-базирано на доказателства.
 - (b) Необходими са широкомащабни проучвания за определяне на лечението на камерните аритмии при пациенти с генетични кардиомиопатии.
 - (c) Оптимален контрол на СЧ и AADs при съответния подтип кардиомиопатия.
 - (d) Роля на ICDs при пациенти с КТ с добра поносимост.
 - (e) Всички калкулатори на риска са разработени чрез използване на изходните данни. Следователно ползата от тяхното приложение по време на последващи посещения на пациентите остава неясна и трябва да бъде проучена.
 - (f) Прогнозирането на риска при кардиомиопатии в детска възраст, различни от HCM, остава емпиричен – за разбиране и разработване на рискови модели за ВСС в детството е необходим многоцентров подход.
 - (g) Липсват контролирани проучвания за ефекта от аблацията при пациенти с ПМ и кардиомиопатия.
 - (h) Моделите за прогнозиране на рецидива на ПМ не са валидирани при пациенти с кардиомиопатия.
 - (i) Липса на рандомизирани проучвания, оценяващи ефикасността на сърдечната симпатикова денервация за превенция на рецидиви на КТ/КФ.
 - Подход при педиатрични кардиомиопатии:
 - (a) Липса на рандомизирани проучвания или големи регистри, насочени към ползата и оптималното дозиране на лекарствената терапия при педиатричната популация.
- ### 5. Хипертрофична кардиомиопатия:
- Епидемиология:
 - (a) Образни и генотипни проучвания предполагат популационна честота до 1 на 200 души население. Проучванията, базирани на HER, обаче предполагат много по-нисък брой от 3–4/10 000. Необходими са допълнителни проучвания за разпространението на клинично значими заболявания.
 - Етиология:
 - (a) Етиология на заболяване без доказани генетични варианти.
 - (b) Роля на полигенния риск.
 - (c) Взаимодействие между коморбидност и изход от заболяването.
 - (d) Генетични и екологични детерминанти на експресията на болестта при вариантни носители.
 - Лечение на симптомите:
 - (a) Оптимално време за интервенция при LVOTO и нейното въздействие върху прогресията на заболяването.
 - (b) Профилактика на ПМ и сърдечната недостатъчност.

Превенция на внезапната смърт:

- (a) Въздействие на генетиката (Менделова и комплексна) върху риска от свързан с болестта изход.
- (b) Подобрени модели за прогнозиране, които намаляват остатъчния риск и предотвратяват ненужното имплантиране на ICD.
- (c) Усъвършенстване на моделите за прогнозиране на риска да включват серийни данни.
- (d) Роля на LVOTO при прогнозиране на риска при деца (видно несъответствие в сравнение с този при възрастни).

Нови терапии:

- (a) Клинична полза от миозиновите инхибитори, други малки молекули и нововъзникващите генни терапии.

6. Дилатативна кардиомиопатия:

- Генетичната основа на фамилната DCM все още е неизвестна в голям брой случаи.
- Няма подробни данни за специфичното клинично протичане при различни генетични и негенетични форми на DCM.

Не е известно дали пациентите с DCM реагират по различен начин на фармакологичното лечение според основната етиология.

- Оптимизираната стратегия за превенция на ВСС остава нерешена. Няма данни от проспективни клинични проучвания в съвременни кохорти със съвременно медицинско лечение. Тази празнина в знанията е особено важна за пациенти с DCM и ЛКИФ > 35%.
- Препоръки за спортуване и полза от профилактична фармакологична терапия за предотвратяване на появата на DCM при генетични носители.

7. Недилатативна левокамерна кардиомиопатия:

- Разпространение на заболяването.
- Естествена история и отговор на лечението.
- Предотвратяване на ВСС.
- Препоръки за спортуване.

8. Аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия:

- Липсват РКИ върху терапията за лечение на аритмии и сърдечна недостатъчност.
- Проучванията върху ефекта от спорта остават до голяма степен ретроспективни.
- Проучванията върху честотата и прогнозата на сърдечната недостатъчност остават ограничени.
- Липсват проучвания за честотата и начина на клиничен скрининг за безсимптомни членове на семейството.

9. Рестриктивна кардиомиопатия:

- Превенция на ВСС.

10. Синдромни и метаболитни кардиомиопатии:

- Липса на рандомизирани проучвания или големи наблюдателни кохортни проучвания, оценяващи ролята на новите таргетни терапии, насочени към пътя на RAS/MAPK (т.е. траметиниб).
- Има малко дългосрочни проучвания, насочени към камерно ремоделиране при RAS-HCM.
- HCM Risk-Kids не е валидиран при педиатрични пациенти с RAS-HCM. Липсват данни върху стратификацията на риска от ВСС, въпреки че има идентифицирани потенциални рискови фактори.
- Липса на проучвания, насочени към оптималното време за започване на ERT при юноши и възрастни с късно начало на болестта на Pompe.
- Липса на стандартизирани протоколи за лечение на кръстосано реактивни имунологични материал-негативни пациенти.
- Липса на стандартизация на клиничните крайни точки в проучванията за ERT/шаперонова терапия.
- Липса на директни сравнения между агалсидаза алфа и бета.
- Оптимално време за започване на лечение при безсимптомни пациенти от женски пол с не-класическо заболяване.

11. Амилоид:

- Необходими са допълнителни проучвания за оценка на ефикасността и безопасността на тафамидис при пациенти в клас III по NYHA.
 - Стратификацията на риска от ВСС и индикациите за имплантиране на ICD трябва да бъдат внимателно дефинирани, като се взема предвид очакваната продължителност на живота, конкурентната несърдечно-съдова смъртност и високата честота на безпулсова електрическа активност.
- Нуждата от лекарствена терапия при пациенти със сърдечна амилоидоза и субклинично сърдечно засягане (т.е. безсимптомни пациенти, положителна скintiграфия с отрицателна ЕЧНО) не е ясно дефинирана.

12. Спортите:

- "Връщане към играта" при пациенти с ниско-рискови кардиомиопатии (и как да се дефинира нисък риск във връзка със спорта).
- Риск от ВСС и препоръки за спорт при фенотип-негативни генни носители.

- Ролята на физическото натоварване в експресията и прогресирането на болестта.
- Необходими са големи рандомизирани проспективни проучвания, за създаване на препоръки, базирани на доказателства за оптимално предписание за спорт, без компрометиране на безопасността.

13. Репродуктивни проблеми:

- При няколко кардиомиопатии липсват конкретни данни за изход по време на бременността.
- Липсват рандомизирани проучвания за употребата на AADs, лекарства за сърдечна недостатъчност и интервенции по време на бременност.

14. Не-сърдечни интервенции:

- Липсват данни по отношение на рисковете от несърдечни интервенции.

15. Подход към сърдечно-съдовите рискови фактори при пациенти с кардиомиопатии:

- Липсват данни за въздействието на придружаващите заболявания върху пенетрантността, тежестта и изхода при кардиомиопатиите.

16. Послания "Какво да правим" и "Какво да не правим" в Препоръките

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръки за предоставяне на услуги на мултидисциплинарни тимове за кардиомиопатия		
Препоръчва се всички пациенти с кардиомиопатия и техните роднини да имат достъп до мултидисциплинарни екипи с опит в диагностиката и лечението на кардиомиопатиите.	I	C
	I	C
Препоръки за диагностичен подход при кардиомиопатии		
Препоръчва се всички пациенти със суспектна или доказана кардиомиопатия да бъдат подложени на системна оценка, като се използва мултипараметричен подход, който включва клинична оценка, анализ на родословието, ЕКГ, Холтер мониториране, лабораторни тестове и мултимодално изобразяване.	I	C
Препоръчва се всички пациенти със съмнение за кардиомиопатия да бъдат подложени на оценка на фамилната анамнеза и да се създаде родословно дърво от три до четири поколения, за да се подпомогне диагностицирането, да се предоставят указания за основната етиология, да се определи моделът на унаследяване и да се идентифицират роднините в риск.	I	C
Препоръки за лабораторни изследвания за диагностициране на кардиомиопатии		
Рутинни (първо ниво) лабораторни тестове се препоръчват при всички пациенти със съмнение или потвърдена кардиомиопатия за оценка на етиологията, оценка на тежестта на заболяването и помощ при откриване на екстракардиални прояви и оценка за вторична органна дисфункция.	I	C
Препоръка за ехокардиографска оценка при пациенти с кардиомиопатия		
Изчерпателна оценка на сърдечните размери и ЛК и ДК систолна (глобална и регионална) и ЛК диастолна функция се препоръчва при всички пациенти с кардиомиопатия при първоначалната оценка и по време на проследяването, за да се проследи прогресията на заболяването и да се подпомогне стратификацията и управлението на риска.	I	B
Препоръки за индикации за сърдечен магнитен резонанс при пациенти с кардиомиопатия		
CMR с усилен контраст се препоръчва при първоначална оценка на пациентите с кардиомиопатия.	I	B
Препоръки за компютърна томография и нуклеарно изобразяване		
Костна скintiграфия с DPD/PYP/HMDP се препоръчва при пациенти със съмнение за свързана с ATTR сърдечна амилоидоза, за подпомагане на диагнозата.	I	B
Препоръки за генетично консултиране и тестване при кардиомиопатии		
Генетично консултиране		
Препоръчва се генетично изследване за кардиомиопатия да се извършва с достъп до мултидисциплинарен екип, включително такъв с опит в методологията на генетичното изследване, секвенциалната интерпретация на вариантите, и клиничното приложение на генетичното тестване, обичайно в специализирано звено по кардиомиопатии или в мрежов модел с достъп до еквивалентна експертиза.	I	B

Продължава

Препоръчва се генетичното изследване за кардиомиопатия да се извършва с достъп до мултидисциплинарен екип, включително такива с опит в методологията на генетичното изследване, интерпретацията на вариантите на последователността и клиничното приложение на генетичното изследване, обикновено в специализирана служба за кардиомиопатия или в мрежов модел с достъп до еквивалентна експертиза.	I	B
Препоръчва се генетично консултиране преди и след теста при всички лица, подложени на генетично изследване за кардиомиопатия.	I	B
Ако пренаталното диагностично изследване трябва да бъде предприето от семейството, препоръчително е това да се извърши в началото на бременността, за да могат да се вземат решения за продължаване или координиране на бременността.	I	C
Индексни пациенти		
Генетично изследване се препоръчва при пациенти, отговарящи на диагностичните критерии за кардиомиопатия, в случаите, когато позволяват диагностика, прогнозиране, терапевтична стратификация или репродуктивни насоки на пациента, или когато позволява каскадна генетична оценка на техните роднини, които иначе биха били включени в дългосрочно наблюдение.	I	B
Препоръчва се генетично изследване за починал индивид, за който е установено, че има кардиомиопатия след смъртта, ако генетичната диагноза би улеснила поведението при оцелелите роднини.	I	C
Членове на семейството		
Препоръчва се каскадно генетично изследване, с пред- и следтестово консултиране, да се предлага на възрастни рискови роднини, ако е установена сигурна генетична диагноза (т.е. P/LP вариант) при лица с кардиомиопатия в семейството (започвайки с роднини от първа степен, ако има такива, и последователна каскада).	I	B
Диагностичното генетично тестване не се препоръчва при фенотипно отрицателен роднина на пациент с кардиомиопатия при липса на сигурна генетична диагноза (т.е. P/LP вариант) в семейството.	III	C
Препоръка за сърдечна трансплантация при пациенти с кардиомиопатия		
Ортотопна сърдечна трансплантация се препоръчва при подходящи пациенти с кардиомиопатия с напреднала сърдечна недостатъчност (NYHA клас III–IV) или трудно повлияваща се камерна аритмия, рефрактерна на лекарствена/инвазивна/терапия с устройство, и които нямат абсолютни противопоказания.	I	C
Препоръки за лечение на предсърдно мъждене и предсърдно трептене при пациенти с кардиомиопатия		
Антикоагулация		
Пероралната антикоагулация с цел намаляване на риска от инсулт и тромбоемболични инциденти се препоръчва при всички пациенти с ХКМП или сърдечна амилоидоза и ПМ или предсърдно трептене (освен ако не е противопоказано).	I	B
Пероралната антикоагулация за намаляване на риска от инсулт и тромбоемболични събития се препоръчва при пациенти с ДКМП, NDLVC или ARVC и ПМ или предсърдно трептене с CHA2DS2-VASc скор ≥ 2 при мъже или ≥ 3 при жени.	I	B
Контрол на симптомите и сърдечната недостатъчност		
Препоръчва се катетърна аблация на предсърдно мъждене за контролиране на ритъма след едно неуспешно или непоносимо AAD клас I или III за подобряване на симптоматиката при рецидиви на ПМ при пациенти с пристъпно или персистиращо ПМ и кардиомиопатия.	I	B
Препоръчва се катетърна аблация на предсърдното мъждене за обратно развитие на ЛК дисфункция при пациенти с ПМ с кардиомиопатия, когато индуцираната от тахикардия компонента е много вероятен, независимо от симптомния статус.	I	B
Коморбидности и лечение на асоциираните рискови фактори		
Препоръчва се промяна на нездравословния начин на живот и таргетирана терапия на интеркурентни състояния, за да се намали тежестта на ПМ и тежестта на симптомите при пациенти с кардиомиопатия.	I	B
Препоръки за имплантируем кардиовертер дефибрилатор при пациенти с кардиомиопатия		
Общи препоръки		
Имплантиране на кардиовертер дефибрилатор се препоръчва само при пациенти, за които се очаква качествена преживяемост >1 година.	I	C
Препоръчва се имплантирането на ICD да се ръководи от споделено вземане на решения, които:	I	C
- са базирани на доказателства; - вземат предвид индивидуалните предпочитания, вярвания, обстоятелства и ценности на дадено лице; и - гарантират, че лицето разбира ползите, вредите и възможните последиствия при различните лечебни решения.		
Препоръчва се преди имплантирането на ICD пациентите да бъдат консултирани за риска от неподходящи шокове, имплантационни усложнения и социалните, професионалните и тези при шофиране последиствия от устройството.	I	C
Не се препоръчва имплантиране на ICD при пациенти с непрекъснати камерни аритмии, докато камерната аритмия не бъде овладяна.	III	C
Вторична профилактика		
Препоръчва се имплантация на ICD:		
при пациенти с ХКМП, ДКМП и ARVC, които са преживели сърдечен арест поради КТ или КФ, или които имат спонтанна продължителна камерна аритмия, причиняваща синкоп или хемодинамично компрометация при липса на обратими причини	I	B
при пациенти с NDLVC и РКМП, които са преживели сърдечен арест поради КТ или КФ, или които имат спонтанна продължителна камерна аритмия, причиняваща синкоп или хемодинамична компрометация при липса на обратими причини.	I	C

Продължава

Първична превенция		
Цялостна стратификация на риска от ВСС се препоръчва при всички пациенти с кардиомиопатия, които не са претърпели предишен сърдечен арест/продължителна камерна аритмия при първоначалната оценка на интервали от 1–2 години или винаги когато има промяна в клиничния статус.	I	C
Препоръчва се при пациенти с HCM.	I	B
Избор на ICD		
Когато има показания за ICD, препоръките са да се прецени дали пациентът може да има полза от CRT.	I	A
Препоръки за рутинно проследяване на пациенти с кардиомиопатия		
Препоръчва се всички клинично стабилни пациенти с кардиомиопатия да бъдат подложени на рутинно проследяване с помощта на мултипараметричен подход, който включва ЕКГ и ехокардиография на всеки 1 до 2 години.	I	C
	I	C
Препоръки за семеен скрининг и проследяваща оценка на роднини		
След каскадно генетично тестване се препоръчва клинична оценка с използване на мултипараметричен подход, който включва ЕКГ и сърдечна образна диагностика, както и дългосрочно проследяване при роднини от първа степен, които имат същия причиняващ заболяването вариант като пробанда.	I	B
	I	C
Когато не е идентифициран вариант на P/LP в пробанда или не е извършено генетично изследване, при роднини от първа степен се препоръчва да се извърши първоначална клинична оценка, използваща мултипараметричен подход, който включва ЕКГ и сърдечно изобразяване.	I	C
Препоръки за психологическа подкрепа при пациенти и членове на семейството с кардиомиопатии		
Препоръчва се да бъде предложена психологическа подкрепа от подходящо обучен здравен специалист на всички лица, преживели преждевременна внезапна сърдечна смърт на член на семейството с кардиомиопатия.	I	B
Препоръчва се да се предлага психологическа подкрепа от подходящо обучен здравен специалист на всички лица с наследствена кардиомиопатия, които получават имплантируем кардиовертер дефибрилатор.	I	B
Препоръки за оценка на обструкцията на изходния тракт на лявата камера		
При всички пациенти с HCM, при първоначална оценка, се препоръчва трансторакална 2D и доплерова ехокардиография в покой и по време на маневри на Valsalva в седнало и полулегнало положение – а след това в изправено положение, ако не е провокиран градиент – за откриване на LVOTO.	I	B
При симптомни пациенти с HCM и градиент в покой или провокиран пиков инстантен градиент на ЛК в изходния тракт <50 mmHg, се препоръчва 2D и Доплер ехокардиография по време на натоварване в изправено положение, седнало (когато е възможно) или полулегнало положение за откриване на провокиран LVOTO и индуцирана от натоварване митрална регургитация.	I	B
Препоръки за медицинско лечение на обструкцията на изходния тракт на лявата камера		
Не-вазодилативните бета-блокери, титрирани до максимална поносима доза, се препоръчват като терапия от първа линия за подобряване на симптомите при пациенти в покой или с провокирана LVOTO.	I	B
Верапамил или дилтиазем, титрирани до максимална поносима доза, се препоръчват за подобряване на симптомите при симптомни пациенти в покой или с провокирана LVOTO, които имат непоносимост или противопоказания за бета-блокери.	I	B
Дизопирамид, титриран до максимална поносима доза, се препоръчва в допълнение към бета-блокери (или, ако това не е възможно, с верапамил или дилтиазем) за подобряване на симптомите при пациенти в покой или с провокирана LVOTO.	I	B
Препоръки за септална редуцираща терапия		
Препоръчва се SRT да се извършва от опитни оператори, работещи като част от мултидисциплинарен експертен екип за лечението на HCM.	I	C
SRT за подобряване на симптомите се препоръчва при пациенти с градиент на LVOT в покой или максимална провокация ≥ 50 mmHg, които са във функционален клас III–IV по NYHA/Ross, въпреки максимално поносимата медицинска терапия.	I	B
Септална миектомия, вместо ASA, се препоръчва при деца с показание за SRT, както и при възрастни пациенти с показание за SRT и други лезии, които изискват хирургична интервенция (напр. аномалии на митралната клапа).	I	C
Допълнителни препоръки за превенция на внезапната сърдечна смърт при пациенти с хипертрофична кардиомиопатия		
Вторична превенция		
Имплантиране на ICD се препоръчва при пациенти, които са преживели сърдечен арест поради VT или КФ, или които имат спонтанна продължителна VT с хемодинамично компрометиране.	I	B

Продължава

Първична превенция		
Калкулаторът HCM Risk-SCD се препоръчва като метод за оценка на риска от внезапна смърт за 5 години при пациенти на възраст ≥ 16 години за първична превенция.	I	B
Валидизирани педиатрични специфични модели за прогнозиране на риска (напр. HCM Risk-Kids) се препоръчват като метод за оценка на риска от внезапна смърт за 5 години при пациенти на възраст < 16 години за първична превенция.	I	B
Препоръчва се 5-годишният риск от ВСС да бъде оценен при първата оценка и преоценен на интервали от 1-2 години или когато има промяна в клиничния статус.	I	B
Препоръки за имплантируем кардиовертер дефибрилатор при пациенти с дилатативна кардиомиопатия		
Вторична превенция		
ICD се препоръчва за намаляване на риска от внезапна смърт и смъртност по всякаква причина при пациенти с DCM, които са преживели сърдечен арест или са се възстановили от камерна аритмия, причиняваща хемодинамична нестабилност.	I	B
Препоръка за мониториране на електрокардиограмата в покой и на амбулаторната електрокардиограма при пациенти с недилатативна левокамерна кардиомиопатия		
Препоръчва се ежегодно амбулаторно ЕКГ мониториране при пациенти с NDLCV или когато има промяна в клиничния статус, за подпомагане на лечението и стратификацията на риска	I	C
Препоръки за имплантация на кардиовертер дефибрилатор при пациенти с недилатативна левокамерна кардиомиопатия		
ICD се препоръчва за намаляване на риска от внезапна смърт и смъртност по всякаква причина при пациенти с NDLCV, които са преживели сърдечен арест или са се възстановили от камерна аритмия, причиняваща хемодинамична нестабилност.	I	C
Препоръка за мониториране на електрокардиограмата в покой и амбулаторно ехокардиографско мониториране при пациенти с аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия		
Препоръчва се ежегодно амбулаторно ЕКГ мониториране при пациенти с ARVC за подпомагане на диагнозата, лечението и стратификацията на риска.	I	C
Препоръки за антиаритмично лечение на пациенти с аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия		
Терапията с бета-блокери се препоръчва при пациенти с ARVC и с KE, NSVT и VT.	I	C
Препоръки за превенция на внезапната сърдечна смърт при пациенти с аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия		
Вторична превенция		
Препоръчва се ICD а за намаляване на риска от внезапна смърт и смъртност по всякаква причина при пациенти с ARVC, които са преживели сърдечен арест или са се възстановили от камерна аритмия, причиняваща хемодинамична нестабилност.	I	A
Препоръки за лечение на пациенти с рестриктивна кардиомиопатия		
Препоръчва се мултимодалното изобразяване да се използва за разграничаване на RCM от HCM или DCM с рестриктивна физиология.	I	C
Препоръчва се да се извършат базални сърдечни и несърдечни изследвания, за да се оцени участието на нервно-мускулната система или други синдромни нарушения.	I	C
Сърдечна катетеризация се препоръчва при всички деца с RCM за измерване на налягането в белодробната артерия и PVR при поставяне на диагнозата и на 6–12 месечни интервали за оценка на промяната в PVR.	I	B
Имплантиране на ICD се препоръчва за намаляване на риска от внезапна смърт и смъртност по всякаква причина при пациенти с РКМП, които са преживели сърдечен арест или са се възстановили от камерна аритмия, причиняваща хемодинамична нестабилност.	I	C
Препоръки за физически упражнения при пациенти с кардиомиопатия		
Всички кардиомиопатии		
Препоръчват се редовни упражнения с ниска до умерена интензивност при всички способни индивиди с кардиомиопатия.	I	C
При всички пациенти с кардиомиопатия се препоръчва индивидуална оценка на риска за предписване на упражнения.	I	C
HCM		
Упражнения с висок интензитет, включително състезателни спортове, не се препоръчват при лица с висок риск и при лица с обструкция на левокамерния изходен тракт и индуцирани от натоварване комплексни камерни аритмии.	III	C
ARVC		
Умерени и/или високо-интензивни упражнения, включително състезателни спортове, не се препоръчват при лица с ARVC.	III	B
DCM и NDLCV		
Високо-интензивни упражнения, включително състезателен спорт, не се препоръчват при симптомни лица, тези с фракция на изтласкване на лявата камера $\leq 40\%$, предизвикани от натоварване аритмии или патогенни варианти в LMNA или TMEM43	III	C
Препоръки при репродуктивни въпроси при пациенти с кардиомиопатия		
Препоръчва се оценка на риска преди бременността и консултиране при всички жени, използващи модифицираната класификацията на C3O за риск при майката.	I	C

Продължава

Консултации за безопасна и ефективна контрацепция се препоръчват при всички жени във фертилна възраст и техните партньори.	I	C
Консултиране върху риска от унаследяване на заболяването се препоръчва при всички мъже и жени преди зачеването.	I	C
Вагинално раждане се препоръчва при повечето жени с кардиомиопатии, освен ако има акушерски показания за цезарово сечение, тежка сърдечна недостатъчност (ИФ <30% или клас III–IV по NYHA) или тежки обструкции на изходния тракт, или при жени, които раждат на фона на перорални антикоагуланти.	I	C
Препоръчва се лекарството да бъде внимателно ревизирано за безопасност преди бременността и коригирано според поносимостта по време на бременност.	I	C
При пациентки с ПМ се препоръчва терапевтична антикоагулация с LMWH или VKAs в зависимост от стадия на бременността.	I	C
Препоръки за несърдечна хирургия при пациенти с кардиомиопатия		
Пери-оперативно ЕКГ мониториране се препоръчва за всички пациенти с кардиомиопатия, подложени на операция.	I	C
При пациенти с кардиомиопатия и подозирана или известна СН, планирана за междинно или високорискова NCS, се препоръчва повторна оценка на ЛК функция с ехокардиография (оценка на LVOTO при пациенти с HCM) и измерване на нивата на NT-proBNP/BNP, освен ако не е извършено наскоро.	I	B
Препоръчва се пациенти с кардиомиопатия с високорискови генотипове или асоциирани фактори за усложнения от аритмия или сърдечна недостатъчност, или тежка LVOTO, да бъдат насочени за допълнителни специализирани изследвания в отделение за кардиомиопатия, преди да се подложат на планова NCS.	I	C
При пациенти на възраст <65 години с роднини от първа линия с кардиомиопатия се препоръчва ЕКГ и TTE преди NCS, независимо от симптомите.	I	C
Препоръка за лечение на сърдечно-съдовите рискови фактори при пациенти с кардиомиопатия		
Идентификация и лечение на рисковите фактори и придружаващите заболявания се препоръчва като неразделна част от подхода при пациенти с кардиомиопатия.	I	C

©ESC 2023

2D, двуизмерен; AAD, антиаритмично лекарство; ПМ, предсърдно мъждене; ARVC, аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия; ASA, алкохолна септална аблация; ATTR, транстиретинова амилоидоза; BNP, мозъчен натриуретичен пептид; CHA2 DS2 -VASc, застойна сърдечна недостатъчност или левокамерна дисфункция, хипертония, възраст ≥75 (по две), диабет, инсулт (по две)-съдова болест, възраст 65–74, полова категория (жени) (скор); CMR, сърдечен магнитен резонанс; CRT, сърдечна ресинхронизираща терапия; DCM, дилатативна кардиомиопатия; DPD, 3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоксилна киселина; ЕКГ, електрокардиограма; ИФ, изтласкваща фракция; HCM, хипертрофична кардиомиопатия; HMDP, хидроксиметил дифосфонат; ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; LMWH, хепарин с ниско молекулярно тегло; ЛК, лява камера; LVOT, левокамерен изходящ тракт; LVOTO, обструкция на изходния тракт на лявата камера; мСЗО, модифицирана Световна здравна организация; NCS, несърдечна хирургия; NDLVC, недилатативна левокамерна кардиомиопатия; NSVT, непродължителна камерна тахикардия; NT-proBNP, N-терминален промозъчен натриуретичен пептид; NYHA, Нюйоркската сърдечна асоциация; P/LP, патогенен/вероятно патогенен; PVR, белодробно съдово съпротивление; PYP, пирофосфат; RCM, рестриктивна кардиомиопатия; ДК, дясна камера; BCC, внезапна сърдечна смърт; SRT, септална редукционна терапия; TTE, трансторакална ехокардиограма; KE, камерни екстрасистолы; КФ, камерна фибрилация; VKA, антагонист на витамин К; КТ, камерна тахикардия.

^aПрепоръчителен клас.

^bДоказателствено ниво.

17. Допълнителни данни

Допълнителни данни са налични в European Heart Journal онлайн.

18. Налични данни

Няма нови данни генерирани в това проучване

19. Информация за авторите

Автори/членове на работната група: **Alexandros Protonotarios**, Centre for Heart Muscle Disease, UCL Institute of Cardiovascular Science, London, United Kingdom, Inherited Cardiovascular Disease Unit, St Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom; **Juan R. Gimeno**, Inherited Heart Diseases Unit (CSUR /ERN), Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca- IMIB-Universidad de Murcia, Murcia, Spain, European Reference Networks for rare, low prevalence and complex diseases of the heart, ERN GUARD-Heart, European Commission 6, Amsterdam, Netherlands; **Eloisa Arbustini**, Centre For Inherited Cardiovascular Diseases, IRCCS Foundation Policlinico San Matteo, Piazzale Golgi, 27100 Pavia, Italy; **Roberto Barriales-Villa**, Inherited Cardiovascular Diseases Unit, Cardiology Service, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), A Coruña, Spain, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Servizo Galego de Saúde

(SERGAS), Universidade da Coruña, A Coruña, Spain, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares, Instituto de Salud Carlos III, A Coruña, Spain; **Cristina Basso**, Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences and Public Health-University of Padua, Cardiovascular Pathology Unit-Azienda Ospedaliera, Padua, Italy; **Connie R. Bezzina**, Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Department of experimental cardiology, Heart centre, Meibergdreef 9, Amsterdam, Netherlands, Amsterdam cardiovascular sciences, Heart failure and arrhythmias, Amsterdam, Netherlands, European Reference Networks for rare, low prevalence and complex diseases of the heart, ERN GUARD-Heart; **Elena Biagini**, Cardiology, IRCCS, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italy, Cardiology, Centro di riferimento europeo delle malattie cardiovascolari, ERN GUARD-Heart, Bologna, Italy; **Nico A. Blom**, Paediatric Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands, Paediatric Cardiology, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, Netherlands; **Rudolf A. de Boer**, Erasmus Medical Center, Department of Cardiology, Rotterdam, Netherlands; **Tim De Winter** (Belgium), ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, France; **Perry M. Elliott**, UCL Institute of Cardiovascular Science University College London, London, United Kingdom, St. Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom; **Marcus Flather**, Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, United Kingdom, Department of Cardiology, Norfolk and Norwich University Hospital, Norwich, United Kingdom; **Pablo Garcia-Pavia**, Department of cardiology, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, IDIPHISA, CIBERCV, Madrid, Spain, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC),

Madrid, Spain, European Reference Networks for rare, low prevalence and complex diseases of the heart, ERN GUARD-Heart, Madrid, Spain; **Kristina H. Haugaa**, Cardiology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden, Cardiology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; Jodie Ingles, Centre for Population Genomics, Garvan Institute of Medical Research, and UNSW Sydney, Sydney, Australia; **Ruxandra Oana Jurcut**, Expert Center for Rare Genetic Cardiovascular Diseases, Department of Cardiology, Emergency Institute of Cardiovascular Diseases "Prof.dr.C.C.Ilieșcu", Bucharest, Romania, Cardiology, University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila", Bucharest, Romania; **Sabine Klaassen**, Experimental and Clinical Research Center, A Cooperation Between the Max Delbrück Center and Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, Congenital Heart Disease - Pediatric Cardiology, Deutsches Herzzentrum der Charité (DHZC), Berlin, Germany, DZHK (German Centre for Cardiovascular Research) partner site Berlin, Berlin, Germany; **Giuseppe Limongelli**, Translational Medical Sciences, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy, Cardiology, Monaldi Hospital - AORN Colli, Naples, Italy, European Reference Network for Rare, Low Prevalence, or Complex Diseases of the Heart (ERN GUARD-Heart); **Bart Loeys**, Center for medical genetics, Antwerp university hospital/university of Antwerp, Antwerp, Belgium, Department of human genetics, Radboud university medical center, Nijmegen, Netherlands; **Jens Mogensen**, Department of Cardiology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark; Iacopo Olivetto, Meyer Children's Hospital IRCCS, University of Florence, Florence, Italy; **Antonis Pantazis**, Royal Brompton, and Harefield Hospitals, London, United Kingdom; Sanjay Sharma, St George's, University of London, London, United Kingdom, St George's University Hospital NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; **J. Peter van Tintelen**, Department of Genetics, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands; and James S. Ware, National Heart & Lung Institute, Imperial College London, London, United Kingdom, MRC London Institute of Medical Sciences, Imperial College London, London, United Kingdom, Royal Brompton & Harefield Hospitals, Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom.

20. Апендикс

ESC Scientific Document Group

Включваща рецензенти и национални кардиологични дружества.

Рецензенти: Philippe Charron (CPG Review Co-ordinator) (France), Massimo Imazio (CPG Review Co-ordinator) (Italy), Magdy Abdelhamid (Egypt), Victor Aboyans (France), Michael Arad (Israel), Folkert W. Asselbergs (Netherlands), Riccardo Asteggiano (Italy), Zofia Bilinska (Poland), Damien Bonnet (France), Henning Bundgaard (Denmark), Nuno Miguel Cardim (Portugal), Jelena Čelutkienė (Lithuania), Maja Cikes (Croatia), Gaetano Maria De Ferrari (Italy), Veronica Dusi (Italy), Volkmar Falk (Germany), Laurent Fauchier (France), Estelle Gandjbakhch (France), Tiina Heliö (Finland), Konstantinos Koskinas (Switzerland), Dipak Kotecha (United Kingdom), Ulf Landmesser (Germany), George Lazaros (Greece), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (Czechia), Maja-Lisa Løchen (Norway), Benjamin Meder (Germany), Richard Mindham (United Kingdom), James Moon (United Kingdom), Jens Cosedis Nielsen (Denmark), Steffen Petersen (United Kingdom), Eva Prescott (Denmark), Mary N. Sheppard (United Kingdom), Gianfranco Sinagra (Italy), Marta Sitges (Spain), Jacob Tfelt-Hansen (Denmark), Rhian Touyz (Canada), Rogier Veltrop (Netherlands), Josef Veselka (Czechia), Karim Wahbi (France), Arthur Wilde (Netherlands), and Katja Zeppenfeld (Netherlands).

Национални кардиологични дружества в ESC участвали активно в процеса на рецензиране на Препоръки 2023 на ESC за поведение при кардиомиопатии:

Algeria: Algerian Society of Cardiology, Brahim Kichou; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamayak Sisakian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Daniel Scherr; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Bernhard Gerber; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Alen Džubur; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Mariana Gospodinova; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Ivo Planinc; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Hera Heracleous Moustra; **Czechia:** Czech Society of Cardiology, David Zemánek; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Morten Steen Kvistholm Jensen; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Ahmad Samir; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Kairit Palm; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Tiina Heliö; **France:** French Society of Cardiology, Karim Wahbi; **Germany:** German Cardiac Society, Eric Schulze-Bahr; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, Vlachopoulos Haralambos; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology Róbert Sepp; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Berglind Aðalsteinsdóttir; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Deirdre Ward; **Israel:** Israel Heart Society, Miry Blich; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Gianfranco Sinagra; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Afrim Poniku; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Olga Lunegova; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Ainars Rudzitis; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Roland Kassab; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Jūratė Barysienė; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Steve Huijnen; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Tiziana Felice; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Eleonora Vataman; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Nikola Pavlovic; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Nawal Doghmi; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Folkert W. Asselbergs; **North Macedonia:** The National Society of Cardiology of North Macedonia, Elizabeta Srbinska Kostovska; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Vibeke Marie Almaas; **Poland:** Polish Cardiac Society, Elżbieta Katarzyna Biernacka; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Dulce Brito; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Monica Rosca; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Arsen Ristic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Eva Goncalvesová; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Matjaž Šinkovec; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Victoria Cañadas-Goday; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Pyotr G. Platonov; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Ardan M. Saguner; **Syrian Arab Republic:** Syrian Cardiovascular Association, Ahmad Rasheed Al Saadi; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Ikram Kammoun; **Türkiye:** Turkish Society of Cardiology, Ahmet Celik; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay; and **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Timur Abdullaev.

ESC комитет за клинични практически препоръки

(Clinical Practice Guidelines): Eva Prescott (Chairperson) (Denmark), Stefan James (Co-Chairperson) (Sweden), Elena Arbelo (Spain), Colin Baigent (United Kingdom), Michael A. Borger (Germany), Sergio Buccheri (Sweden), Borja Ibanez (Spain), Lars Køber (Denmark), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), John William McEvoy (Ireland), Borislava Mihaylova (United Kingdom), Richard Mindham (United Kingdom), Lis Neubeck (United Kingdom), Jens Cosedis Nielsen (Denmark), Agnes Pasquet (Belgium), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Bianca Rocca (Italy), Xavier Rossello (Spain), Ilonca Vaartjes (Netherlands), Christiaan Vrints (Belgium), Adam Witkowski (Poland), and Katja Zeppenfeld (Netherlands).

21. Благодарности

Председателите на работните групи благодарят на Sebastian Onciul за предоставянето на сърдечно-магнитен резонанс във **Фигура 7**.

22. Препратки

1. Authors/Task Force Members; Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;**35**:2733–2779. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>
2. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342>
3. Wilde AAM, Semsarian C, Marquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace* 2022;**24**:1307–1367. <https://doi.org/10.1093/europace/euac030>
4. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2019;**16**:e301–e372. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.007>
5. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Boffagna G, Cipriani A, Lazzari M, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria. *Int J Cardiol* 2020;**319**:106–114. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.005>
6. Biesecker LG, Adam MP, Alkuray FS, Amemiya AR, Bamshad MJ, Beck AE, et al. A dyadic approach to the delineation of diagnostic entities in clinical genomics. *Am J Hum Genet* 2021;**108**:8–15. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.11.013>
7. Arbustini E, Narula N, Dec GV, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:2046–2072. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.1644>
8. Disertori M, Quintarelli S, Grasso M, Pilotto A, Narula N, Favalli V, et al. Autosomal recessive atrial dilated cardiomyopathy with standstill evolution associated with mutation of Natriuretic Peptide Precursor A. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;**6**:27–36. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.112.963520>
9. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Bohm M, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2016;**37**:1850–1858. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv727>
10. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J* 2010;**31**:806–14. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq025>
11. Rapezzi C, Aimo A, Barison A, Emdin M, Porcari A, Linhart A, et al. Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis. *Eur Heart J* 2022;**43**:4679–4693. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac543>
12. van Waning JJ, Caliskan K, Michels M, Schinkel AFL, Hirsch A, Dalinghaus M, et al. Cardiac phenotypes, genetics, and risks in familial noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:1601–1611. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.085>
13. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, Geier C, Kayvanpour E, Liss M, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2017;**38**:3449–3460. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx545>
14. Klaassen S, Probst S, Oechslin E, Gerull B, Krings G, Schuler P, et al. Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular noncompaction. *Circulation* 2008;**117**:2893–2901. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.746164>
15. Probst S, Oechslin E, Schuler P, Greutmann M, Boye P, Knirsch W, et al. Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not pre-dict clinical phenotype. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;**4**:367–374. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.959270>
16. Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, Frohn-Mulder I, van der Smagt JJ, Pfeifferkorn JE. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;**3**:232–239. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.109.903898>
17. Gati S, Papadakis M, Papamichael ND, Zaidi A, Sheikh N, Reed M, et al. Reversible de novo left ventricular trabeculations in pregnant women: implications for the diagnosis of left ventricular noncompaction in low-risk populations. *Circulation* 2014;**130**:475–483. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008554>
18. Gati S, Chandra N, Bennett RL, Reed M, Kervio G, Panoulas VF, et al. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart* 2013;**99**:401–408. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-303418>
19. de la Chica JA, Gomez-Talavera S, Garcia-Ruiz JM, Garcia-Lunar I, Oliva B, Fernandez-Alvira JM, et al. Association between left ventricular noncompaction and vigorous physical activity. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:1723–1733. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.030>
20. Jensen B, van der Wal AC, Moorman AFM, Christoffels VM. Excessive trabeculations in noncompaction do not have the embryonic identity. *Int J Cardiol* 2017;**227**:325–330. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.089>
21. Faber JW, D'Silva A, Christoffels VM, Jensen B. Lack of morphometric evidence for ventricular compaction in humans. *J Cardiol* 2021;**78**:397–405. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2021.03.006>
22. Anderson RH, Jensen B, Mohun TJ, Petersen SE, Aung N, Zemrak F, et al. Key questions relating to left ventricular noncompaction cardiomyopathy: is the emperor still wearing any clothes? *Can J Cardiol* 2017;**33**:747–757. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.01.017>
23. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:8–27. <https://doi.org/10.1002/ehf.424>
24. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies. *Circ Res* 2017;**121**:722–730. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309711>
25. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol* 2013;**10**:531–547. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.105>
26. Hada Y, Sakamoto T, Amano K, Yamaguchi T, Takenaka K, Takahashi H, 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. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(87\)90107-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(87)90107-8)
27. Agnarsson UT, Hardarson T, Hallgrímsson J, Sigfusson N. The prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in men: an echocardiographic population screening study with a review of death records. *J Intern Med* 1992;**232**:499–506. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1992.tb00623.x>
28. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995;**92**:785–789. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.4.785>
29. Maron BJ, Mathenge R, Casey SA, Poliac LC, Longe TF. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:1590–1595. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00039-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00039-X)
30. Maron BJ, Spirito P, Roman MJ, Parianis M, Okin PM, Best LG, 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. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.03.007>
31. Zou Y, Song L, Wang Z, Ma A, Liu T, Gu H, et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *Am J Med* 2004;**116**:14–18. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.05.009>
32. Maro EE, Janabi M, Kaushik R. Clinical and echocardiographic study of hypertrophic cardiomyopathy in Tanzania. *Trop Doct* 2006;**36**:225–227. <https://doi.org/10.1258/004947506778604904>
33. Basavarajiah S, Wilson M, Whyte G, Shah A, McKenna W, Sharma S. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in highly trained athletes: relevance to pre-participation screening. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:1033–1039. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.055>
34. Nugent AV, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 2003;**348**:1639–1646. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021737>
35. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med* 2003;**348**:1647–1655. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021715>
36. Arola A, Jokinen E, Ruuskanen O, Saraste M, Pesonen E, Kuusela AL, et al. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents. A nationwide study in Finland. *Am J Epidemiol* 1997;**146**:385–393. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009291>

37. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ III. Epidemiology of idiopathic dilated and hyper-trophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975–1984. *Circulation* 1989;**80**:564–572. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.80.3.564>
38. Andrews RE, Fenton MJ, Ridout DA, Burch M. New-onset heart failure due to heart muscle disease in childhood: a prospective study in the United Kingdom and Ireland. *Circulation* 2008;**117**:79–84. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.06.671735>
39. Peters S, Trümmel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *Int J Cardiol* 2004;**97**:499–501. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.10.037>
40. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006;**296**:1593–1601. <https://doi.org/10.1001/jama.296.13.1593>
41. Migliore F, Zorzi A, Michieli P, Perazzolo Marra M, Siciliano M, Rigato I, et al. Prevalence of cardiomyopathy in Italian asymptomatic children with electrocardiographic T-wave inversion at preparticipation screening. *Circulation* 2012;**125**:529–538. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055673>
42. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, Govind R, Serrano I, Salazar-Mendiguchia J, et al. Genetic etiology for alcohol-induced cardiac toxicity. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:2293–2302. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.462>
43. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, Lunde IG, Wakimoto H, Smith AM, et al. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Circulation* 2019;**140**:31–41. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934>
44. Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, et al. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016;**374**:233–241. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505517>
45. Goli R, Li J, Brandimarto J, Levine LD, Riis V, McAfee Q, et al. Genetic and phenotypic landscape of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2021;**143**:1852–1862. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052395>
46. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. Fabry disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995–2017. *J Med Genet* 2018;**55**:261–268. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105080>
47. Tini G, Sessarego E, Benenati S, Vianello PF, Yasumeci B, Autore C, et al. Yield of bone scintigraphy screening for transthyretin-related cardiac amyloidosis in different conditions: methodological issues and clinical implications. *Eur J Clin Invest* 2021;**51**:e13665. <https://doi.org/10.1111/eci.13665>
48. Aimo A, Merlo M, Porcari A, Georgiopoulos G, Pagura L, Vergaro G, et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:2342–2351. <https://doi.org/10.1002/ehf.2532>
49. Lota AS, Hazebroek MR, Theotokis P, Wassall R, Salmi S, Halliday BP, et al. Genetic architecture of acute myocarditis and the overlap with inherited cardiomyopathy. *Circulation* 2022;**146**:1123–1134. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058457>
50. Tiron C, Campuzano O, Fernandez-Falgueras A, Alcalde M, Loma-Osorio P, Zamora E, et al. Prevalence of pathogenic variants in cardiomyopathy-associated genes in myocarditis. *Circ Genom Precis Med* 2022;**15**:e003408. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.121.003408>
51. Seidel F, Holtgrewe M, Al-Wakeel-Marquard N, Opgen-Rhein B, Dartsch J, Herbst C, et al. Pathogenic variants associated with dilated cardiomyopathy predict outcome in pediatric myocarditis. *Circ Genom Precis Med* 2021;**14**:e003250. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003250>
52. Ammirati E, Raimondi F, Piriou N, Sardo Infirri L, Mohiddin SA, Mazzanti A, et al. Acute myocarditis associated with desmosomal gene variants. *JACC Heart Fail* 2022;**10**:714–727. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.06.013>
53. Cardim N, Freitas A, Brito D. From hypertrophic cardiomyopathy centers to inherited cardiovascular disease centers in Europe. A small or a major step? A position paper from the Nucleus of the Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases of the Portuguese Society of Cardiology. *Rev Port Cardiol* 2011;**30**:829–835. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2011.09.005>
54. Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, Ripoll-Vera T, Evangelista-Masip A, Moya-Mitjans A, et al. Plan of action for inherited cardiovascular diseases: synthesis of recommendations and action algorithms. *Rev Esp Cardiol* 2016;**69**:300–309. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2015.11.031>
55. Vriz O, AlSergani H, Elshaer AN, Shaik A, Mushtaq AH, Lioncino M, et al. A complex unit for a complex disease: the HCM-Family Unit. *Monaldi Arch Chest Dis* 2021;**92**. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2021.2147>
56. Basso C, Aguilera B, Banner J, Cohle S, d'Amati G, de Gouveia RH, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch* 2017;**471**:691–705. <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2221-0>
57. Fellmann F, van El CG, Charron P, Michaud K, Howard HC, Boers SN, et al. European recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of sudden cardiac death. *Eur J Hum Genet* 2019;**27**:1763–1773. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0445-y>
58. de Hosson M, Goossens PJJ, De Backer J, De Wolf D, Van Hecke A. Needs and experiences of adolescents with congenital heart disease and parents in the transitional process: a qualitative study. *J Pediatr Nurs* 2021;**61**:90–95. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2021.03.016>
59. de Hosson M, De Backer J, De Wolf D, De Groote K, Demulier L, Mels S, et al. Development of a transition program for adolescents with congenital heart disease. *Eur J Pediatr* 2020;**179**:339–348. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03515-4>
60. Tini G, Vianello PF, Rizzola G, La Malfa G, Porto I, Canepa M. Telehealth monitoring for hypertrophic cardiomyopathy and amyloid cardiomyopathy patients: lessons from the coronavirus disease 2019 lockdown in Italy. *J Cardiovasc Med* 2020;**21**:622–623. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000001024>
61. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011. In: The European Parliament and the Council of the European Union, (ed); 2011. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:52022DC0210> (5 April 2023 date last accessed).
62. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Helio T, 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs397>
63. Elliott P, Charron P, Blanes JR, Tavazzi L, Tendera M, Konte M, et al. European cardiomyopathy pilot registry: EURObservational research programme of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016;**37**:164–173. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv497>
64. van Velzen HG, Schinkel AFL, Baart SJ, Oldenburg RA, Frohn-Mulder IME, van Slegtenhorst MA, et al. Outcomes of contemporary family screening in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med* 2018;**11**:e001896. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.117.001896>
65. Ranthe MF, Carstensen L, Oyen N, Jensen MK, Axelsson A, Wohlfahrt J, et al. Risk of cardiomyopathy in younger persons with a family history of death from cardiomyopathy: a nationwide family study in a cohort of 3.9 million persons. *Circulation* 2015;**132**:1013–1019. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013478>
66. Gimeno JR, Lacunza J, Garcia-Alberola A, Cerdan MC, Oliva MJ, Garcia-Molina E, et al. Penetrance and risk profile in inherited cardiac diseases studied in a dedicated screening clinic. *Am J Cardiol* 2009;**104**:406–410. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.03.055>
67. Ploski R, Rydzanicz M, Ksiazczyk TM, Franaszczyk M, Pollak A, Kosinska J, et al. Evidence for troponin C (TNNC1) as a gene for autosomal recessive restrictive cardiomyopathy with fatal outcome in infancy. *Am J Med Genet A* 2016;**170**:3241–3248. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37860>
68. Surmacz R, Franaszczyk M, Pyda M, Ploski R, Bilinska ZT, Bobkowski W. Autosomal recessive transmission of familial nonsyndromic dilated cardiomyopathy due to compound desmoplakin gene mutations. *Pol Arch Intern Med* 2018;**128**:785–787. <https://doi.org/10.20452/pamw.4365>
69. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;**42**:3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- 69a. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023;**44**:3627–3639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>. In press.
70. Bonny A, Lellouche N, Ditah I, Hidden-Lucet F, Yitemben MT, Granger B, et al. C-reactive protein in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy and relationship with ventricular tachycardia. *Cardiol Res Pract* 2010;**2010**:919783. <https://doi.org/10.4061/2010/919783>
71. Donal E, Delgado V, Bucciarelli-Ducci C, Galli E, Haugaa KH, Charron P, et al. Multimodality imaging in the diagnosis, risk stratification, and management of patients with dilated cardiomyopathies: an expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;**20**:1075–1093. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez178>
72. Haugaa KH, Basso C, Badano LP, Bucciarelli-Ducci C, Cardim N, Gaemperli O, et al. Comprehensive multi-modality imaging approach in arrhythmogenic cardiomyopathy—an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:237–253. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev229>
73. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults:

- Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**: 233–270. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
74. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;**14**:721–740. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet123>
 75. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq271>
 76. Liu D, Hu K, Nordbeck P, Ertl G, Störk S, Weidemann F. Longitudinal strain bull's eye plot patterns in patients with cardiomyopathy and concentric left ventricular hypertrophy. *Eur J Med Res* 2016;**21**:21. <https://doi.org/10.1186/s40001-016-0216-y>
 77. Haugaa KH, Hasselberg NE, Edvardsen T. Mechanical dispersion by strain echocardiography: a predictor of ventricular arrhythmias in subjects with lamin A/C mutations. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;**8**:104–106. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.04.029>
 78. Haugaa KH, Goebel B, Dahlslett T, Meyer K, Jung C, Lauten A, et al. Risk assessment of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy by strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;**25**:667–673. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.02.004>
 79. Leren IS, Saberniak J, Haland TF, Edvardsen T, Haugaa KH. Combination of ECG and echocardiography for identification of arrhythmic events in early ARVC. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;**10**:503–513. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.06.011>
 80. Haland TF, Almaas VM, Hasselberg NE, Saberniak J, Leren IS, Hopp E, et al. Strain echo-cardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardio-myopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;**17**:613–621. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev005>
 81. Norrish G, Ding T, Field E, Ziolkowska L, Olivetto I, Limongelli G, et al. Development of a novel risk prediction model for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA Cardiol* 2019;**4**:918–927. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2861>
 82. Lopez L, Frommelt PC, Colan SD, Trachtenberg FL, Gongwer R, Stylianou M, et al. Pediatric heart network echocardiographic Z scores: comparison with other published models. *J Am Soc Echocardiogr* 2021;**34**:185–192. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.09.019>
 83. Adabag AS, Kuskowski MA, Maron BJ. Determinants for clinical diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006;**98**:1507–1511. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.07.029>
 84. 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. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00390-8](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00390-8)
 85. 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. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(83\)80269-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(83)80269-1)
 86. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy-athy. *N Engl J Med* 2003;**348**:295–303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021332>
 87. Nistri S, Olivetto I, Betocchi S, Losi MA, Valsecchi G, Pinamonti B, 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. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.05.013>
 88. Debonnaire P, Joyce E, Hiemstra Y, Mertens BJ, Atsma DE, Schalij MJ, et al. Left atrial size and function in hypertrophic cardiomyopathy patients and risk of new-onset atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;**10**:e004052. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004052>
 89. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006;**114**:216–225. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.583500>
 90. Alba AC, Gaztanaga J, Foroutan F, Thavendiranathan P, Merlo M, Alonso-Rodriguez D, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement for the prediction of cardiovascular outcomes in dilated cardiomyopathy: an international, multi-institutional study of the MINICOR group. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:e010105. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.010105>
 91. Leong DP, Chakraborty A, Shipp N, Molaei P, Madsen PL, Joerg L, et al. Effects of myocardial fibrosis and ventricular dyssynchrony on response to therapy in new-presentation idiopathic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance and echocardiography. *Eur Heart J* 2012;**33**:640–648. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr391>
 92. Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D, Calkins H, Towbin JA, Zareba W, et al. Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia: new insights from the multidisciplinary study of right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:860–865. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.10.070>
 93. Piesle GE, Grosse-Wortmann L, Hader M, Fatah M, Chungsomprasong P, Slorach C, et al. Association of echocardiographic parameters of right ventricular remodeling and myocardial performance with modified task force criteria in adolescents with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:e007693. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.007693>
 94. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, Wisnivesky JP, Einstein AJ, Goldman M, et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest* 2008;**133**:1426–1435. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2784>
 95. Skold CM, Larsen FF, Rasmussen E, Pehrsson SK, Eklund AG. Determination of cardiac involvement in sarcoidosis by magnetic resonance imaging and Doppler echocardiography. *J Intern Med* 2002;**252**:465–471. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2002.01058.x>
 96. Joyce E, Ninaber MK, Katsanos S, Debonnaire P, Kamperidis V, Bax JJ, et al. Subclinical left ventricular dysfunction by echocardiographic speckle-tracking strain analysis relates to outcome in sarcoidosis. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:51–62. <https://doi.org/10.1002/ehf.205>
 97. Pagourelas ED, Mirea O, Duchenne J, Van Cleemput J, Delforge M, Bogaert J, et al. Echo parameters for differential diagnosis in cardiac amyloidosis: a head-to-head comparison of deformation and nondeformation parameters. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;**10**:e005588. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005588>
 98. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popovic ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012;**98**:1442–1448. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302353>
 99. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, et al. Cardiac manifestations of Anderson–Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007;**28**:1228–1235. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm153>
 100. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, Restrepo-Cordoba MA, Lopez-Sainz A, Giannoni A, et al. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:909–920. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.10.011>
 101. Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, Morgante E, Del Maschio A, Gaudio C, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:1663–1671. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.11.070>
 102. Zemrak F, Ahlman MA, Captur G, Mohiddin SA, Kawel-Boehm N, Prince MR, et al. The relationship of left ventricular trabeculation to ventricular function and structure over a 9.5-year follow-up: the MESA study. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:1971–1980. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.035>
 103. Steeden JA, Quail M, Gotschy A, Mortensen KH, Hauptmann A, Arridge S, et al. Rapid whole-heart CMR with single volume super-resolution. *J Cardiovasc Magn Reson* 2020;**22**:56. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00651-x>
 104. Kiblobeck D, Reiter C, Kammeler J, Schmit P, Blessberger H, Kellermair J, et al. Artefacts in 1.5 Tesla and 3 Tesla cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with leadless cardiac pacemakers. *J Cardiovasc Magn Reson* 2018;**20**:47. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0469-4>
 105. Rajiah P, Kay F, Bolen M, Patel AR, Landaras L. Cardiac magnetic resonance in patients with cardiac implantable electronic devices: challenges and solutions. *J Thorac Imaging* 2020;**35**:W11–W17. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000462>
 106. Gandjbakhch E, Dacher JN, Taieb J, Chauvin M, Anselme F, Bartoli A, et al. Joint Position Paper of the Working Group of Pacing and Electrophysiology of the French Society of Cardiology and the French Society of Diagnostic and Interventional Cardiac and Vascular Imaging on magnetic resonance imaging in patients with cardiac electronic implantable devices. *Arch Cardiovasc Dis* 2020;**113**:473–484.
 107. Nazarian S, Hansford R, Rahsepar AA, Weltin V, McVeigh D, Gucuk Ipek E, et al. Safety of magnetic resonance imaging in patients with cardiac devices. *N Engl J Med* 2017;**377**:2555–2564. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604267>
 108. Russo RJ, Costa HS, Silva PD, Anderson JL, Arshad A, Biederman RW, et al. Assessing the risks associated with MRI in patients with a pacemaker or defibrillator. *N Engl J Med* 2017;**376**:755–764. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603265>
 109. Gakenheimer-Smith L, Etheridge SP, Niu MC, Ou Z, Presson AP, Whitaker P, et al. MRI in pediatric and congenital heart disease patients with CIEDs and epicardial or abandoned leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 2020;**43**:797–804. <https://doi.org/10.1111/pace.13984>

110. Vigen KK, Reeder SB, Hood MN, Steckner M, Leiner T, Dombroski DA, et al. Recommendations for imaging patients with cardiac implantable electronic devices (CIEDs). *J Magn Reson Imaging* 2021;**53**:1311–1317. <https://doi.org/10.1002/jmri.27320>
111. Bhuva AN, Feuchter P, Hawkins A, Cash L, Boubertakh R, Evanson J, et al. MRI for patients with cardiac implantable electronic devices: simplifying complexity with a 'one-stop' service model. *BMJ Qual Saf* 2019;**28**:853–858. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2018-009079>
112. Seewaster T, Lobe S, Hilbert S, Bollmann A, Sommer P, Lindemann F, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with cardiac implantable electronic devices: best practice and real-world experience. *Europace* 2019;**21**:1220–1228. <https://doi.org/10.1093/europace/euz112>
113. Stühlinger M, Burri H, Vernooij K, Garcia R, Lenarczyk R, Sultan A, et al. EHRA consensus on prevention and management of interference due to medical procedures in patients with cardiac implantable electronic devices. *Europace* 2022;**24**: 1512–1537. <https://doi.org/10.1093/europace/euac040>
114. Primary P, Ian Paterson D, White JA, Butler CR, Connelly KA, Guerra PG, et al. 2021 Update on safety of magnetic resonance imaging: joint statement from Canadian Cardiovascular Society/Canadian Society for Cardiovascular Magnetic Resonance/Canadian Heart Rhythm Society. *Can J Cardiol* 2021;**37**:835–847. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.012>
115. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;**19**:75. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0389-8>
116. Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, Kotecha T, Petrie A, Rezk T, et al. Noncontrast magnetic resonance for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:69–80. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.03.026>
117. Nordin S, Kozor R, Vijapurapu R, Augusto JB, Knott KD, Captur G, et al. Myocardial storage, inflammation, and cardiac phenotype in Fabry disease after one year of enzyme replacement therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:e009430. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009430>
118. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA* 2016;**316**: 952–961. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.12126>
119. Andreini D, Dello Russo A, Pontone G, Mushtaq S, Conte E, Perchinunno M, et al. CMR for identifying the substrate of ventricular arrhythmia in patients with normal echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:410–421. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.04.023>
120. Halliday BP, Baksi AJ, Gulati A, Ali A, Newsome S, Izgi C, et al. Outcome in dilated cardiomyopathy related to the extent, location, and pattern of late gadolinium enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:1645–1655. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.015>
121. Barison A, Aimo A, Ortalda A, Todiere G, Grigoratos C, Passino C, et al. Late gadolinium enhancement as a predictor of functional recovery, need for defibrillator implantation and prognosis in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2018;**250**:195–200. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.043>
122. Holmstrom M, Kivisto S, Helio T, Jurkko R, Kaartinen M, Antila M, et al. Late gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance of lamin A/C gene mutation related dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;**13**:30. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-13-30>
123. Olivetto I, Maron MS, Autore C, Lesser JR, Rega L, Casolo G, et al. Assessment and significance of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:559–566. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.04.047>
124. Neubauer S, Kolm P, Ho CY, Kwong RY, Desai MY, Dolman SF, et al. Distinct subgroups in hypertrophic cardiomyopathy in the NHLBI HCM registry. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2333–2345. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1057>
125. Miller RJH, Heidary S, Pavlovic A, Schlachter A, Dash R, Fleischmann D, et al. Defining genotype-phenotype relationships in patients with hypertrophic cardiomyopathy using cardiovascular magnetic resonance imaging. *PLoS One* 2019;**14**:e0217612. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217612>
126. Quarta G, Husain SI, Flett AS, Sado DM, Chao CY, Tome Esteban MT, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy mimics: role of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;**15**:16. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-16>
127. Menghetti L, Basso C, Nava A, Angelini A, Thiene G. Spin-echo nuclear magnetic resonance for tissue characterisation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart* 1996;**76**:467–470. <https://doi.org/10.1136/hrt.76.6.467>
128. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sevdalis E, McKenna WJ. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/car-diomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. *Circulation* 2007;**115**:1710–1720. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.660241>
129. Aquaro GD, Barison A, Todiere G, Grigoratos C, Ait Ali L, Di Bella G, et al. Usefulness of combined functional assessment by cardiac magnetic resonance and tissue characterization versus task force criteria for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;**118**:1730–1736. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.056>
130. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:101–105. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.045>
131. Masso AH, Uribe C, Willerson JT, Cheong BY, Davis BR. Left ventricular noncompaction detected by cardiac magnetic resonance screening: a reexamination of diagnostic criteria. *Tex Heart Inst J* 2020;**47**:183–193. <https://doi.org/10.14503/THIJ-19-7157>
132. Grothoff M, Pachowsky M, Hoffmann J, Posch M, Klaassen S, Lehmkuhl L, et al. Value of cardiovascular MR in diagnosing left ventricular non-compaction cardiomyopathy and in discriminating between other cardiomyopathies. *Eur Radiol* 2012;**22**:2699–2709. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2554-7>
133. Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 2010;**31**:1098–1104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp595>
134. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banypersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and assessment of Anderson–Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;**6**: 392–398. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.000070>
135. Deva DP, Hanneman K, Li Q, Ng MY, Vvasim S, Morel C, et al. Cardiovascular magnetic resonance demonstration of the spectrum of morphological phenotypes and patterns of myocardial scarring in Anderson–Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;**18**:14. <https://doi.org/10.1186/s12968-016-0233-6>
136. Franccone M. Role of cardiac magnetic resonance in the evaluation of dilated cardiomyopathy: diagnostic contribution and prognostic significance. *ISRN Radiol* 2014;**2014**: 365404. <https://doi.org/10.1155/2014/365404>
137. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, et al. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2017;**5**:28–38. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.09.017>
138. Klem I, Klein M, Khan M, Yang EY, Nabi F, Ivanov A, et al. Relationship of LVEF and myocardial scar to long-term mortality risk and mode of death in patients with non-ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2021;**143**:1343–1358. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048477>
139. Rastegar N, Te Riele ASJM, James CA, Bhonsale A, Murray B, Tichnell C, et al. Fibrofatty changes: incidence at cardiac MR imaging in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Radiology* 2016;**280**:405–412. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016150988>
140. Te Riele ASJM, Bhonsale A, James CA, Rastegar N, Murray B, Burt JR, et al. Incremental value of cardiac magnetic resonance imaging in arrhythmic risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1761–1769. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.087>
141. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2014;**130**:484–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007094>
142. He D, Ye M, Zhang L, Jiang B. Prognostic significance of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Lung* 2018;**47**:122–126. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2017.10.008>
143. Weissler-Snir A, Dorian P, Rakowski H, Care M, Spears D. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy—are there predictors of appropriate therapy? *Heart Rhythm* 2021;**18**:63–70. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.08.009>
144. Raman B, Ariga R, Spartera M, Sivalokanathan S, Chan K, Dass S, et al. Progression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;**20**:157–167. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jej135>
145. Ho CY, Abbasi SA, Neilan TG, Shah RV, Chen Y, Heydari B, et al. T1 measurements identify extracellular volume expansion in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers with and without left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:415–422. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.000333>
146. 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. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.014969>
147. Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, Raimondi F, Bianco F, Botto N, et al. Prognostic value of magnetic resonance phenotype in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:2753–2765. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.023>
 148. Martinez-Naharro A, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Zumbo G, Knight DS, Rosmini S, et al. CMR-verified regression of cardiac AL amyloid after chemotherapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:152–154. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.02.012>
 149. Fontana M, Martinez-Naharro A, Chacko L, Rowczenio D, Gilbertson JA, Whelan CJ, et al. Reduction in CMR derived extracellular volume with patisiran indicates cardiac amyloid regression. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;**14**:189–199. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.07.043>
 150. Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, Boldrini M, Rezk T, Quarta C, et al. Native T1 and extracellular volume in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:810–819. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.02.006>
 151. Puntmann VO, Isted A, Hinojar R, Foote L, Carr-White G, Nagel E. T1 and T2 mapping in recognition of early cardiac involvement in systemic sarcoidosis. *Radiology* 2017;**285**:63–72. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162732>
 152. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, Chan LL, El-Beshlawy A, Aydinok Y, et al. Deferasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2* in patients with beta-thalassemia major. *Haematologica* 2012;**97**:842–848. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.049957>
 153. Dalal D, Tandri H, Judge DP, Amat N, Macedo R, Jain R, et al. Morphologic variants of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy a genetics-magnetic resonance imaging correlation study. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:1289–1299. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.045>
 154. Stokke MK, Castrini AI, Aneq MA, Jensen HK, Madsen T, Hansen J, et al. Absence of ECG Task Force Criteria does not rule out structural changes in genotype positive ARVC patients. *Int J Cardiol* 2020;**317**:152–158. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.05.095>
 155. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, 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. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.09.017>
 156. Huurman R, van der Velde N, Schinkel AFL, Hassing HC, Budde RPJ, van Slegtenhorst MA, et al. Contemporary family screening in hypertrophic cardiomyopathy: the role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;**23**:1144–1154. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac099>
 157. Valente AM, Lakdawala NK, Powell AJ, Evans SP, Cirino AL, Orav EJ, et al. Comparison of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers without left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;**6**:230–237. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000037>
 158. Germans T, Russel IK, Gotte MJ, Spreeuwenberg MD, Doevendans PA, Pinto YM, et al. How do hypertrophic cardiomyopathy mutations affect myocardial function in carriers with normal wall thickness? Assessment with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;**12**:13. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-12-13>
 159. Germans T, Wilde AA, Dijkman PA, Chai W, Kamp O, Pinto YM, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.036>
 160. Aziz VV, Claridge S, Ntali I, Gould J, de Vecchi A, Razeghi O, et al. Emerging role of cardiac computed tomography in heart failure. *ESC Heart Fail* 2019;**6**:909–920. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12479>
 161. Galand V, Ghoshhajra B, Szymonifka J, Das S, Leclercq C, Martins RP, et al. Utility of computed tomography to predict ventricular arrhythmias in patients with nonischemic cardiomyopathy receiving cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2020;**125**:607–612. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.11.003>
 162. Palmisano A, Vignale D, Peretto G, Busnardo E, Calcagno C, Campochiaro C, et al. Hybrid FDG-PET/MR or FDG-PET/CT to detect disease activity in patients with persisting arrhythmias after myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;**14**:288–292. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.03.009>
 163. Wicks EC, Menezes LJ, Barnes A, Mohiddin SA, Sekhri N, Porter JC, et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of simultaneous hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance imaging in cardiac sarcoidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;**19**:757–767. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehx340>
 164. Youssef G, Leung E, Mylonas I, Nery P, Williams K, Wisenberg G, et al. The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis including the Ontario experience. *J Nucl Med* 2012;**53**:241–248. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.090662>
 165. Bravo PE, Di Carli MF, Dorbala S. Role of PET to evaluate coronary microvascular dysfunction in non-ischemic cardiomyopathies. *Heart Fail Rev* 2017;**22**:455–464. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9628-1>
 166. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:1076–1084. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.073>
 167. Hutt DF, Fontana M, Burniston M, Quigley AM, Petrie A, Ross JC, et al. Prognostic utility of the Perugini grading of 99mTc-DPD scintigraphy in transthyretin (ATTR) amyloidosis and its relationship with skeletal muscle and soft tissue amyloid. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:1344–1350. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehw325>
 168. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;**133**:2404–2412. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>
 169. Langer C, Lutz M, Eden M, Ludde M, Hohnhorst M, Gierloff C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in cardiac CT: a validation study on the detection of intramycocardial fibrosis in consecutive patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014;**30**:659–667. <https://doi.org/10.1007/s10554-013-0358-8>
 170. Asferg C, Usinger L, Kristensen TS, Abdulla J. Accuracy of multi-slice computed tomography for measurement of left ventricular ejection fraction compared with cardiac magnetic resonance imaging and two-dimensional transthoracic echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012;**81**:e757–e762. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.02.002>
 171. Premaratne M, Shamsaei M, Chow JD, Haddad T, Erthal F, Curran H, et al. Using coronary calcification to exclude an ischemic etiology for cardiomyopathy: a validation study and systematic review. *Int J Cardiol* 2017;**230**:518–522. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.068>
 172. Dweck MR, Abgral R, Rivieri MG, Robson PM, Karakatsanis N, Mani V, et al. Hybrid magnetic resonance imaging and positron emission tomography with fluorodeoxyglucose to diagnose active cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:94–107. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.02.021>
 173. Okumura W, Iwasaki T, Toyama T, Iso T, Arai M, Oriuchi N, et al. Usefulness of fasting 18F-FDG PET in identification of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med* 2004;**45**:1989–1998.
 174. Besler C, Urban D, Watzka S, Lang D, Rommel KP, Kandolf R, et al. Endomyocardial miR-133a levels correlate with myocardial inflammation, improved left ventricular function, and clinical outcome in patients with inflammatory cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:1442–1451. <https://doi.org/10.1002/ehf.579>
 175. Ardehali H, Qasim A, Cappola T, Howard D, Hruban R, Hare JM, et al. Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J* 2004;**147**:919–923. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.09.020>
 176. Ardehali H, Howard DL, Hariri A, Qasim A, Hare JM, Baughman KL, et al. A positive endomyocardial biopsy result for sarcoid is associated with poor prognosis in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J* 2005;**150**:459–463. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.10.006>
 177. Hahn VS, Yanek LR, Vaishnav J, Ying W, Vaidya D, Lee YZJ, et al. Endomyocardial biopsy characterization of heart failure with preserved ejection fraction and prevalence of cardiac amyloidosis. *JACC Heart Fail* 2020;**8**:712–724. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.04.007>
 178. Lorenzini M, Norrish G, Field E, Ochoa JP, Cicerchia M, Akhtar MM, et al. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in sarcomere protein mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:550–559. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.011>
 179. Dalal D, James C, Devanagondi R, Tichnell C, Tucker A, Prakasa K, et al. Penetrance of mutations in plakophilin-2 among families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1416–1424. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.06.045>
 180. Claes GR, van Tienen FH, Lindsey P, Krapels IP, Helderma-van den Enden AT, Hoos MB, et al. Hypertrophic remodelling in cardiac regulatory myosin light chain (MYL2) founder mutation carriers. *Eur Heart J* 2016;**37**:1815–1822. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv522>
 181. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1290–1297. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.033>
 182. Tadros R, Francis C, Xu X, Vermeer AMC, Harper AR, Huurman R, et al. Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect. *Nat Genet* 2021;**53**:128–134. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00762-2>
 183. Harper AR, Goel A, Grace C, Thomson KL, Petersen SE, Xu X, et al. Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity. *Nat Genet* 2021;**53**:135–142. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00764-0>
 184. Pugh TJ, Kelly MA, Gowrisankar S, Hynes E, Seidman MA, Baxter SM, et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA se-

- quencing. *Genet Med* 2014;**16**:601–608. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.204>
185. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Mirelis JG, Espinosa MA, Navarro M, Gallego-Delgado M, et al. Association of genetic variants with outcomes in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:1682–1699. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.039>
 186. Gigli M, Merlo M, Graw SL, Barbati G, Rowland TJ, Slavov DB, et al. Genetic risk of arrhythmic phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:1480–1490. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.072>
 187. Garnier S, Harakalova M, Weiss S, Mokry M, Regitz-Zagrosek V, Hengstenberg C, et al. Genome-wide association analysis in dilated cardiomyopathy reveals two new players in systolic heart failure on chromosomes 3p25.1 and 22q11.23. *Eur Heart J* 2021;**42**:2000–2011. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab030>
 188. Pua CJ, Tham N, Chin CWL, Walsh R, Khor CC, Toepfer CN, et al. Genetic studies of hypertrophic cardiomyopathy in Singaporeans identify variants in TNNI3 and TNNT2 that are common in Chinese patients. *Circ Genom Precis Med* 2020;**13**:424–434. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002823>
 189. Jordan E, Peterson L, Ai T, Asatryan B, Bronicki L, Brown E, et al. Evidence-based assessment of genes in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2021;**144**:7–19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033>
 190. James CA, Jongbloed JDH, Hershberger RE, Morales A, Judge DP, Syrris P, et al. International evidence based reappraisal of genes associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the clinical genome resource framework. *Circ Genom Precis Med* 2021;**14**:e003273. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003273>
 191. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, Caleshu C, Corty EW, Crowley SB, et al. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ Genom Precis Med* 2019;**12**:e002460. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002460>
 - 191a. ClinGen Clinical Genome Resource. <https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-validated> (12 July 2023 date last accessed).
 192. Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;**23**:1381–1390. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01172-3>
 193. Miller DT, Lee K, Gordon AS, Amendola LM, Adelman K, Bale SJ, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2021 update: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;**23**:1391–1398. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01171-4>
 194. Watkins H. Time to think differently about sarcomere-negative hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2021;**143**:2415–2417. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053527>
 195. Kumuthini J, Zick B, Balasopoulou A, Chalikiopoulou C, Dandara C, El-Kamah G, et al. The clinical utility of polygenic risk scores in genomic medicine practices: a systematic review. *Hum Genet* 2022;**141**:1697–1704. <https://doi.org/10.1007/s00439-022-02452-x>
 196. Pirruccello JP, Bick A, Wang M, Chaffin M, Friedman S, Yao J, et al. Analysis of cardiac magnetic resonance imaging in 36,000 individuals yields genetic insights into dilated cardiomyopathy. *Nat Commun* 2020;**11**:2254. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15823-7>
 197. Biddinger KJ, Jurgens SJ, Maamari D, Gaziano L, Choi SH, Morrill VN, et al. Rare and common genetic variation underlying the risk of hypertrophic cardiomyopathy in a National Biobank. *JAMA Cardiol* 2022;**7**:715–722. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.1061>
 198. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;**17**:405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
 199. Kelly MA, Caleshu C, Morales A, Buchan J, Wolf Z, Harrison SM, et al. Adaptation and validation of the ACMG/AMP variant classification framework for MYH7-associated inherited cardiomyopathies: recommendations by ClinGen's Inherited Cardiomyopathy Expert Panel. *Genet Med* 2018;**20**:351–359. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.218>
 200. Arbustini E, Behr ER, Carrier L, van Duijn C, Evans P, Favalli V, et al. Interpretation and actionability of genetic variants in cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Council on cardiovascular genomics. *Eur Heart J* 2022;**43**:1901–1916. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab895>
 201. National Society of Genetic Counselors Definition Task Force; Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE. A new definition of genetic counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns* 2006;**15**:77–83. <https://doi.org/10.1007/s10897-005-9014-3>
 202. Biesecker BB. Goals of genetic counseling. *Clin Genet* 2001;**60**:323–330. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2001.600501.x>
 203. Ingles J, Yeates L, Semsarian C. The emerging role of the cardiac genetic counselor. *Heart Rhythm* 2011;**8**:1958–1962. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.07.017>
 204. Bordet C, Brice S, Maupain C, Gandjbakhch E, Isidor B, Palmyre A, et al. Psychosocial impact of predictive genetic testing in hereditary heart diseases: the PREDICT study. *J Clin Med* 2020;**9**:1365. <https://doi.org/10.3390/jcm9051365>
 205. Ingles J. Psychological issues in managing families with inherited cardiovascular diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020;**10**:a036558. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036558>
 206. Edwards A, Gray J, Clarke A, Dundon J, Elwyn G, Gaff C, et al. Interventions to improve risk communication in clinical genetics: systematic review. *Patient Educ Couns* 2008;**71**:4–25. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2007.11.026>
 207. Austin J, Semaka A, Hadjipavlou G. Conceptualizing genetic counseling as psychotherapy in the era of genomic medicine. *J Genet Couns* 2014;**23**:903–909. <https://doi.org/10.1007/s10897-014-9728-1>
 208. Michie S, Marteau TM, Bobrow M. Genetic counselling: the psychological impact of meeting patients' expectations. *J Med Genet* 1997;**34**:237–241. <https://doi.org/10.1136/jmg.34.3.237>
 209. Ison HE, Ware SM, Schwantes-An TH, Freeze S, Elmore L, Spoonamore KG. The impact of cardiovascular genetic counseling on patient empowerment. *J Genet Couns* 2019;**28**:570–577. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1050>
 210. Borry P, Evers-Kiebooms G, Cornel MC, Clarke A, Dierckx K. Public Professional Policy Committee (PPPC) of the European Society of Human Genetics (ESHG). Genetic testing in asymptomatic minors: background considerations towards ESHG recommendations. *Eur J Hum Genet* 2009;**17**:711–719. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.25>
 211. Ormondroyd E, Oates S, Parker M, Blair E, Watkins H. Pre-symptomatic genetic testing for inherited cardiac conditions: a qualitative exploration of psychosocial and ethical implications. *Eur J Hum Genet* 2014;**22**:88–93. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.81>
 212. Spanaki A, O'Curry S, Winter-Beatty J, Mead-Regan S, Hawkins K, English J, et al. Psychosocial adjustment and quality of life in children undergoing screening in a specialist paediatric hypertrophic cardiomyopathy clinic. *Cardiol Young* 2016;**26**:961–967. <https://doi.org/10.1017/S1047951115001717>
 213. Ingles J, Semsarian C. Conveying a probabilistic genetic test result to families with an inherited heart disease. *Heart Rhythm* 2014;**11**:1073–1078. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.03.017>
 214. Whyte S, Green A, McAllister M, Shipman H. Family communication in inherited cardiovascular conditions in Ireland. *J Genet Couns* 2016;**25**:1317–1326. <https://doi.org/10.1007/s10897-016-9974-5>
 215. Daly MB, Montgomery S, Binger R, Ruth K. Communicating genetic test results within the family: is it lost in translation? A survey of relatives in the randomized six-step study. *Fam Cancer* 2016;**15**:697–706. <https://doi.org/10.1007/s10689-016-9889-1>
 216. Burns C, McGaughan J, Davis A, Semsarian C, Ingles J. Factors influencing uptake of familial long QT syndrome genetic testing. *Am J Med Genet A* 2016;**170A**:418–425. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37455>
 217. Kaphingst KA, Blanchard M, Milam L, Pokharel M, Elrick A, Goodman MS. Relationships between health literacy and genomics-related knowledge, self-efficacy, perceived importance, and communication in a medically underserved population. *J Health Commun* 2016;**21**:58–68. <https://doi.org/10.1080/10810730.2016.1144661>
 218. Yeates L, McDonald K, Burns C, Semsarian C, Carter S, Ingles J. Decision-making and experiences of preimplantation genetic diagnosis in inherited heart diseases: a qualitative study. *Eur J Hum Genet* 2022;**30**:187–193. <https://doi.org/10.1038/s41431-021-00963-1>
 219. Landstrom AP, Kim JJ, Gelb BD, Helm BM, Kannankeril PJ, Semsarian C, et al. Genetic testing for heritable cardiovascular diseases in pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2021;**14**:e000086. <https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000086>
 220. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of mis-carriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;**45**:16–26. <https://doi.org/10.1002/uog.14636>
 221. Meiser B, Irle J, Lobb E, Barlow-Stewart K. Assessment of the content and process of genetic counseling: a critical review of empirical studies. *J Genet Couns* 2008;**17**:434–451. <https://doi.org/10.1007/s10897-008-9173-0>
 222. Waddell-Smith KE, Donoghue T, Oates S, Graham A, Crawford J, Stiles MK, et al. Inpatient detection of cardiac-inherited disease: the impact of improving family history taking. *Open Heart* 2016;**3**:e000329. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000329>
 223. Murray B, Tichnell C, Burch AE, Calkins H, James CA. Strength of the genetic counselor-patient relationship is associated with extent of increased empowerment in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *J Genet Couns* 2022;**31**:388–397.

- <https://doi.org/10.1002/jgc4.1499>
224. Ingles J, Lind JM, Phongsavan P, Semsarian C. Psychosocial impact of specialized cardiac genetic clinics for hypertrophic cardiomyopathy. *Genet Med* 2008;**10**:117–120. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181612cc7>
 225. Furqan A, Arscott P, Girolami F, Cirino AL, Michels M, Day SM, et al. Care in specialized centers and data sharing increase agreement in hypertrophic cardiomyopathy genetic test interpretation. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;**10**:e001700. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001700>
 226. Reuter C, Grove ME, Orland K, Spoonamore K, Caleshu C. Clinical cardiovascular genetic counselors take a leading role in team-based variant classification. *J Genet Couns* 2018;**27**:751–760. <https://doi.org/10.1007/s10897-017-0175-7>
 227. Ingles J, McGaughan J, Scuffham PA, Atherton J, Semsarian C. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012;**98**:625–630. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300368>
 228. Wordsworth S, Leal J, Blair E, Legood R, Thomson K, Seller A, et al. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model. *Eur Heart J* 2010;**31**:926–935. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq067>
 229. Catchpool M, Ramchand J, Martyn M, Hare DL, James PA, Trainer AH, et al. A cost-effectiveness model of genetic testing and periodical clinical screening for the evaluation of families with dilated cardiomyopathy. *Genet Med* 2019;**21**:2815–2822. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0582-2>
 230. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, te Riele AS, Dooijes D, Tichnell C, et al. Clinical presentation, long-term follow-up, and outcomes of 1001 arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients and family members. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;**8**:437–446. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.114.001003>
 231. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, Funke BH, Lebo MS, Baxter SB, et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med* 2015;**17**:880–888. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.205>
 232. Ingles J, Yeates L, O'Brien L, McGaughan J, Scuffham PA, Atherton J, et al. Genetic test-ing for inherited heart diseases: longitudinal impact on health-related quality of life. *Genet Med* 2012;**14**:749–752. <https://doi.org/10.1038/gim.2012.47>
 233. Friess MR, Marino BS, Cassedy A, Wilms J, Jefferies JL, Lorts A. Health-related quality of life assessment in children followed in a cardiomyopathy clinic. *Pediatr Cardiol* 2015;**36**:516–523. <https://doi.org/10.1007/s00246-014-1042-z>
 234. Wakefield CE, Hanlon LV, Tucker KM, Patenaude AF, Signorelli C, McLoone JK, et al. The psychological impact of genetic information on children: a systematic review. *Genet Med* 2016;**18**:755–762. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.181>
 235. Christian S, Somerville M, Taylor S, Atallah J. When to offer predictive genetic testing to children at risk of an inherited arrhythmia or cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med* 2018;**11**:e002300. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002300>
 236. MacLeod R, Beach A, Henriques S, Knopp J, Nelson K, Kerzin-Storarr L. Experiences of predictive testing in young people at risk of Huntington's disease, familial cardiomyopathy or hereditary breast and ovarian cancer. *Eur J Hum Genet* 2014;**22**:396–401. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.143>
 237. Knight LM, Miller E, Kovach J, Arscott P, von Alvensleben JC, Bradley D, et al. Genetic testing and cascade screening in pediatric long QT syndrome and hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2020;**17**:106–112. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.06.015>
 238. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, et al. Genotype and life-time burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation* 2018;**138**:1387–1398. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200>
 239. Marey I, Fressart V, Rambaud C, Fornes P, Martin L, Grotto S, et al. Clinical impact of post-mortem genetic testing in cardiac death and cardiomyopathy. *Open Med (Wars)* 2020;**15**:435–446. <https://doi.org/10.1515/med-2020-0150>
 240. Isbister JC, Nowak N, Butters A, Yeates L, Gray B, Sy RW, et al. "Concealed cardiomyopathy" as a cause of previously unexplained sudden cardiac arrest. *Int J Cardiol* 2021;**324**:96–101. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.09.031>
 241. Dellefave-Castillo LM, Cirino AL, Callis TE, Esplin ED, Garcia J, Hatchell KE, et al. Assessment of the diagnostic yield of combined cardiomyopathy and arrhythmia genetic testing. *JAMA Cardiol* 2022;**7**:966–974. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.2455>
 242. Williams N, Manderski E, Stewart S, Bao R, Tang Y. Lessons learned from testing cardiac channelopathy and cardiomyopathy genes in individuals who died suddenly: a two-year prospective study in a large medical examiner's office with an in-house molecular genetics laboratory and genetic counseling services. *J Genet Couns* 2020;**29**:293–302. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1157>
 243. Isbister JC, Nowak N, Yeates L, Singer ES, Sy RW, Ingles J, et al. Concealed cardiomyopathy in autopsy-inconclusive cases of sudden cardiac death and implications for families. *J Am Coll Cardiol* 2022;**80**:2057–2068. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.09.029>
 244. Michie S, Bobrow M, Marteau TM. Predictive genetic testing in children and adults: a study of emotional impact. *J Med Genet* 2001;**38**:519–526. <https://doi.org/10.1136/jmg.38.8.519>
 245. Rath A, Weintraub R. Overview of cardiomyopathies in childhood. *Front Pediatr* 2021;**9**:708732. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.708732>
 246. Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, Austin ED, Dipchand AI, Everitt MD, et al. Cardiomyopathy in children: classification and diagnosis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;**140**:e9–e68. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000682>
 247. Kindel SJ, Miller EM, Gupta R, Cripe LH, Hinton RB, Spicer RL, et al. Pediatric cardiomyopathy: importance of genetic and metabolic evaluation. *J Card Fail* 2012;**18**:396–403. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2012.01.017>
 248. Norrish G, Field E, McLeod K, Ilina M, Stuart G, Bhole V, et al. Clinical presentation and survival of childhood hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study in United Kingdom. *Eur Heart J* 2019;**40**:986–993. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy798>
 249. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;**296**:1867–1876. <https://doi.org/10.1001/jama.296.15.1867>
 250. Shamszad P, Hall M, Rossano JW, Denfield SW, Knudson JD, Penny DJ, et al. Characteristics and outcomes of heart failure-related intensive care unit admissions in children with cardiomyopathy. *J Card Fail* 2013;**19**:672–677. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.08.006>
 251. Pelliccia F, Alfieri O, Calabro P, Cecchi F, Ferrazzi P, Gragnano F, et al. Multidisciplinary evaluation and management of obstructive hypertrophic cardiomyopathy in 2020: towards the HCM Heart Team. *Int J Cardiol* 2020;**304**:86–92. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.01.021>
 252. Law SP, Oron AP, Kemna MS, Albers EL, McMullan DM, Chen JM, et al. Comparison of transplant waitlist outcomes for pediatric candidates supported by ventricular assist devices versus medical therapy. *Pediatr Crit Care Med* 2018;**19**:442–450. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001503>
 253. Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, Roth-Kleiner M, Mivelaz Y, Sekarski N, et al. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J* 2007;**28**:1319–1325. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl416>
 254. Yunis KA, Bitar FF, Hayek P, Mroueh SM, Mikati M. Transient hypertrophic cardiomyopathy in the newborn following multiple doses of antenatal corticosteroids. *Am J Perinatol* 1999;**16**:17–21. <https://doi.org/10.1055/s-2007-993830>
 255. Brickman WJ, Silverman BL. Cardiovascular effects of growth hormone. *Endocrine* 2000;**12**:153–161. <https://doi.org/10.1385/ENDO.12.2.153>
 256. Monda E, Rubino M, Lioncino M, Di Fraia F, Pacileo R, Verrillo F, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in children: pathophysiology, diagnosis, and treatment of non-sarcomeric causes. *Front Pediatr* 2021;**9**:632293. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.632293>
 257. Fouray D, Care M, Siminovitch KA, Weissler-Snir A, Hindieh W, Chan RH, et al. Prevalence and clinical implication of double mutations in hypertrophic cardiomyopathy: revisiting the gene-dose effect. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;**10**:e001685. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001685>
 258. Kaltenecker E, Schleihau J, Meierhofer C, Shehu N, Mkrtchyan N, Hager A, et al. Long-term outcomes of childhood onset Noonan compared to sarcomere hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diagn Ther* 2019;**9**:S299–S309. <https://doi.org/10.21037/cdt.2019.05.01>
 259. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006;**148**:671–676.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.11.033>
 260. Linglart L, Gelb BD. Congenital heart defects in Noonan syndrome: diagnosis, management, and treatment. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020;**184**:73–80. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31765>
 261. Gelb BD, Roberts AE, Tartaglia M. Cardiomyopathies in Noonan syndrome and the other RASopathies. *Prog Pediatr Cardiol* 2015;**39**:13–19. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2015.01.002>
 262. Calcagni G, Limongelli G, D'Ambrosio A, Gesualdo F, Digilio MC, Baban A, et al. Cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. CARNET study results. *Int J Cardiol* 2017;**245**:92–98. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.068>
 263. Lioncino M, Monda E, Verrillo F, Moscarella E, Calcagni G, Drago F, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in RASopathies: diagnosis, clinical characteristics, prognostic implications, and management. *Heart Fail Clin* 2022;**18**:19–29. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.07.004>
 264. Calcagni G, Adorisio R, Martinelli S, Grutter G, Baban A, Versacci P, et al. Clinical presentation and natural history of hypertrophic cardiomyopathy in RASopathies. *Heart Fail Clin* 2018;**14**:225–235. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.12.005>
 265. Poterucha JT, Johnson JN, O'Leary PW, Connolly HM, Niaz T, Maleszewski JJ, et al. Surgical ventricular septal myectomy for patients with Noonan syndrome and symp-

- tomatic left ventricular outflow tract obstruction. *Am J Cardiol* 2015;**116**:1116–1121. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.06.037>
266. Hemmati P, Dearani JA, Daly RC, King KS, Ammash NM, Cetta F, et al. Early outcomes of cardiac surgery in patients with Noonan syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2019;**31**:507–513. <https://doi.org/10.1053/j.semthor.2018.12.004>
 267. Moran AM, Colan SD. Verapamil therapy in infants with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young* 1998;**8**:310–319. <https://doi.org/10.1017/S1047951100006818>
 268. van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet* 2008;**372**:1342–1353. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61555-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61555-X)
 269. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu VW, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;**68**:99–109. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000251268.41188.04>
 270. Tanaka M, Ino H, Ohno K, Hattori K, Sato W, Ozawa T, et al. Mitochondrial mutation in fatal infantile cardiomyopathy. *Lancet* 1990;**336**:1452. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)93162-1](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)93162-1)
 271. Holmgren D, Wahlander H, Eriksson BO, Oldfors A, Holme E, Tulinius M. Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease; clinical course and cardiological findings. *Eur Heart J* 2003;**24**:280–288. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(02\)00387-1](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(02)00387-1)
 272. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson WH Jr, Saul JP, Perez-Atayde AR, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005;**352**:362–372. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033349>
 273. Ansong AK, Li JS, Nozik-Grayck E, Ing R, Kravitz RM, Idriss SF, et al. Electrocardiographic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med* 2006;**8**:297–301. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000195896.04069.5f>
 274. Schoser B, Attarian S, Borges J, Bouhour F, Chien Y, Choi Y, et al. Efficacy and safety results of the avalglucosidase alfa phase 3 COMET trial in late-onset Pompe disease patients. *Eur J Neurol* 2021;**28**:68–68.
 275. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010;**362**:1396–1406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909859>
 276. Lee TM, Hsu DT, Kantor P, Towbin JA, Ware SM, Colan SD, et al. Pediatric cardiomyopathies. *Circ Res* 2017;**121**:855–873. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309386>
 277. Chang RR, Allada V. Electrocardiographic and echocardiographic features that distinguish anomalous origin of the left coronary artery from pulmonary artery from idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2001;**22**:3–10. <https://doi.org/10.1007/s002460010142>
 278. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, 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. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:1914–1931. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm456>
 279. Law YM, Lal AK, Chen S, Cihakova D, Cooper LT Jr, Deshpande S, et al. Diagnosis and management of myocarditis in children: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;**144**:e123–e135. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001001>
 280. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999;**341**:1715–1724. <https://doi.org/10.1056/NEJM199912023412302>
 281. Towbin JA, Hejtmancik JF, Brink P, Gelb B, Zhu XM, Chamberlain JS, et al. X-linked dilated cardiomyopathy. Molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus. *Circulation* 1993;**87**:1854–1865. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.87.6.1854>
 282. D'Amario D, Amodeo A, Adorisio R, Tiziano FD, Leone AM, Perri G, et al. A current approach to heart failure in Duchenne muscular dystrophy. *Heart* 2017;**103**:1770–1779. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311269>
 283. Towbin JA. Left ventricular noncompaction: a new form of heart failure. *Heart Fail Clin* 2010;**6**:453–469. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2010.06.005>
 284. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet* 2015;**386**:813–825. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61282-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61282-4)
 285. Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, Denfield SW, Price J, Belmont JW, et al. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation* 2003;**108**:2672–2678. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000100664.10777.B8>
 286. Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA, Lu M, Wilkinson JD, Addonizio LJ, et al. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2012;**126**:1237–1244. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104638>
 287. Pinto JR, Parvatiyar MS, Jones MA, Liang J, Potter JD. A troponin T mutation that causes infantile restrictive cardiomyopathy increases Ca²⁺ sensitivity of force development and impairs the inhibitory properties of troponin. *J Biol Chem* 2008;**283**:2156–2166. <https://doi.org/10.1074/jbc.M707066200>
 288. Peled Y, Gramlich M, Yoskovitz G, Feinberg MS, Afek A, Polak-Charcon S, et al. Titin mutation in familial restrictive cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014;**171**:24–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.11.037>
 289. Mogensen J, Kubo T, Duque M, Uribe W, Shaw A, Murphy R, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *J Clin Invest* 2003;**111**:209–216. <https://doi.org/10.1172/JCI200316336>
 290. Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* 2004;**13**:185–194. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2004.03.609>
 291. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000;**355**:2119–2124. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02379-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02379-5)
 292. Carvajal-Huerta L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. *J Am Acad Dermatol* 1998;**39**:418–421. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(98\)70317-2](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(98)70317-2)
 293. Smedsrud MK, Chivulescu M, Forsa M, Castrini I, Aabel EW, Rootwelt-Norberg C, et al. Highly malignant disease in childhood-onset arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2022;**43**:4694–4703. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac485>
 294. Kontorovich AR, Patel N, Moscatti A, Richter F, Peter I, Purejav E, et al. Myopathic cardiac genotypes increase risk for myocarditis. *JACC Basic Transl Sci* 2021;**6**:584–592. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2021.06.001>
 295. Poller W, Haas J, Klingel K, Kuhnisch J, Gast M, Kaya Z, et al. Familial recurrent myocarditis triggered by exercise in patients with a truncating variant of the desmoplakin gene. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e015289. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015289>
 296. Martins D, Ovaert C, Khraiche D, Boddaert N, Bonnet D, Raimondi F. Myocardial inflammation detected by cardiac MRI in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a paediatric case series. *Int J Cardiol* 2018;**271**:81–86. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.116>
 297. Bariani R, Cipriani A, Rizzo S, Celegnin R, Bueno Marinas M, Giorgi B, et al. 'Hot phase' clinical presentation in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Europace* 2021;**23**:907–917. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eurace343>
 298. Ross RD. The Ross classification for heart failure in children after 25 years: a review and an age-stratified revision. *Pediatr Cardiol* 2012;**33**:1295–1300. <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0306-8>
 299. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;**43**:3997–4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
 300. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;**41**:407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
 301. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018;**39**:1883–1948. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>
 302. Ahmad F, Seidman JG, Seidman CE. The genetic basis for cardiac remodeling. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005;**6**:185–216. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.6.080604.162132>
 303. Ferro MD, Stolfo D, Altinier A, Gigli M, Perrieri M, Ramani F, et al. Association between mutation status and left ventricular reverse remodelling in dilated cardiomyopathy. *Heart* 2017;**103**:1704–1710. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-311017>
 304. de Boer RA, Heymans S, Backs J, Carrier L, Coats AJS, Dimmeler S, et al. Targeted therapies in genetic dilated and hypertrophic cardiomyopathies: from molecular mechanisms to therapeutic targets. A position paper from the Heart Failure Association (HFA) and the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:406–420.
 305. Oghina S, Bougouin W, Bezard M, Kharoubi M, Komajda M, Cohen-Solal A, et al. The impact of patients with cardiac amyloidosis in HFpEF trials. *JACC Heart Fail* 2021;**9**:169–178. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.12.005>
 306. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* 2021;**3**:S1071-9164(21)00050-6. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.01.022>
 307. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal

- of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019;**393**: 61–73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32484-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32484-X)
308. Mureddu GF, Tarantini L, Agabiti N, Faggiano P, Masson S, Latini R, et al. Evaluation of different strategies for identifying asymptomatic left ventricular dysfunction and pre-clinical (stage B) heart failure in the elderly. Results from 'PREDICTOR', a population based-study in central Italy. *Eur J Heart Fail* 2013;**15**:1102–1112. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft098>
 309. Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, Evanchik MJ, Gorham JM, Harrison BC, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardio-myopathy in mice. *Science* 2016;**351**:617–621. <https://doi.org/10.1126/science.aad3456>
 310. Masarone D, Valente F, Rubino M, Vastarella R, Gravino R, Rea A, et al. Pediatric heart failure: a practical guide to diagnosis and management. *Pediatr Neonatol* 2017;**58**:303–312. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.01.001>
 311. Loss KL, Shaddy RE, Kantor PF. Recent and upcoming drug therapies for pediatric heart failure. *Front Pediatr* 2021;**9**:681224. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.681224>
 312. Arya A, Azad S, Sitaraman R. Angiotensin receptor and neprilysin inhibitor: a new drug in pediatric cardiologist's armamentarium. *Ann Pediatr Cardiol* 2020;**13**:334–336. https://doi.org/10.4103/apc.APC_9_20
 313. Biagini E, Spirito P, Leone O, Picchio FM, Cocco F, Ragni L, et al. Heart transplantation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;**101**:387–392. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.09.085>
 314. Bograd AJ, Mital S, Schwarzenberger JC, Mosca RS, Quaegebeur JM, Addonizio LJ, et al. Twenty-year experience with heart transplantation for infants and children with restrictive cardiomyopathy: 1986–2006. *Am J Transplant* 2008;**8**:201–207. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.02027.x>
 315. Marstrand P, Han L, Day SM, Olivetto I, Ashley EA, Michels M, et al. Hypertrophic car-diomyopathy with left ventricular systolic dysfunction: insights from the SHaRe regis-try. *Circulation* 2020;**141**:1371–1383. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044366>
 316. DePasquale EC, Nasir K, Jacoby DL. Outcomes of adults with restrictive cardiomyop-athy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;**31**:1269–1275. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.09.018>
 317. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes DJ Jr, Hsich E, et al. The international thoracic organ transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019;**38**: 1056–1066. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.004>
 318. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report–2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013;**32**:951–964. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.08.006>
 319. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart trans-plantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;**35**:1–23. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.023>
 320. Bansal A, Akhtar F, Desai S, Velasco-Gonzalez C, Bansal A, Teagle A, et al. Six-month outcomes in postapproval HeartMate3 patients: a single-center US experience. *J Card Surg* 2022;**37**:1907–1914. <https://doi.org/10.1111/jocs.16452>
 321. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC Jr, Yuzefpolskaya M, Salerno CT, et al. A fully magnetically levitated left ventricular assist device – final report. *N Engl J Med* 2019;**380**:1618–1627. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900486>
 322. Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, Cleveland JC Jr, Yuzefpolskaya M, Salerno C, et al. Two-year outcomes with a magnetically levitated cardiac pump in heart failure. *N Engl J Med* 2018;**378**:1386–1395. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800866>
 323. Zimpfer D, Gustafsson F, Potapov E, Pya Y, Schmitto J, Berchtold-Herz M, et al. Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular as-sist device: results from the ELEVATE Registry. *Eur Heart J* 2020;**41**:3801–3809. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa639>
 324. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 2015;**34**:1495–1504. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.003>
 325. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky VV, et al. Randomized evaluation of mechanical assistance for the treatment of Congestive Heart Failure Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;**345**:1435–1443. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012175>
 326. Rogers JG, Butler J, Lansman SL, Gass A, Portner PM, Pasque MK, et al. Chronic mech-anical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTRIPID Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**: 741–747. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.063>
 327. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;**361**:2241–2251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909938>
 328. Goldstein DJ, Naka Y, Horstmannshof D, Ravichandran AK, Schroder J, Ransom J, et al. Association of clinical outcomes with left ventricular assist device use by bridge to transplant or destination therapy intent: the multicenter study of MagLev technology in patients undergoing mechanical circulatory support therapy with HeartMate 3 (MOMENTUM 3) randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2020;**5**:411–419. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5323>
 329. Theochari CA, Michalopoulos G, Oikonomou EK, Giannopoulos S, Doulamis IP, Villela MA, et al. Heart transplantation versus left ventricular assist devices as destination therapy or bridge to transplantation for 1-year mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;**7**:3–11. <https://doi.org/10.21037/acs.2017.09.18>
 330. Jorde UP, Kushwaha SS, Tatoes AJ, Naka Y, Bhat G, Long JW, et al. Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continu-ous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS regis-try (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:1751–1757. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.053>
 331. Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, Caforio ALP, Kaski JP, Tavazzi L, et al. The Cardiomyopathy registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2018;**39**:1784–1793. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx819>
 332. Mizia-Stec K, Caforio ALP, Charron P, Gimeno JR, Elliott P, Kaski JP, et al. Atrial fibril-lation, anticoagulation management and risk of stroke in the Cardiomyopathy/ Myocarditis registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *ESC Heart Fail* 2020;**7**:3601–3609. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12854>
 333. Gimeno JR, Elliott PM, Tavazzi L, Tendera M, Kaski JP, Laroche C, et al. Prospective follow-up in various subtypes of cardiomyopathies: insights from the ESC EORP Cardiomyopathy Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021;**7**:134–142. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa075>
 334. Fauchier L, Bisson A, Bodin A, Herbert J, Spiesser P, Pierre B, et al. Ischemic stroke in patients with hypertrophic cardiomyopathy according to presence or absence of atrial fibrillation. *Stroke* 2022;**53**:497–504. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034213>
 335. Buckley BJR, Harrison SL, Gupta D, Fazio-Eynullayeva E, Underhill P, Lip GYH. Atrial fibrillation in patients with cardiomyopathy: prevalence and clinical outcomes from real-world data. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e021970. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021970>
 336. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;**42**: 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
 337. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol* 2017;**14**:627–628. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.153>
 338. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved outcomes by inte-grated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway. *Am J Med* 2018;**131**:1359–1366.e6. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.06.012>
 339. Yoon M, Yang P-S, Jang E, Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S, et al. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2019;**119**:1695–1703. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693516>
 340. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GYH. ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation: the ATHERO-AF study. *Am J Med* 2019;**132**:856–861. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.01.003>
 341. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: the ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway in the ATHERO-AF study cohort. *Mayo Clin Proc* 2019;**94**:1261–1267. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.10.022>
 342. Proietti M, Lip GYH, Laroche C, Fauchier L, Marin F, Nabauer M, et al. Relation of out-comes to ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway adherent care in European pa-tients with atrial fibrillation: an analysis from the ESC-EHRA EORP Atrial Fibrillation General Long-Term (AFGen LT) Registry. *Europace* 2021;**23**:174–183. <https://doi.org/10.1093/europace/eeaa274>
 343. Pastori D, Menichelli D, Violi F, Pignatelli P, Lip GYH; ATHERO-AF study group. The

- Atrial Fibrillation Better Care (ABC) pathway and cardiac complications in atrial fibrillation: a potential sex-based difference. The ATHERO-AF study. *Eur J Intern Med* 2021; **85**:80–85. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.12.011>
344. Stevens D, Harrison SL, Kolamunnage-Dona R, Lip GYH, Lane DA. The Atrial Fibrillation Better Care pathway for managing atrial fibrillation: a review. *Europace* 2021; **23**:1511–1527. <https://doi.org/10.1093/eurpace/ebab092>
 345. Yao Y, Guo Y, Lip GYH; mAF-App II Trial investigators. The effects of implementing a mobile health-technology supported pathway on atrial fibrillation-related adverse events among patients with multimorbidity: the mAFa-II randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2021; **4**:e2140071. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.40071>
 346. Romiti GF, Pastori D, Rivera-Caravaca JM, Ding WY, Gue YX, Menichelli D, et al. Adherence to the 'Atrial Fibrillation Better Care' Pathway in patients with atrial fibrillation: impact on clinical outcomes—a systematic review and meta-analysis of 285,000 patients. *Thromb Haemost* 2022; **122**:406–414. <https://doi.org/10.1055/a-1515-9630>
 347. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Bruggemann J, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J* 2018; **39**:2987–2996. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx739>
 348. Wang YF, Jiang C, He L, Du X, Sang CH, Long DY, et al. Integrated care of atrial fibrillation using the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway improves clinical outcomes in Chinese population: an analysis from the Chinese atrial fibrillation registry. *Front Cardiovasc Med* 2021; **8**:762245. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.762245>
 349. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Comprehensive management with the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in clinically complex patients with atrial fibrillation: a post hoc ancillary analysis from the AFFIRM trial. *J Am Heart Assoc* 2020; **9**:e014932. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014932>
 350. Gumprecht J, Domek M, Proietti M, Li YG, Asaad N, Rashed W, et al. Compliance of atrial fibrillation treatment with the Atrial fibrillation Better Care (ABC) pathway improves the clinical outcomes in the Middle East population: a report from the Gulf Survey of Atrial Fibrillation Events (SAFE) registry. *J Clin Med* 2020; **9**:1286. <https://doi.org/10.3390/jcm9051286>
 351. Proietti M, Vitolo M, Lip GYH. Integrated care and outcomes in patients with atrial fibrillation and comorbidities. *Eur J Clin Invest* 2021; **51**:e13498. <https://doi.org/10.1111/eci.13498>
 352. Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Martinez-Montesinos L, Vicente V, Lip GYH, Marin F. The Atrial Fibrillation Better Care (ABC) pathway and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation: the prospective Murcia AF Project Phase II Cohort. *J Gen Intern Med* 2023; **38**:315–323. <https://doi.org/10.1007/s11606-022-07567-5>
 353. Vitolo M, Proietti M, Malavasi VL, Bonini N, Romiti GF, Imberti JF, et al. Adherence to the "Atrial fibrillation Better Care" (ABC) pathway in patients with atrial fibrillation and cancer: a report from the ESC-EHRA EURObservational Research Programme in atrial fibrillation (EORP-AF) General Long-Term Registry. *Eur J Intern Med* 2022; **105**:54–62. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.08.004>
 354. Patel SM, Palazzolo MG, Murphy SA, Antman EM, Braunwald E, Lanz HJ, et al. Evaluation of the atrial fibrillation better care pathway in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Europace* 2022; **24**:1730–1738. <https://doi.org/10.1093/eurpace/ebac082>
 355. Yang PS, Sung JH, Jang E, Yu HT, Kim TH, Lip GYH, et al. Application of the simple atrial fibrillation better care pathway for integrated care management in frail patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Arrhythm* 2020; **36**:668–677. <https://doi.org/10.1002/joa3.12364>
 356. Romiti GF, Proietti M, Vitolo M, Bonini N, Fawzy AM, Ding WY, et al. Clinical complexity and impact of the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in patients with atrial fibrillation: a report from the ESC-EHRA EURObservational Research Programme in AF General Long-Term Registry. *BMC Med* 2022; **20**:326. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02526-7>
 357. Yang PS, Sung JH, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. The effect of integrated care management on dementia in atrial fibrillation. *J Clin Med* 2020; **9**:1696. <https://doi.org/10.3390/jcm9061696>
 358. Kotalczyk A, Guo Y, Stefil M, Wang Y, Lip GYH, Chi ORI. Effects of the atrial fibrillation better care pathway on outcomes among clinically complex Chinese patients with atrial fibrillation with multimorbidity and polypharmacy: a report from the ChiOTEAF registry. *J Am Heart Assoc* 2022; **11**:e024319. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024319>
 359. Esteve-Pastor MA, Ruiz-Ortiz M, Muniz J, Roldan-Rabadan I, Otero D, Cequier A, et al. Impact of integrated care management on clinical outcomes in atrial fibrillation patients: a report from the FANTASIA registry. *Front Cardiovasc Med* 2022; **9**:856222. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.856222>
 360. Guo Y, Imberti JF, Kotalczyk A, Wang Y, Lip GYH, Chi ORI. 4S-AF scheme and ABC pathway guided management improves outcomes in atrial fibrillation patients. *Eur J Clin Invest* 2022; **52**:e13751. <https://doi.org/10.1111/eci.13751>
 361. Guo Y, Lane DA, Wang L, Zhang H, Wang H, Zhang W, et al. Mobile health technology to improve care for patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020; **75**:1523–1534. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.052>
 362. Guo Y, Guo J, Shi X, Yao Y, Sun Y, Xia Y, et al. Mobile health technology-supported atrial fibrillation screening and integrated care: a report from the mAFa-II trial long-term extension cohort. *Eur J Intern Med* 2020; **82**:105–111. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.09.024>
 363. Koniaris LS, Goldhaber SZ. Anticoagulation in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**:745–748. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00003-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00003-5)
 364. Eapen ZJ, Mi X, Fonarow GC, Setoguchi S, Piccini JP, Mills RM, et al. Anticoagulation and clinical outcomes in heart failure patients with atrial fibrillation: findings from the ADHERE registry. *J Atr Fibrillation* 2013; **6**:953.
 365. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2014; **100**:465–472. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304276>
 366. Camm CF, Camm AJ. Atrial fibrillation and anticoagulation in hypertrophic cardiomyopathy. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2017; **6**:63–68. <https://doi.org/10.15420/aer.2017.4.2>
 367. Nasser MF, Gandhi S, Siegel RJ, Rader F. Anticoagulation for stroke prevention in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation: a review. *Heart Rhythm* 2021; **18**:297–302. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.09.018>
 368. van Rijsingen IAW, Bakker A, Azim D, Hermans-van Ast JF, van der Kooij AJ, van Tintelen JP, et al. Lamin A/C mutation is independently associated with an increased risk of arterial and venous thromboembolic complications. *Int J Cardiol* 2013; **168**:472–477. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.118>
 369. Guttman OP, Pavlou M, O'Mahony C, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA). *Eur J Heart Fail* 2015; **17**:837–845. <https://doi.org/10.1002/ehf.316>
 370. Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D, Damy T, Duca F, Dorbala S, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2021; **23**:895–905. <https://doi.org/10.1002/ehf.2198>
 371. Jung H, Yang P-S, Sung J-H, Jang E, Yu HT, Kim T-H, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in patients with atrial fibrillation: prevalence and associated stroke risks in a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2019; **119**:285–293. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676818>
 372. Jung H, Sung J-H, Yang P-S, Jang E, Yu HT, Kim T-H, et al. Stroke risk stratification for atrial fibrillation patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018; **72**:2409–2411. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.098>
 373. Vilches S, Fontana M, Gonzalez-Lopez E, Mitran L, Satri G, Renju M, et al. Systemic embolism in amyloid transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2022; **24**:1387–1396. <https://doi.org/10.1002/ehf.2566>
 374. Jung H, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide cohort study. *Chest* 2019; **155**:354–363. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.11.009>
 375. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021; **42**:1554–1568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>
 376. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; **383**:955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
 377. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GYH. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2015; **17**:1192–1200. <https://doi.org/10.1002/ehf.343>
 378. Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, Gersh BJ. Stroke and bleeding risks in NOAC- and warfarin-treated patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2016; **67**:3020–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.026>
 379. Lee HJ, Kim HK, Jung JH, Han KD, Lee H, Park JB, et al. Novel oral anticoagulants for primary stroke prevention in hypertrophic cardiomyopathy patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2019; **50**:2582–2586. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026048>
 380. Lin Y, Xiong H, Su J, Lin J, Zhou Q, Lin M, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy with non-valvular atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2022; **37**:1224–1231. <https://doi.org/10.1007/s00380-022-02021-2>
 381. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; **362**:1363–1373. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001337>
 382. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, et al. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006; **8**:935–942. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eul106>

383. Sartipy U, Savarese G, Dahlstrom U, Fu M, Lund LH. Association of heart rate with mortality in sinus rhythm and atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:471–479. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1389>
384. Hess PL, Sheng S, Matsouka R, DeVore AD, Heidenreich PA, Yancy CW, et al. Strict versus lenient versus poor rate control among patients with atrial fibrillation and heart failure (from the Get With The Guidelines – Heart Failure Program). *Am J Cardiol* 2020;**125**:894–900. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.12.025>
385. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016;**388**:818–828. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31258-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31258-2)
386. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, et al. Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:2885–2896. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.001>
387. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, et al. Effect of digoxin vs bisoprolol for heart rate control in atrial fibrillation on patient-reported quality of life: the RATE-AF randomized clinical trial. *JAMA* 2020;**324**:2497–2508. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.23138>
388. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, Palmisano P, Chieffo E, Occhetta E, et al. A ran-domized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchroni-zation therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J* 2018;**39**:3999–4008. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy555>
389. Brignole M, Pentimalli F, Palmisano P, Landolina M, Quartieri F, Occhetta E, et al. AV junction ablation and cardiac resynchronization for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: the APAF-CRT mortality trial. *Eur Heart J* 2021;**42**:4731–4739. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab569>
390. Huang VW, Wang S, Su L, Fu G, Su Y, Chen K, et al. His-bundle pacing vs biventricular pacing following atrioventricular nodal ablation in patients with atrial fibrillation and reduced ejection fraction: a multicenter, randomized, crossover study–The ALTERNATIVE-AF trial. *Heart Rhythm* 2022;**19**:1948–1955. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.07.009>
391. Guttman OP, Pavlou M, O'Mahony C, Monserrat L, Anastakis A, Rapezzi C, et al. Predictors of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2017;**103**:672–678. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309672>
392. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, Bennett M, Essebag V, Champagne J, et al. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2021;**384**:305–315. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029980>
393. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, Hoyt R, Tyler J, Durrani S, et al. Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2021;**384**:316–324. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029554>
394. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011;**13**:329–345. <https://doi.org/10.1093/europace/euq450>
395. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;**358**:2678–2687. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800456>
396. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, et al. Dronedrone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:2268–2276. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109867>
397. Providencia R, Elliott P, Patel K, McCready J, Babu G, Srinivasan N, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2016;**102**:1533–1543. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309406>
398. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**321**:1261–1274. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0693>
399. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with con-gestive heart failure and an implanted device. Results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation* 2016;**133**:1637–1644. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406>
400. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, Noseworthy PA, et al. Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure: results from the CABANA trial. *Circulation* 2021;**143**:1377–1390. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991>
401. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;**378**:417–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707855>
402. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;**383**:1305–1316. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019422>
403. Rillig A, Magnussen C, Ozga AK, Suling A, Brandes A, Breithardt G, et al. Early rhythm control therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation* 2021;
144:845–858. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056323>
404. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;**359**:1778–1785. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708234>
405. MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, Steedman T, Payne J, Shaw M, et al. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart* 2011;**97**:740–747. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.207340>
406. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, et al. A ran-domized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of per-sistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1894–1903. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.069>
407. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;**7**:31–38. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000806>
408. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, Kaye DM, McLellan AJA, Voskoboinik A, et al. Catheter ablation versus medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction: the CAMERA-MRI study. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:1949–1961. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.041>
409. Romero J, Gabr M, Alviz I, Briceno D, Diaz JC, Rodriguez D, et al. Improved survival in patients with atrial fibrillation and heart failure undergoing catheter ablation compared to medical treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022;**33**:2356–2366. <https://doi.org/10.1111/jce.15622>
410. Androulakis E, Sohrabi C, Briassoulis A, Bakogiannis C, Saberwal B, Siasos G, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2022;**11**:288. <https://doi.org/10.3390/jcm11020288>
411. Bunch TJ, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Brady PA, Cha YM, 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. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01192.x>
412. Bassiouny M, Lindsay BD, Lever H, Saliba W, Klein A, Banna M, et al. Outcomes of non-pharmacologic treatment of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2015;**12**:1438–1447. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.03.042>
413. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, Abt P, Gionfriddo W, Wang W, et al. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2017;**136**:2420–2436. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029267>
414. Chen X, Dong JZ, Du X, Wu JH, Yu RH, Long DY, et al. Long-term outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;**29**:951–957. <https://doi.org/10.1111/jce.13645>
415. Di Donna P, Olivetto I, Delcse SDL, Caponi D, Scaglione M, Nault I, et al. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodelling, and disease progression. *Europace* 2010;**12**:347–355. <https://doi.org/10.1093/europace/euq013>
416. Santangeli P, Di Biase L, Themistoclakis S, Raviele A, Schweikert RA, Lakkireddy D, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: long-term out-comes and mechanisms of arrhythmia recurrence. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;**6**:1089–1094. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000339>
417. Ha HS, Wang N, Wong S, Phan S, Liao J, Kumar N, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy patients: a systematic review. *J Interv Card Electrophysiol* 2015;**44**:161–170. <https://doi.org/10.1007/s10840-015-0047-8>
418. Zhao DS, Shen Y, Zhang Q, Lin G, Lu YH, Chen BT, et al. Outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2016;**18**:508–520. <https://doi.org/10.1093/europace/euv339>
419. Lapenna E, Pozzoli A, De Bonis M, La Canna G, Nisi T, Nascimbene S, et al. Mid-term outcomes of concomitant surgical ablation of atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery for hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;**51**:1112–1118. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx017>
420. Gasperetti A, James CA, Chen L, Schenker N, Casella M, Kany S, et al. Efficacy of cath-eter ablation for atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy—a multicenter study. *J Clin Med* 2021;**10**:4962. <https://doi.org/10.3390/jcm10214962>
421. Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, Conte MR, Cecchi F, Flygenring BP, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:301–307. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01727-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01727-2)
422. Losi M-A, Betocchi S, Aversa M, Lombardi R, Miranda M, D'Alessandro G, et al. Determinants of atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;**94**:895–900. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.06.024>

423. Siontis KC, Geske JB, Ong K, Nishimura RA, Ommen SR, Gersh BJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e001002. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001002>
424. Klopotoski M, Kwapiszewska A, Kukula K, Jamiolkowski J, Dabrowski M, Derejko P, et al. Clinical and echocardiographic parameters as risk factors for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2018;**41**:1336–1340. <https://doi.org/10.1002/clc.23050>
425. Choi Y-J, Choi E-K, Han K-D, Jung J-H, Park J, Lee E, et al. Temporal trends of the prevalence and incidence of atrial fibrillation and stroke among Asian patients with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide population-based study. *Int J Cardiol* 2018;**273**:130–135. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.038>
426. Yeung C, Enriquez A, Suarez-Fuster L, Baranchuk A. Atrial fibrillation in patients with inherited cardiomyopathies. *Europace* 2019;**21**:22–32. <https://doi.org/10.1093/europace/euy064>
427. Rowin EJ, Orfanos A, Estes NAM, Wang W, Link MS, Maron MS, et al. Occurrence and natural history of clinically silent episodes of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017;**119**:1862–1865. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.02.040>
428. van Velzen HG, Theuns DA, Yap SC, Michels M, Schinkel AF. Incidence of device-detected atrial fibrillation and long-term outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017;**119**:100–105. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.092>
429. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990;**15**:1279–1285. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(10\)80014-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(10)80014-2)
430. Gaita F, Di Donna P, Olivetto I, Scaglione M, Ferrero I, Montefusco A, et al. Usefulness and safety of transcatheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007;**99**:1575–1581. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.12.087>
431. Zheng S, Jiang W, Dai J, Li K, Shi H, Wu W, et al. Five-year outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;**31**:621–628. <https://doi.org/10.1111/jce.14349>
432. Cao ZJ, Guo XG, Sun Q, Yang JD, Wei HQ, Zhang S, et al. Pulmonary vein isolation implemented by second-generation cryoballoon for treating hypertrophic cardiomyopathy patients with symptomatic atrial fibrillation: a case-control study. *J Geriatr Cardiol* 2020;**17**:476–485.
433. Castagno D, Di Donna P, Olivetto I, Frontera A, Calo L, Scaglione M, et al. Transcatheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: long-term results and clinical outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021;**32**:657–666. <https://doi.org/10.1111/jce.14880>
434. Dinshaw L, Munkler P, Schaffer B, Klatt N, Jungen C, Dickow J, et al. Ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: treatment strategy, characteristics of consecutive atrial tachycardia and long-term outcome. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e017451. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017451>
435. Creta A, Elliott P, Earley MJ, Dhinoja M, Finlay M, Sporton S, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a European observational multicentre study. *Europace* 2021;**23**:1409–1417. <https://doi.org/10.1093/europace/euab022>
436. Grünig E, Tasman JA, Kücherer H, Franz W, Kübler W, Katus HA. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:186–194. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00434-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00434-8)
437. Bourfiss M, Riele ASJM, Mast TP, Cramer MJ, Heijden JF, Veen TABV, et al. Influence of genotype on structural atrial abnormalities and atrial fibrillation or flutter in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;**27**:1420–1428. <https://doi.org/10.1111/jce.13094>
438. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:1250–1260. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.06.044>
439. Van Rijsingen IAW, Nannenber EA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, et al. Gender-specific differences in major cardiac events and mortality in lamin A/C mutation carriers. *Eur J Heart Fail* 2013;**15**:376–384. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs191>
440. Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, Maury P, Sella JM, Androulakis AF, et al. Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2299–2307. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.058>
441. Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, Brekke PH, Berge KE, Leren TP, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J* 2017;**39**:853–860. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx596>
442. Cikes M, Claggett B, Shah AM, Desai AS, Lewis EF, Shah SJ, et al. Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: the TOPCAT trial. *JACC Heart Fail* 2018;**6**:689–697. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.05.005>
443. Zafrir B, Lund LH, Laroche C, Ruschitzka F, Crespo-Leiro MG, Coats AJS, et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J* 2018;**39**:4277–4284. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy626>
444. Cikes M, Planinc I, Claggett B, Cunningham J, Milicic D, Sweitzer N, et al. Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: the PARAGON-HF trial. *JACC Heart Fail* 2022;**10**:336–346. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.01.018>
445. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006;**152**:86–92. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.06.036>
446. Aldaas OM, Lupercio F, Darden D, Mylavarapu PS, Malladi CL, Han FT, et al. Meta-analysis of the usefulness of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2021;**142**:66–73. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.11.039>
447. Chu AF, Zado E, Marchlinski FE. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2010;**106**:720–722. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.04.031>
448. Camm CF, James CA, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, Te Riele ASJM, et al. Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2013;**10**:1661–1668. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.08.032>
449. Saguner AM, Bruckhorst C, Duru F. Atrial arrhythmias in arrhythmogenic cardiomyopathy: at the beginning or at the end of the disease story? Reply. *Circ J* 2015;**79**:447. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-1234>
450. Müssigbrodt A, Knopp H, Efimova E, Weber A, Bertagnoli L, Hilbert S, et al. Supraventricular arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associate with long-term outcome after catheter ablation of ventricular tachycardias. *Europace* 2018;**20**:1182–1187. <https://doi.org/10.1093/europace/eux179>
451. Saguner AM, Ganahl S, Kraus A, Baldinger SH, Medeiros-Domingo A, Saguner AR, et al. Clinical role of atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circ J* 2014;**78**:2854–2861. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0474>
452. Valembois L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;**9**:CD005049. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005049.pub4>
453. Michter E, Gertz MA, Kumar SK, Lin G, Boilson B, Clavell A, et al. Digoxin use in systemic light-chain (AL) amyloidosis: contra-indicated or cautious use? *Amyloid* 2018;**25**:86–92. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1449744>
454. Donnelly JP, Sperry BW, Gabrovsek A, Ikram A, Tang WHW, Estep J, et al. Digoxin use in cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2020;**133**:134–138. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.07.034>
455. Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest* 1993;**104**:618–620. <https://doi.org/10.1378/chest.104.2.618>
456. Yang YJ, Yuan JQ, Fan CM, Pu JL, Fang PH, Ma J, et al. Incidence of ischemic stroke and systemic embolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy, nonvalvular atrial fibrillation, CHA2DS2-VASc score of 1 and without anticoagulant therapy. *Heart Vessels* 2016;**31**:1148–1153. <https://doi.org/10.1007/s00380-015-0718-5>
457. Lee SE, Park JK, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of apical hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2017;**103**:1496–1501. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310720>
458. Hirota T, Kubo T, Baba Y, Ochi Y, Takahashi A, Yamasaki N, et al. Clinical profile of thromboembolic events in patients with hypertrophic cardiomyopathy in a regional Japanese cohort – results from Kochi RYOMA study. *Circ J* 2019;**83**:1747–1754. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0186>
459. Tsuda T, Hayashi K, Fujino N, Konno T, Tada H, Nomura A, et al. Effect of hypertrophic cardiomyopathy on the prediction of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2019;**16**:829–837. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.11.029>
460. Lozier MR, Sanchez AM, Lee JJ, Donath EM, Font VE, Escolar E. Thromboembolic outcomes of different anticoagulation strategies for patients with atrial fibrillation in the setting of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *J Atr Fibrillation* 2019;**12**:2207. <https://doi.org/10.4022/jafib.2207>
461. Hsu JC, Huang YT, Lin LY. Stroke risk in hypertrophic cardiomyopathy patients with atrial fibrillation: a nationwide database study. *Aging (Albany NY)* 2020;**12**:24219–24227. <https://doi.org/10.18632/aging.104133>
462. Komatsu J, Imai RI, Nakaoka Y, Nishida K, Seki SI, Kubo T, et al. Importance of paroxysmal atrial fibrillation and sex differences in the prevention of embolic stroke in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Rep* 2021;**3**:273–278. <https://doi.org/10.1253/circrep.CR-20-0101>

463. Donnellan E, Elshazly MB, Vakamudi S, Wazni OM, Cohen JA, Kanj M, et al. No association between CHADS₂-VASc score and left atrial appendage thrombus in patients with transthyretin amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;**5**:1473–1474. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.10.013>
464. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, Ammash NM, White RD, Hodge DO, et al. Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:589–597. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.079>
465. Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;**3**:CD001927. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001927>
466. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;**146**:857–867. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>
467. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;**3**:CD006186. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006186.pub2>
468. Andersen LV, Vestergaard P, Deichgraeb P, Lindholt JS, Mortensen LS, Frost L. Warfarin for the prevention of systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Heart* 2008;**94**:1607–1613. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.135657>
469. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients. *Heart* 2014;**100**:396–405. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304347>
471. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Overvad TF, Lip GY. Stroke and thromboembolic event rates in atrial fibrillation according to different guideline treatment thresholds: a nationwide cohort study. *Sci Rep* 2016;**6**:27410. <https://doi.org/10.1038/srep27410>
472. Shin SY, Han SJ, Kim JS, Im SI, Shim J, Ahn J, et al. Identification of markers associated with development of stroke in “clinically low-risk” atrial fibrillation patients. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e012697. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012697>
473. Krittayaphong R, Raunggrattanaamporn O, Bhuripanyo K, Sriatanasathavorn C, Pooranawattanakul S, Punlee K, et al. A randomized clinical trial of the efficacy of radio-frequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation. *J Med Assoc Thai* 2003;**86**:S8–16.
474. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006;**27**:216–221. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi583>
475. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:2340–2347. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.037>
476. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;**354**:934–941. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050955>
477. Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;**118**:2498–2505. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582>
478. Forleo GB, Mantica M, De Luca L, Leo R, Santini L, Panigada S, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;**20**:22–28. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01275.x>
479. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;**303**:333–340. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.2029>
480. Pappone C, Vicedomini G, Augello G, Manguso F, Saviano M, Baldi M, et al. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;**4**:808–814. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.966408>
481. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1713–1723. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.064>
482. Blandino A, Toso E, Scaglione M, Anselmino M, Ferraris F, Sardi D, et al. Long-term efficacy and safety of two different rhythm control strategies in elderly patients with symptomatic persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;**24**:731–738. <https://doi.org/10.1111/jce.12126>
483. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Vinolas X, Arenal A, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J* 2014;**35**:501–507. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi457>
484. Hummel J, Michaud G, Hoyt R, DeLurgio D, Rasekh A, Kusumoto F, et al. Phased RF ablation in persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014;**11**:202–209. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.11.009>
485. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;**372**:1812–1822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408288>
486. Reddy VY, Dukkupati SR, Neuzil P, Natale A, Albenque JP, Kautzner J, et al. Randomized, controlled trial of the safety and effectiveness of a contact force-sensing irrigated catheter for ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) study. *Circulation* 2015;**132**:907–915. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014092>
487. Dukkupati SR, Cuoco F, Kutinsky I, Aryana A, Bahnson TD, Lakkireddy D, et al. Pulmonary vein isolation using the visually guided laser balloon: a prospective, multi-center, and randomized comparison to standard radiofrequency ablation. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:1350–1360. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.036>
488. Sohara H, Ohe T, Okumura K, Naito S, Hirao K, Shoda M, et al. Hot balloon ablation of the pulmonary veins for paroxysmal AF: a multicenter randomized trial in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2747–2757. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.037>
489. Bertaglia E, Senatore G, De Micheli L, De Simone A, Amellone C, Ferretto S, et al. Twelve-year follow-up of catheter ablation for atrial fibrillation: a prospective, multi-center, randomized study. *Heart Rhythm* 2017;**14**:486–492. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.12.023>
490. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, et al. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**321**:1275–1285. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0692>
491. Contreras-Valdes FM, Buxton AE, Josephson ME, Anter E. Atrial fibrillation ablation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: long-term outcomes and clinical predictors. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1485–1487. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.12.063>
492. Rozen G, Elbaz-Greener G, Marai I, Andria N, Hosseini SM, Biton Y, et al. Utilization and complications of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e015721. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015721>
493. Hodges K, Tang A, Rivas CG, Umana-Pizano J, Chemtob R, Desai MY, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: outcomes of a tailored surgical approach. *J Card Surg* 2020;**35**:2957–2964. <https://doi.org/10.1111/jocs.14946>
494. Meng Y, Zhang Y, Liu P, Zhu C, Lu T, Hu E, et al. Clinical efficacy and safety of Cox-Maze IV procedure for atrial fibrillation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med* 2021;**8**:720950. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.720950>
495. Zhang HD, Ding L, Weng SX, Zhou B, Ding XT, Hu LX, et al. Characteristics and long-term ablation outcomes of supraventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy: a 10-year, single-center experience. *Front Cardiovasc Med* 2021;**8**:766571. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.766571>
496. Cardona-Guarache R, Astrom-Aneq M, Oesterle A, Asirvatham R, Svetlichnaya J, Marcus GM, et al. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: prevalence, echocardiographic predictors, and treatment. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;**30**:1801–1810. <https://doi.org/10.1111/jce.14069>
497. Zhao L, Xu K, Jiang W, Zhou L, Wang Y, Zhang X, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2015;**190**:227–232. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.186>
498. Stollberger C, Gatterer E, Finsterer J, Kuck KH, Tilz RR. Repeated radiofrequency ablation of atrial tachycardia in restrictive cardiomyopathy secondary to myofibrillar myopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;**25**:905–907. <https://doi.org/10.1111/jce.12436>
499. Briceno DF, Markman TM, Lupercio F, Romero J, Liang JJ, Villablanca PA, et al. Catheter ablation versus conventional treatment of atrial fibrillation in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol* 2018;**53**:19–29. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0425-0>
500. Prabhu S, Costello BT, Taylor AJ, Gutman SJ, Voskoboinik A, McLellan AJA, et al. Regression of diffuse ventricular fibrosis following restoration of sinus rhythm with catheter ablation in patients with atrial fibrillation and systolic dysfunction: a substudy of the CAMERA MRI trial. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;**4**:999–1007. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.04.013>
501. Kuck KH, Merkely B, Zahn R, Arentz T, Seidl K, Schluter M, et al. Catheter ablation versus best medical therapy in patients with persistent atrial fibrillation and congestive heart failure: the randomized AMICA trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;**12**:

- e007731. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007731>
502. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;**293**:2634-2640. <https://doi.org/10.1001/jama.293.21.2634>
 503. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012;**367**:1587-1595. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113566>
 504. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014;**311**:692-700. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.467>
 505. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Pehrson SM, et al. Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. *Heart* 2017;**103**:368-376. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309781>
 506. Kuniss M, Pavlovic N, Velagic V, Hermida JS, Healey S, Arena G, et al. Cryoballoon ablation vs. antiarrhythmic drugs: first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2021;**23**:1033-1041. <https://doi.org/10.1093/europace/ebab029>
 507. Parkash R, Wells GA, Rouleau J, Talajic M, Essebag V, Skanes A, et al. Randomized ablation-based rhythm-control versus rate-control trial in patients with heart failure and atrial fibrillation: results from the RAFT-AF trial. *Circulation* 2022;**145**:1693-1704. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057095>
 508. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the out-come of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:2222-2231. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.028>
 509. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:2159-2169. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.002>
 510. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on arrhythmia recurrence in obese individuals with atrial fibrillation: the CARDIO-FIT study. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:985-996. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.488>
 511. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, et al. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;**1**:139-152. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.04.004>
 512. Trines SA, Stabile G, Arbelo E, Dagres N, Brugada J, Kautzner J, et al. Influence of risk factors in the ESC-EHRA EORP atrial fibrillation ablation long-term registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019;**42**:1365-1373. <https://doi.org/10.1111/pace.13763>
 513. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, et al. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;**382**:20-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817591>
 514. Meng L, Tseng CH, Shivkumar K, Ajjola O. Efficacy of stellate ganglion blockade in managing electrical storm: a systematic review. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;**3**:942-949. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.06.006>
 515. Do DH, Bradford J, Ajjola OA, Vaseghi M, Le J, Rahman S, et al. Thoracic epidural anesthesia can be effective for the short-term management of ventricular tachycardia storm. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e007080. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007080>
 516. Richardson T, Lugo R, Saavedra P, Crossley G, Clair W, Shen S, et al. Cardiac sympathectomy for the management of ventricular arrhythmias refractory to catheter ablation. *Heart Rhythm* 2018;**15**:56-62. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.09.006>
 517. Price J, Mah DY, Fynn-Thompson FL, Tsirka AE. Successful bilateral thoracoscopic sympathectomy for recurrent ventricular arrhythmia in a pediatric patient with hypertrophic cardiomyopathy. *HeartRhythm Case Rep* 2020;**6**:23-26. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2019.10.003>
 518. Vaseghi M, Barwad P, Malavassi Corrales FJ, Tandri H, Mathuria N, Shah R, et al. Cardiac sympathetic denervation for refractory ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:3070-3080. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.035>
 519. Dusi V, Gornbein J, Do DH, Sorg JM, Khakpour H, Krokaleva Y, et al. Arrhythmic risk profile and outcomes of patients undergoing cardiac sympathetic denervation for re-current monomorphic ventricular tachycardia after ablation. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e018371. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018371>
 520. Krug D, Blanck O, Andratschke N, Guckenberger M, Jumeau R, Mehrhof F, et al. Recommendations regarding cardiac stereotactic body radiotherapy for treatment re-fractory ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2021;**18**:2137-2145. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.08.004>
 521. Lin G, Nishimura RA, Gersh BJ, Phil D, Ommen SR, Ackerman MJ, et al. Device complications and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2009;**95**:709-714. <https://doi.org/10.1136/hrt.2008.150656>
 522. Orgeron GM, James CA, Te Riele A, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular dys-plasia/cardiomyopathy: predictors of appropriate therapy, outcomes, and complications. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e006242. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006242>
 523. Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 2010;**122**:1144-1152. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913871>
 524. Protonotarios A, Bariani R, Cappelletto C, Pavlou M, Garcia-Garcia A, Cipriani A, et al. Importance of genotype for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the 2019 ARVC risk calculator. *Eur Heart J* 2022;**43**:3053-3067. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac235>
 525. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat I, Anastakis A, Rapezzi C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy outcomes I. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;**35**:2010-2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd439>
 526. Jorda P, Bosman LP, Gasperetti A, Mazzanti A, Gourraud JB, Davies B, et al. Arrhythmic risk prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: external validation of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy risk calculator. *Eur Heart J* 2022;**43**:3041-3052. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac289>
 527. Masri A, Altibi AM, Erqou S, Zmaili MA, Saleh A, Al-Adham R, et al. Wearable cardioverter-defibrillator therapy for the prevention of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;**5**:152-161. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.11.011>
 528. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter de-fibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;**101**:1297-1302. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.11.1297>
 529. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;**337**:1576-1583. <https://doi.org/10.1056/NEJM199711273372202>
 530. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;**102**:748-754. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.7.748>
 531. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000;**21**:2071-2078. <https://doi.org/10.1053/ehaj.2000.2476>
 532. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, Poloniecki J, Rowland E, McKenna WJ. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:1596-1601. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00056-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00056-X)
 533. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;**352**:1539-1549. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496>
 534. 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. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(89\)90302-1](https://doi.org/10.1016/0735-1097(89)90302-1)
 535. Miron A, Lafreniere-Roula M, Steve Fan CP, Armstrong KR, Dragulescu A, Papaz T, et al. A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2020;**142**:217-229. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047235>
 536. Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, Raimondi F, Bianco F, Botto N, et al. Comparison of different prediction models for the indication of implanted cardioverter defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* 2020;**7**:4080-4088. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13019>
 537. Baudinaud P, Laredo M, Badenco N, Rouanet S, Waintraub X, Duthoit G, et al. External validation of a risk prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2021;**37**:1263-1266. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.018>
 538. Bosman LP, Nielsen Gerlach CL, Cadrin-Tourigny J, Orgeron G, Tichnell C, Murray B, et al. Comparing clinical performance of current implantable cardioverter-defibrillator implantation recommendations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2022;**24**:296-305. <https://doi.org/10.1093/europace/ebab162>

539. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2022;**43**:e1–e9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac180>
540. Kayvanpour E, Sammani A, Sedaghat-Hamedani F, Lehmann DH, Broeze A, Koelemonoglu J, et al. A novel risk model for predicting potentially life-threatening arrhythmias in non-ischemic dilated cardiomyopathy (DCM-SVA risk). *Int J Cardiol* 2021;**339**:75–82. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.07.002>
541. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, et al. Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation* 2019;**140**:293–302. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039410>
542. Verstraelen TE, van Lint FHM, Bosman LP, de Brouwer R, Proost VM, Abeln BGS, et al. Prediction of ventricular arrhythmia in phospholamban p.Arg14del mutation carriers- reaching the frontiers of individual risk prediction. *Eur Heart J* 2021;**42**:2842–2850. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab294>
543. Olde Nordkamp LRA, Delnoy PHM, Boersma LVA, Kuschyk J, El-Chami MF, et al. Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2020;**383**: 526–536. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915932>
544. Cardim N, Brito D, Rocha Lopes L, Freitas A, Araujo C, Belo A, et al. The Portuguese registry of hypertrophic cardiomyopathy: overall results. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)* 2018;**37**:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.08.005>
545. McKenna VJ, Judge DP. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol* 2021;**18**:22–36. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0428-2>
546. Pelliccia F, Limongelli G, Autore C, Gimeno-Blanes JR, Basso C, Elliott P. Sex-related differences in cardiomyopathies. *Int J Cardiol* 2019;**286**:239–243. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.091>
547. Perez-Sanchez I, Romero-Puche AJ, Garcia-Molina Saez E, Sabater-Molina M, Lopez-Ayala JM, Munoz-Esparza C, et al. Factors influencing the phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy in genetic carriers. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2018;**71**: 146–154. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.06.002>
548. Argiro A, Ho C, Day SM, van der Velden J, Cerbai E, Saberi S, et al. Sex-related differences in genetic cardiomyopathies. *J Am Heart Assoc* 2022;**11**:e024947. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024947>
549. Shah RA, Asatryan B, Sharaf Dabbagh G, Aung N, Khanji MY, Lopes LR, et al. Genotype-first approach I. Frequency, penetrance, and variable expressivity of dilated cardiomyopathy-associated putative pathogenic gene variants in UK Biobank participants. *Circulation* 2022;**146**:110–124. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058143>
550. de Marvao A, McGurk KA, Zheng SL, Thanaj M, Bai W, Duan J, et al. Phenotypic expression and outcomes in individuals with rare genetic variants of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:1097–1110. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.017>
551. McGurk KA, Zheng SL, Henry A, Josephs K, Edwards M, de Marvao A, et al. Correspondence on “ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)” by Miller et al. *Genet Med* 2022;**24**:744–746. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2021.10.020>
552. Maron BJ, Casey SA, Olivetto I, Sherrid MV, Semsarian C, Autore C, et al. Clinical course and quality of life in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillators. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;**11**: e005820. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005820>
553. Ingles J, Sarina T, Kasparian N, Semsarian C. Psychological wellbeing and posttraumatic stress associated with implantable cardioverter defibrillator therapy in young adults with genetic heart disease. *Int J Cardiol* 2013;**168**:3779–3784. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.06.006>
554. James CA, Tichnell C, Murray B, Daly A, Sears SF, Calkins H. General and disease-specific psychosocial adjustment in patients with arrhythmogenic right ventricular dys-plasia/cardiomyopathy with implantable cardioverter defibrillators: a large cohort study. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;**5**:18–24. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.960898>
555. Rhodes AC, Murray B, Tichnell C, James CA, Calkins H, Sears SF. Quality of life metrics in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy patients: the impact of age, shock and sex. *Int J Cardiol* 2017;**248**:216–220. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.026>
556. Sweeting J, Ball K, McGaughan J, Atherton J, Semsarian C, Ingles J. Impact of the implantable cardioverter defibrillator on confidence to undertake physical activity in inherited heart disease: a cross-sectional study. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2017;**16**:742–752. <https://doi.org/10.1177/1474515117715760>
557. Sears SF Jr, Conti JB. Quality of life and psychological functioning of icd patients. *Heart* 2002;**87**:488–493. <https://doi.org/10.1136/heart.87.5.488>
558. Ingles J, Spinks C, Yeates L, McGeehan K, Kasparian N, Semsarian C. Posttraumatic stress and prolonged grief after the sudden cardiac death of a young relative. *JAMA Intern Med* 2016;**176**:402–405. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7808>
559. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, Ackerman MJ, Albert CM, Behr ER, et al. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *Heart Rhythm* 2021;**18**:e1–e50. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.10.010>
560. van den Heuvel LM, Sarina T, Sweeting J, Yeates L, Bates K, Spinks C, et al. A prospective longitudinal study of health-related quality of life and psychological wellbeing after an implantable cardioverter-defibrillator in patients with genetic heart diseases. *Heart Rhythm O2* 2022;**3**:143–151. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2022.02.003>
561. Passman R, Subacius H, Luo B, Schaechter A, Howard A, Sears SF, et al. Implantable cardioverter defibrillators and quality of life: results from the defibrillators in nonischemic cardiomyopathy treatment evaluation study. *Arch Intern Med* 2007;**167**: 2226–2232. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.20.2226>
562. Ni SQ, Ni J, Yang N, Wang J. Effect of magnetic nanoparticles on the performance of activated sludge treatment system. *Bioresour Technol* 2013;**143**:555–561. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2013.06.041>
563. von Kanel R, Baumert J, Kolb C, Cho E-Y, Ladwig K-H. Chronic posttraumatic stress and its predictors in patients living with an implantable cardioverter defibrillator. *J Affect Disord* 2011;**131**:344–352. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.12.002>
564. Lewis KB, Carroll SL, Birnie D, Stacey D, Matlock DD. Incorporating patients' preference diagnosis in implantable cardioverter defibrillator decision-making: a review of re-cent literature. *Curr Opin Cardiol* 2018;**33**:42–49. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000464>
565. Luiten RC, Ormond K, Post L, Asif IM, Wheeler MT, Caleshu C. Exercise restrictions trigger psychological difficulty in active and athletic adults with hypertrophic cardiomyopathy. *Open Heart* 2016;**3**:e000488. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000488>
566. Subas T, Luiten R, Hanson-Kahn A, Wheeler M, Caleshu C. Evolving decisions: perspectives of active and athletic individuals with inherited heart disease who exercise against recommendations. *J Genet Couns* 2019;**28**:119–129. <https://doi.org/10.1007/s10897-018-0297-6>
567. Alpert C, Day SM, Saberi S. Sports and exercise in athletes with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Sports Med* 2015;**34**:489–505. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2015.03.005>
568. Day SM. Exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res* 2009;**2**: 407–414. <https://doi.org/10.1007/s12265-009-9134-5>
569. Simon NM. Treating complicated grief. *JAMA* 2013;**310**:416–423. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.8614>
570. McDonald K, Sharpe L, Yeates L, Semsarian C, Ingles J. Needs analysis of parents following sudden cardiac death in the young. *Open Heart* 2020;**7**:e001120. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001120>
571. Wisten A, Zingmark K. Supportive needs of parents confronted with sudden cardiac death—a qualitative study. *Resuscitation* 2007;**74**:68–74. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2006.11.014>
572. O'Donovan CE, Waddell-Smith KE, Skinner JR, Broadbent E. Predictors of β -blocker adherence in cardiac inherited disease. *Open Heart* 2018;**5**:e000877. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000877>
573. Cupples S, Dew MA, Grady KL, De Geest S, Dobbels F, Lanuza D, et al. Report of the Psychosocial Outcomes Workgroup of the Nursing and Social Sciences Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation: present status of research on psychosocial outcomes in cardiothoracic transplantation: review and recommendations for the field. *J Heart Lung Transplant* 2006;**25**:716–725. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2006.02.005>
574. Aatre RD, Day SM. Psychological issues in genetic testing for inherited cardiovascular diseases. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;**4**:81–90. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.957365>
575. Burns C, James C, Ingles J. Communication of genetic information to families with inherited rhythm disorders. *Heart Rhythm* 2018;**15**:780–786. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.11.024>
576. Yeates L, Hunt L, Saleh M, Semsarian C, Ingles J. Poor psychological wellbeing particularly in mothers following sudden cardiac death in the young. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2013;**12**:484–491. <https://doi.org/10.1177/1474515113485510>
577. Karam N, Jabre P, Narayanan K, Sharifzadehgan A, Perier MC, Tennenbaum J, et al. Psychological support and medical screening of first-degree relatives of sudden cardiac arrest victims. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;**6**:586–587. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.02.002>
578. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, 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. <https://doi.org/10.1136/heart.83.6.667>
579. Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, Plein S, Popescu BA, D'Andrea A, et al. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*

- 2015;**16**:280. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu291>
580. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning VJ, Haas TS, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic car-diomyopathy. *Circulation* 2008;**118**:1541–1549. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.781401>
581. Weinsaft JW, Kim HW, Crowley AL, Klem I, Shenoy C, Van Assche L, et al. LV thrombus detection by routine echocardiography: insights into performance characteristics using delayed enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;**4**:702–712. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.03.017>
582. Brouwer WP, Germans T, Head MC, van der Velden J, Heymans MW, Christiaans I, 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. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ies005>
583. Maron MS, Rowin EJ, Lin D, Appelbaum E, Chan RH, Gibson CM, et al. Prevalence and clinical profile of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;**5**:441–447. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.972760>
584. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabo P, Badagliacca R, Maron MS, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2009;**119**: 1703–1710. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.798314>
585. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, Yilmaz A, Kispert EM, Greulich S, et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: non-invasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**: 1022–1030. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.049>
586. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MV, Edwards WD, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;**3**:155–164. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.09.023>
587. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;**28**:1–83. [https://doi.org/10.1016/0033-0620\(85\)90024-6](https://doi.org/10.1016/0033-0620(85)90024-6)
588. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2008.00851.x>
589. 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. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.63.2.409>
590. 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; author reply 3073–4. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl383>
591. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995;**92**:1680–1692. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.7.1680>
592. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;**342**:1778–1785. <https://doi.org/10.1056/NEJM200006153422403>
593. Elliott PM, Gimeno Blanes JR, Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2001;**357**:420–424. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04005-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04005-8)
594. Kumar S, Van Ness G, Bender A, Yadava M, Minnier J, Ravi S, et al. Standardized goal-directed valsalva maneuver for assessment of inducible left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;**31**: 791–798. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.01.022>
595. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvlin JT, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006;**114**:2232–2239. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644682>
596. Shah JS, Esteban MT, Thaman R, Sharma R, Mist B, Pantazis A, et al. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008;**94**:1288–1294. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.126003>
597. Marwick TH, Nakatani S, Haluska B, Thomas JD, Lever HM. Provocation of latent left ventricular outflow tract gradients with amyl nitrite and exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995;**75**:805–809. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)80416-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80416-0)
598. Reant P, Dufour M, Peyrou J, Reynaud A, Rooryck C, Dijos M, et al. Upright treadmill vs. semi-supine bicycle exercise echocardiography to provoke obstruction in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;**19**:31–38. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu313>
599. Yu EH, Omran AS, Wigle ED, Williams WG, Siu SC, Rakowski H. Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: relationship to obstruction and relief with myectomy. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:2219–2225. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01019-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01019-6)
600. Oki T, Fukuda N, Iuchi A, Tabata T, Tanimoto M, Manabe K, 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. [https://doi.org/10.1016/S0894-7317\(05\)80338-4](https://doi.org/10.1016/S0894-7317(05)80338-4)
601. Grigg LE, Wigle ED, Williams WG, Daniel LB, Rakowski H. Transesophageal Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: clarification of patho-physiology and importance in intraoperative decision making. *J Am Coll Cardiol* 1992;**20**: 42–52. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90135-A](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90135-A)
602. Marwick TH, Stewart VJ, Lever HM, Lytle BW, Rosenkranz ER, Duffy CI, et al. Benefits of intraoperative echocardiography in the surgical management of hypertrophic car-diomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992;**20**:1066–1072. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90359-U](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90359-U)
603. Geske JB, Cullen MW, Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA. Assessment of left ventricular outflow gradient: hypertrophic cardiomyopathy versus aortic valvular stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;**5**:675–681. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.01.026>
604. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, Boye P, Zagrosek A, Dietz R, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.064>
605. Moon JCC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hyper-trophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:2260–2264. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.035>
606. Kwon DH, Smedira NG, Rodriguez ER, Tan C, Setser R, Thamilarasan M, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.026>
607. White RD, Obuchowski NA, Gunawardena S, Lipchik EO, Lever HM, Van Dyke CW, et al. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: pre-surgical and postsurgical evaluation by computed tomography magnetic resonance im-aging. *Am J Card Imaging* 1996;**10**:1–13.
608. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003;**107**:2227–2232. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54>
609. Murphy SL, Anderson JH, Kapplinger JD, Kruisselbrink TM, Gersh BJ, Ommen SR, et al. Evaluation of the Mayo Clinic phenotype-based genotype predictor score in patients with clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res* 2016;**9**: 153–161. <https://doi.org/10.1007/s12265-016-9681-5>
610. Gruner C, Ivanov J, Care M, Williams L, Moravsky G, Yang H, et al. Toronto hypertrophic cardiomyopathy genotype score for prediction of a positive genotype in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;**6**:19–26. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.112.963363>
611. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, Lam L, Yeates L, Sarina T, et al. Nonfamilial hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, natural history, and clinical implications. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;**10**:e001620. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001620>
612. Ko C, Arscott P, Concannon M, Saberi S, Day SM, Yashar BM, et al. Genetic testing impacts the utility of prospective familial screening in hypertrophic cardiomyopathy through identification of a nonfamilial subgroup. *Genet Med* 2018;**20**:69–75. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.79>
613. Anan R, Shono H, Kisanuki A, Arima S, Nakao S, Tanaka H. Patients with familial hyper-trophic 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. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.5.391>
614. Elliott P, Baker R, Pasquale F, Quarta G, Ebrahim H, Mehta AB, et al. Prevalence of Anderson–Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson–Fabry Disease survey. *Heart* 2011;**97**:1957–1960. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300364>
615. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;**10**:165–193. <https://doi.org/10.1093/ejehocardi/jep007>
616. Kubo T, Gimeno JR, Bahl A, Steffensen U, Steffensen M, Osman E, et al. Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:2419–2426. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.061>
617. Biagini E, Spirito P, Rocchi G, Ferlito M, Rosmini S, Lai F, et al. Prognostic implications

- of the Doppler restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;**104**:1727–1731. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.057>
618. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698985>
 619. Kitaoka H, Kubo T, Okawa M, Takenaka N, Sakamoto C, Baba Y, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jecho.2011.05.009>
 620. Ha J-W, Cho J-R, Kim J-M, Ahn J-A, Choi E-Y, Kang S-M, et al. Tissue Doppler-derived indices predict exercise capacity in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Chest* 2005;**128**:3428–3433. <https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3428>
 621. Spoladore R, Maron MS, D'Amato R, Camici PG, Olivetto I. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. *Eur Heart J* 2012;**33**:1724–1733. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs150>
 622. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;**396**:759–769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31792-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31792-X)
 623. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Ladefoged BT, Andersen MJ, Jensen MK, et al. Effects of metoprolol on exercise hemodynamics in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2022;**79**:1565–1575. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.024>
 624. Wigle ED, Auger P, Marquis Y. Muscular subaortic stenosis. The direct relation between the intraventricular pressure difference and the left ventricular ejection time. *Circulation* 1967;**36**:36–44. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.36.1.36>
 625. Wigle ED, Henderson M, Rakowski H, Wilansky S. Muscular (hypertrophic) subaortic stenosis (hypertrophic obstructive cardiomyopathy): the evidence for true obstruction to left ventricular outflow. *Postgrad Med J* 1986;**62**:531–536. <https://doi.org/10.1136/pgmj.62.728.531>
 626. Stauffer JC, Ruiz V, Morard JD. Subaortic obstruction after sildenafil in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1999;**341**:700–701. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908263410916>
 627. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J Jr, Morrow AG. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. I. A description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation* 1964;**30**(Suppl 4):3–119. <https://doi.org/10.1161/01.cir.29.54.iv-3>
 628. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;**104**:2517–2524. <https://doi.org/10.1161/hc4601.097997>
 629. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253>
 630. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery; Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, 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). *Eur Heart J* 2010;**31**:2369–2429. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq278>
 631. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Andersen MJ, Jensen MK, Poulsen SH. Randomized trial of metoprolol in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:2505–2517. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.065>
 632. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1251–1258. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.012>
 633. Sherrid MV, Shetty A, Winson G, Kim B, Musat D, Alviar CL, 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000122>
 634. O'Connor MJ, Miller K, Shaddy RE, Lin KY, Hanna BD, Ravishankar C, et al. Disopyramide use in infants and children with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young* 2018;**28**:530–535. <https://doi.org/10.1017/S1047951117002384>
 635. Adler A, Fourey D, Weissler-Snir A, Hindieh W, Chan RH, Gollob MH, et al. Safety of outpatient initiation of disopyramide for obstructive hypertrophic cardiomyopathy patients. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e005152. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005152>
 636. Epstein SE, Rosing DR. Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981;**64**:437–441. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.64.3.437>
 637. Rosing DR, Kent KM, Maron BJ, Epstein SE. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. II. Effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation* 1979;**60**:1208–1213. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.60.6.1208>
 638. 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. https://doi.org/10.1093/eurheartj/4.suppl_F.57
 639. Spicer RL, Rocchini AP, Crowley DC, Vasiliades J, Rosenthal A. Hemodynamic effects of verapamil in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1983;**67**:413–420. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.67.2.413>
 640. Rosing DR, Idanpaan-Heikkilä U, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Use of calcium-channel blocking drugs in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985;**55**:185B–195B. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)90630-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(85)90630-7)
 641. Toshima H, Koga Y, Nagata H, Toyomasu K, Itaya K, Matoba T. Comparable effects of oral diltiazem and verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Double-blind crossover study. *Jpn Heart J* 1986;**27**:701–715. <https://doi.org/10.1536/ihj.27.701>
 642. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, et al. Myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy. *J Am Coll Cardiol* 2022;**80**:95–108. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.048>
 643. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Saberi S, Wang A, et al. Dose-blinded myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy: outcomes through 32 weeks. *Circulation* 2023;**147**:850–863. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062534>
 644. Spertus JA, Fine JT, Elliott P, Ho CY, Olivetto I, Saberi S, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;**397**:2467–2475. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00763-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00763-7)
 645. Saberi S, Cardim N, Yamani M, Schulz-Menger J, Li W, Florea V, et al. Mavacamten favorably impacts cardiac structure in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: EXPLORER-HCM cardiac magnetic resonance substudy analysis. *Circulation* 2021;**143**:606–608. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052359>
 646. Chuang C, Collibee S, Ashcraft L, Wang W, Vander Wal M, Wang X, et al. Discovery of Aficamten (CK-274), a next-generation cardiac myosin inhibitor for the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Med Chem* 2021;**64**:14142–14152. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01290>
 647. Maron MS, Masri A, Choudhury L, Olivetto I, Saberi S, Wang A, et al. Phase 2 study of aficamten in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2023;**81**:34–45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.020>
 648. Adelman AG, Shah PM, Gramiak R, Wigle ED. Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J* 1970;**32**:804–811. <https://doi.org/10.1136/hrt.32.6.804>
 649. Flamm MD, Harrison DC, Hancock EW. Muscular subaortic stenosis. Prevention of outflow obstruction with propranolol. *Circulation* 1968;**38**:846–858. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.38.5.846>
 650. Monda E, Lioncino M, Palmiero G, Franco F, Rubino M, Cirillo A, et al. Bisoprolol for treatment of symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. The BASIC (bisoprolol AS therapy in hypertrophic cardiomyopathy) study. *Int J Cardiol* 2022;**354**:22–28. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.03.013>
 651. Sorajja P, Nishimura RA, Gersh BJ, Dearani JA, Hodge DO, Wiste HJ, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.079>
 652. Cavigli L, Fumagalli C, Maurizi N, Rossi A, Arretini A, Targetti M, et al. Timing of invasive septal reduction therapies and outcome of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2018;**273**:155–161. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.004>
 653. Menon SC, Ackerman MJ, Ommen SR, Cabalka AK, Hagler DJ, O'Leary PW, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jecho.2007.11.006>
 654. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, Henry WL, Conkle DM, Itscoitz SB, 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. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.52.1.88>
 655. 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.
 656. Heric B, Lytle BW, Miller DP, Rosenkranz ER, Lever HM, Cosgrove DM. Surgical man-

- agement of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;**110**:195–206;discussion 206–8. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(05\)80026-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(05)80026-1)
657. Robbins RC, Stinson EB. Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;**111**:586–594. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(96\)70310-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(96)70310-0)
 658. Schonbeck MH, Brunner-La Rocca HP, Vogt PR, Lachat ML, Jenni R, Hess OM, et al. Long-term follow-up in hypertrophic obstructive cardiomyopathy after septal myectomy. *Ann Thorac Surg* 1998;**65**:1207–1214. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(98\)00187-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(98)00187-8)
 659. Schulte HD, Borisov K, Gams E, Gramsch-Zabel H, Losse B, Schwartzkopff B. Management of symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy—long-term results after surgical therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;**47**:213–218. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1013146>
 660. Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, Maron MS, Cecchi F, Betocchi S, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.090>
 661. Woo A, Williams WG, Choi R, Wigle ED, Rozenblyum E, Fedwick K, et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;**111**:2033–2041. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000162460.36735.71>
 662. Smedira NG, Lytle BW, Lever HM, Rajeswaran J, Krishnaswamy G, Kaple RK, et al. Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2008;**85**:127–133. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2007.07.063>
 663. Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, Naji P, Thamilarasan M, Lytle BW, 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000849>
 664. Hodges K, Rivas CG, Aguilera J, Borden R, Alashi A, Blackstone EH, et al. Surgical management of left ventricular outflow tract obstruction in a specialized hypertrophic obstructive cardiomyopathy center. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;**157**:2289–2299. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.11.148>
 665. Nguyen A, Schaff HV, Nishimura RA, Dearani JA, Geske JB, Lahr BD, et al. Does septal thickness influence outcome of myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy? *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;**53**:582–589. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx398>
 666. Altarabsheh SE, Dearani JA, Burkhardt HM, Schaff HV, Deo SV, Eidem BW, et al. Outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children and young adults. *Ann Thorac Surg* 2013;**95**:663–669;discussion 669. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2012.08.011>
 667. Iacovoni A, Spirito P, Simon C, Iacone M, Di Dedda G, De Filippo P, et al. A contemporary European experience with surgical septal myectomy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012;**33**:2080–2087. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs064>
 668. Dearani JA, Ommen SR, Gersh BJ, Schaff HV, Danielson GK. Surgery insight: septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy—the Mayo Clinic experience. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;**4**:503–512. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio0965>
 669. Kofflard MJ, van Herwerden LA, Waldstein DJ, Ruygrok P, Boersma E, Taams MA, 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. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(96\)00103-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(96)00103-9)
 670. 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**(5 Suppl):II60–II7.
 671. Reis RL, Bolton MR, King JF, Pugh DM, Dunn MI, Mason DT. Anterior-superior displacement of papillary muscles producing obstruction and mitral regurgitation in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Operative relief by posterior-superior realignment of papillary muscles following ventricular septal myectomy. *Circulation* 1974;**50**(2 Suppl):II181–II188.
 672. Schoendube FA, Klues HG, Reith S, Flachskampf FA, Hanrath P, Messmer BJ. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular mitral apparatus. *Circulation* 1995;**92**(9 Suppl):II122–II127. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.9.122>
 673. Kaple RK, Murphy RT, DiPaola LM, Houghtaling PL, Lever HM, Lytle BW, et al. Mitral valve abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic features and surgical outcomes. *Ann Thorac Surg* 2008;**85**:1527–1535.e1–2. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2008.01.061>
 674. Stassano P, Di Tommaso L, Triggiani D, Contaldo A, Gagliardi C, Spampinato N. Mitral valve replacement and limited myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a 25-year follow-up. *Tex Heart Inst J* 2004;**31**:137–142.
 675. Minakata K, Dearani JA, Nishimura RA, Maron BJ, Danielson GK. Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy with anomalous mitral papillary muscles or chordae. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;**127**:481–489. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.09.040>
 676. Boll G, Rowin EJ, Maron BJ, Wang W, Rastegar H, Maron MS. Efficacy of combined Cox-Maze IV and ventricular septal myectomy for treatment of atrial fibrillation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2020;**125**:120–126. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.09.029>
 677. Laredo M, Khraiche D, Risky O, Gaudin R, Bajolle F, Maltret A, et al. Long-term results of the modified Konno procedure in high-risk children with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;**156**:2285–2294.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.06.040>
 678. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995;**346**:211–214. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91267-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91267-3)
 679. Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewiss H. One-year follow-up of percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy in 312 patients: predictors of hemodynamic and clinical response. *Clin Res Cardiol* 2007;**96**:864–873. <https://doi.org/10.1007/s00392-007-0578-9>
 680. Fernandes VL, Nielsen C, Nagueh SF, Herrin AE, Slika C, Franklin J, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2008.07.005>
 681. Kuhn H, Lawrenz T, Lieder F, Leuner C, Strunk-Mueller C, Obergassel L, et al. Survival after transcoronary ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (TASH): a 10 year experience. *Clin Res Cardiol* 2008;**97**:234–243. <https://doi.org/10.1007/s00392-007-0616-7>
 682. Sorajja P, Valeti U, Nishimura RA, Ommen SR, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;**118**:131–139. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738740>
 683. Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR Jr, Dearani JA, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2012;**126**:2374–2380. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076257>
 684. Veselka J, Krejci J, Tomasov P, Zemanek D. Long-term survival after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison with general population. *Eur Heart J* 2014;**35**:2040–2045. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu495>
 685. Liebrechts M, Faber L, Jensen MK, Vriesendorp PA, Januska J, Krejci J, et al. Outcomes of alcohol septal ablation in younger patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;**10**:1134–1143. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.03.030>
 686. Veselka J, Jensen MK, Liebrechts M, Januska J, Krejci J, Bartel T, et al. Long-term clinical outcome after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from the Euro-ASA registry. *Eur Heart J* 2016;**37**:1517–1523. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv693>
 687. Kim LK, Swaminathan RV, Looser P, Minutello RM, Wong SC, Bergman G, et al. Hospital volume outcomes after septal myectomy and alcohol septal ablation for treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: US Nationwide Inpatient Database, 2003–2011. *JAMA Cardiol* 2016;**1**:324–332. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0252>
 688. ten Cate FJ, Soliman OI, Michels M, Theuns DA, de Jong PL, Geleijnse ML, 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.862359>
 689. Durand E, Mousseaux E, Coste P, Pilliere R, Dubourg O, Trinquart L, 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm632>
 690. Iacob M, Pinte F, Tintoiu I, Cotuna L, Caroescu M, Popa A, et al. Microcoil embolisation for ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Kardiol Pol* 2004;**61**:350–355.
 691. Gross CM, Schulz-Menger J, Kramer J, Siegel I, Pilz B, Waigand 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. <https://doi.org/10.1583/03-1171MR.1>
 692. Oto A, Aytemir K, Okutucu S, Kaya EB, Deniz A, Cil B, et al. Cyanoacrylate for septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Interv Cardiol* 2011;**24**:77–84. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8183.2010.00605.x>

693. Lawrenz T, Borchert B, Leuner C, Bartelsmeier M, Reinhardt J, Strunk-Mueller C. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.055>
694. Keane D, Hynes B, King G, Shiels P, Brown A. Feasibility study of percutaneous transvalvular endomyocardial cryoablation for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Invasive Cardiol* 2007;**19**:247–251.
695. Panaich SS, Badheka AO, Chothani A, Mehta K, Patel NJ, Deshmukh A, et al. Results of ventricular septal myectomy and hypertrophic cardiomyopathy (from Nationwide Inpatient Sample [1998–2010]). *Am J Cardiol* 2014;**114**:1390–1395. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.075>
696. Bourque C, Reant P, Bernard A, Leroux L, Bonnet G, Pernot M, et al. Comparison of surgical ventricular septal reduction to alcohol septal ablation therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2022;**172**:109–114. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.02.033>
697. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, Smedira N, Lever HM, Lytle BW, et al. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:823–834. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.047>
698. Alam M, Dokainish H, Lakkis NM. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy–alcohol septal ablation vs. myectomy: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2009;**30**:1080–1087. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp016>
699. Zeng Z, Wang F, Dou X, Zhang S, Pu J. Comparison of percutaneous transluminal septal myocardial ablation versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy—a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2006;**112**: 80–84. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.10.009>
700. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.916676>
701. Batzner A, Pfeiffer B, Neugebauer A, Aicha D, Blank C, Seggewiss H. Survival after alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:3087–3094. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.064>
702. Nguyen A, Schaff HV, Hang D, Nishimura RA, Geske JB, Dearani JA, et al. Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a propensity score-matched cohort. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;**157**:306–315.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.062>
703. Bytici I, Nistri S, Morner S, Henein MY. Alcohol septal ablation versus septal myectomy treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020;**9**:3062. <https://doi.org/10.3390/jcm9103062>
704. Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewiss H. Percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: managing the risk of procedure-related AV conduction disturbances. *Int J Cardiol* 2007;**119**:163–167. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.07.179>
705. Veselka J, Liebrechts M, Cooper R, Faber L, Januska J, Kashtanov M, et al. Outcomes of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and pacemaker implanted after alcohol septal ablation. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;**15**:1910–1917. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.06.034>
706. Veselka J, Jensen M, Liebrechts M, Cooper RM, Januska J, Kashtanov M, et al. Alcohol septal ablation in patients with severe septal hypertrophy. *Heart* 2020;**106**:462–466. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315422>
707. Veselka J, Faber L, Liebrechts M, Cooper R, Januska J, Kashtanov M, et al. Short- and long-term outcomes of alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy in patients with mild left ventricular hypertrophy: a propensity score matching analysis. *Eur Heart J* 2019;**40**:1681–1687. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz110>
708. Tumiene B, Graessner H, Mathijssen IM, Pereira AM, Schaefer F, Scarpa M, et al. European reference networks: challenges and opportunities. *J Community Genet* 2021;**12**:217–229. <https://doi.org/10.1007/s12687-021-00521-8>
709. Veselka J, Faber L, Jensen MK, Cooper R, Januska J, Krejci J, et al. Effect of institutional experience on outcomes of alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2018;**34**:16–22. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.10.020>
710. Cui H, Schaff HV, Wang S, Lahr BD, Rowin EJ, Rastegar H, et al. Survival following alcohol septal ablation or septal myectomy for patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2022;**79**:1647–1655. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.032>
711. McCully RB, Nishimura RA, Tajik AJ, Schaff HV, Danielson GK. Extent of clinical improvement after surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1996;**94**:467–471. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.3.467>
712. Orme NM, Sorajja P, Dearani JA, Schaff HV, Gersh BJ, Ommen SR. Comparison of surgical septal myectomy to medical therapy alone in patients with hypertrophic cardio-myopathy and syncope. *Am J Cardiol* 2013;**111**:388–392. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.10.014>
713. Geske JB, Driver CN, Yogeswaran V, Ommen SR, Schaff HV. Comparison of expected and observed outcomes for septal myectomy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Am Heart J* 2020;**221**:159–164. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.11.020>
714. Ferrazzi P, Spirito P, Iacovoni A, Calabrese A, Migliorati K, Simon C, et al. Transaortic chordal cutting: mitral valve repair for obstructive hypertrophic cardiomyopathy with mild septal hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:1687–1696. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.069>
715. Veselka J, Faber L, Liebrechts M, Cooper R, Januska J, Krejci J, et al. Outcome of alcohol septal ablation in mildly symptomatic patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a long-term follow-up study based on the Euro-alcohol septal ablation registry. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e005735. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005735>
716. 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.
717. Chen MS, McCarthy PM, Lever HM, Smedira NG, Lytle BL. Effectiveness of atrial fibrillation surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;**93**: 373–375. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.10.025>
718. Whitlock RP, Belley-Cote EP, Paparella D, Healey JS, Brady K, Sharma M, et al. Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. *N Engl J Med* 2021;**384**:2081–2091. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101897>
719. Slade AK, Sadoul N, Shapiro L, Chojnowska L, Simon JP, Saumarez RC, et al. DDD pacing in hypertrophic cardiomyopathy: a multicentre clinical experience. *Heart* 1996;**75**:44–49. <https://doi.org/10.1136/hrt.75.1.44>
720. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN, et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:435–441. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00473-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00473-1)
721. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. *Eur Heart J* 1997;**18**:1249–1256. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015435>
722. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kievit RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999;**99**:2927–2933. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.22.2927>
723. Mickelsen S, Bathina M, Hsu P, Holmes J, Kusumoto FM. Doppler evaluation of the descending aorta in patients with hypertrophic cardiomyopathy: potential for assessing the functional significance of outflow tract gradients and for optimizing pacemaker function. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;**11**:47–53. <https://doi.org/10.1023/B:JICE.0000035929.84238.2f>
724. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;**42**:3427–3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
725. Qintar M, Morad A, Alhawashi H, Shorbagi K, Firwana B, Essali A, et al. Pacing for drug-refractory or drug-intolerant hypertrophic cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;**2012**:CD008523. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008523.pub2>
726. O'Mahony C, Lambiase PD, Quarta G, Cardona M, Calcagnino M, Tsovolas K, 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. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.217182>
727. Minami Y, Kajimoto K, Terajima Y, Yashiro B, Okayama D, Haruki S, et al. Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:2346–2355. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.033>
728. Efthimiadis GK, Pagourelas ED, Parcharidou D, Gossios T, Kamperidis V, Theofilogiannakos EK, et al. Clinical characteristics and natural history of hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction. *Circ J* 2013;**77**:2366–2374. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-1561>
729. Shah A, Duncan K, Winson G, Chaudhry FA, Sherrid MV. Severe symptoms in mid and apical hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography* 2009;**26**:922–933. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2009.00905.x>
730. 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. <https://doi.org/10.1136/hrt.61.2.178>
731. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2012.01475.x>
732. Kunkala MR, Schaff HV, Nishimura RA, Abel MD, Sorajja P, Dearani JA, et al.

- Transapical approach to myectomy for midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2013;**96**:564–570. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.04.073>
733. Gao X-J, Kang L-M, Zhang J, Dou K-F, Yuan J-S, Yang Y-J. 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.
 734. Takeda I, Sekine M, Matsushima H, Hosomi N, Nakamura T, Ohtsuki T, et al. Two cases of cerebral embolism caused by apical thrombi in midventricular obstructive car-diomyopathy. *Intern Med* 2011;**50**:1059–1060. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.5079>
 735. Sato Y, Matsumoto N, Matsuo S, Yoda S, Tani S, Kasamaki Y, 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. <https://doi.org/10.3349/ymj.2007.48.5.879>
 736. Papanastasiou CA, Zegkos T, Kokkinidis DG, Parcharidou D, Karamitsos TD, Efthimiadis GK. Prognostic role of left ventricular apical aneurysm in hypertrophic car-diomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2021;**339**:108. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.07.025>
 737. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, Garberich RF, Wang W, Link MS, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: implications for risk stratification and management. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:761–773. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.063>
 738. Ammirati E, Contri R, Coppini R, Cecchi F, Frigerio M, Olivetto I. Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy: current practice and novel perspectives. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:1106–1118. <https://doi.org/10.1002/ehf.541>
 739. Olivetto I, Camici PG, Merlini PA, Rapezzi C, Patten M, Climent V, et al. Efficacy of ranolazine in patients with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: the RESTYLE-HCM randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail* 2018;**11**:e004124. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004124>
 740. Bourmayan C, Razavi A, Fournier C, Dussault JC, Baragan J, Gerbaux A, et al. Effect of propranolol on left ventricular relaxation in hypertrophic cardiomyopathy: an echo-graphic study. *Am Heart J* 1985;**109**:1311–1316. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(85\)90357-6](https://doi.org/10.1016/0002-8703(85)90357-6)
 741. Alvarez 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. <https://doi.org/10.1136/hrt.48.3.204>
 742. Wilmschurst PT, Thompson DS, Juul SM, Jenkins BS, Webb-Peploe MM. Effects of verapamil on haemodynamic function and myocardial metabolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1986;**56**:544–553. <https://doi.org/10.1136/hrt.56.6.544>
 743. Udelsom JE, Bonow RO, O'Gara PT, Maron BJ, Van Lingen A, Bacharach SL, et al. Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989;**79**:1052–1060. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.79.5.1052>
 744. Pacileo G, De Cristofaro M, Russo MG, Sarubbi B, Pisacane C, Calabro R. Hypertrophic cardiomyopathy in pediatric patients: effect of verapamil on regional and global left ventricular diastolic function. *Can J Cardiol* 2000;**16**:146–152.
 745. Cappelli F, Morini S, Pieragnoli P, Targetti M, Stefano P, Marchionni N, et al. Cardiac resynchronization therapy for end-stage hypertrophic cardiomyopathy: the need for disease-specific criteria. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:464–466. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.040>
 746. Killu AM, Park J-Y, Sara JD, Hodge DO, Gersh BJ, Nishimura RA, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Europace* 2018;**20**:82–88. <https://doi.org/10.1093/europace/euw327>
 747. Gu M, Jin H, Hua W, Fan X-H, Niu H-X, Tian T, et al. Clinical outcome of cardiac resynchronization therapy in dilated-phase hypertrophic cardiomyopathy. *J Geriatr Cardiol* 2017;**14**:238–244. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2017.04.002>
 748. Ahmed I, Loudon BL, Abozguia K, Cameron D, Shivu GN, Phan TT, et al. Biventricular pacemaker therapy improves exercise capacity in patients with non-obstructive hyper-trophic cardiomyopathy via augmented diastolic filling on exercise. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:1263–1272. <https://doi.org/10.1002/ehf.1722>
 749. Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, Shah J, Ward D, Dickie S, et al. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2006;**92**:785–791. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.068577>
 750. Barriales-Villa R, Centurion-Inda R, Fernandez-Fernandez X, Ortiz MF, Perez-Alvarez L, Rodriguez Garcia I, et al. Severe cardiac conduction disturbances and pacemaker im-plantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 2010;**63**:985–988. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(10\)70210-4](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(10)70210-4)
 751. Nicod P, Polikar R, Peterson KL. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death. *N Engl J Med* 1988;**318**:1255–1257. <https://doi.org/10.1056/NEJM198805123181907>
 752. Stafford WJ, Trohman RG, Bilsker M, Zaman L, Castellanos A, Myerburg RJ. Cardiac arrest in an adolescent with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;**7**:701–704. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(86\)80484-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80484-3)
 753. Krikler DM, Davies MJ, Rowland E, Goodwin JF, Evans RC, Shaw DB. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: associated accessory atrioventricular pathways. *Br Heart J* 1980;**43**:245–251. <https://doi.org/10.1136/hrt.43.3.245>
 754. Joseph S, Balcon R, McDonald L. Syncope in hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to asystole. *Br Heart J* 1972;**34**:974–976. <https://doi.org/10.1136/hrt.34.9.974>
 755. McKenna WJ, Deanfield JE. Hypertrophic cardiomyopathy: an important cause of sud-den death. *Arch Dis Child* 1984;**59**:971–975. <https://doi.org/10.1136/adc.59.10.971>
 756. McKenna WJ, Franklin RC, Nihoyannopoulos P, Robinson KC, Deanfield JE. Arrhythmia and prognosis in infants, children and adolescents with hypertrophic car-diomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988;**11**:147–153. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(88\)90181-7](https://doi.org/10.1016/0735-1097(88)90181-7)
 757. Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, Holmgren D, Ergander U, Gould S, et al. Age- and gender-specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2008;**29**:1160–1167. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn122>
 758. Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD, Towbin JA, Messere JE, Lowe AM, et al. Risk strati-fication at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Lancet* 2013;**382**:1889–1897. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61685-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61685-2)
 759. Marston NA, Han L, Olivetto I, Day SM, Ashley EA, Michels M, et al. Clinical charac-teristics and outcomes in childhood-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2021;**42**:1988–1996. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab148>
 760. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, Berger PB, Tajik AJ. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation* 2003;**108**:2342–2348. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000097110.55312.BF>
 761. Kofflard MJ, Ten Cate FJ, van der Lee C, van Domburg RT. Hypertrophic cardiomyop-athy 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. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)03004-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)03004-8)
 762. Maki S, Ikeda H, Muro A, Yoshida N, Shibata A, Koga Y, et al. Predictors of sudden car-diac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;**82**:774–778. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00455-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00455-X)
 763. Autore C, Bernabo P, Barilla CS, Bruzzi P, Spirito P. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1076–1080. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.067>
 764. D'Andrea A, Caso P, Severino S, Cuomo S, Capozzi G, Calabro P, et al. Prognostic value of intra-left ventricular electromechanical asynchrony in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;**27**:1311–1318. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi688>
 765. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independ-ent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:873–879. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00827-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00827-1)
 766. 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. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00266-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00266-2)
 767. Norrish G, Cleary A, Field E, Cervi E, Boleti O, Ziolkowska L, et al. Clinical features and natural history of preadolescent nonsyndromic hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2022;**79**:1986–1997. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.347>
 768. Gimeno JR, Tome-Esteban M, Lofego C, Hurtado J, Pantazis A, Mist B, et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009;**30**:2599–2605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp327>
 769. Dimitrow PP, Chojnowska L, Rudzinski T, Piotrowski W, Ziolkowska L, Wojtarowicz A, 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq308>
 770. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, Casey SA, Semsarian C, Estes NA III, et al. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in chil-dren and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1527–1535. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.037>
 771. Ostman-Smith I, Sjöberg G, Rydberg A, Larsson P, Fernlund E. Predictors of risk for sudden death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: the importance of the ECG risk score. *Open Heart* 2017;**4**:e000658. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000658>
 772. Ziolkowska L, Turska-Kmiec A, Petryka J, Kawalec W. Predictors of long-term out-come in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2016;**37**:448–458. <https://doi.org/10.1007/s00246-015-1298-y>
 773. Yetman AT, Hamilton RM, Benson LN, McCrindle BV. Long-term outcome and prog-nostic determinants in children with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*

- 1998;**32**:1943–1950. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00493-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00493-8)
774. Cecchi F, Olivetto I, Monterecci A, Squillanti G, Dolara A, Maron BJ. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy: assessment in an unselected non-referral based patient population. *Heart* 1998;**79**:331–336. <https://doi.org/10.1136/hrt.79.4.331>
775. Jensen MK, Jacobsson L, Almaas V, van Buuren F, Hansen PR, Hansen TF, et al. Influence of septal thickness on the clinical outcome after alcohol septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;**9**:e003214. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003214>
776. Nakajima S, Morioka S. [Effects of plasminogen activator on epidermal cell migration]. *Nihon Hifuka Gakkai Zasshi* 1990;**100**:1199–1201.
777. Balaji S, DiLorenzo MP, Fish FA, Etheridge SP, Aziz PF, Russell MW, et al. Risk factors for lethal arrhythmic events in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy and an implantable defibrillator: an international multicenter study. *Heart Rhythm* 2019;**16**:1462–1467. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.04.040>
778. Bharucha T, Lee KJ, Daubeney PE, Nugent AV, Turner C, Sholler GF, et al. Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:2302–2310. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.552>
779. McMahon CJ, Nagueh SF, Pignatelli RH, Denfield SW, Dreyer WJ, Price JF, et al. Characterization of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;**109**:1756–1762. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000124723.16433.31>
780. Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, Riesenfeld T, Holmgren D, Ergander U. Echocardiographic and electrocardiographic identification of those children with hypertrophic cardiomyopathy who should be considered at high-risk of dying suddenly. *Cardiol Young* 2005;**15**:632–642. <https://doi.org/10.1017/S1047951105001824>
781. Efthimiadis GK, Parcharidou DG, Giannakoulas G, Pagourelas ED, Charalampidis P, Savvopoulos 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. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.04.039>
782. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:2212–2218. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01003-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01003-2)
783. 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. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(86\)80092-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80092-4)
784. Norrish G, Ding T, Field E, Cervi E, Ziolkowska L, Olivetto I, et al. Relationship between maximal left ventricular wall thickness and sudden cardiac death in childhood onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2022;**15**:e010075. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.010075>
785. Williams L, Frenneaux M. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and consequences for treatment. *Europace* 2007;**9**:817–822. <https://doi.org/10.1093/europace/eum093>
786. Sediva H, Hnat T, Bonaventura J, Slesarenko J, Veselka J. Head-up tilt test in risk stratification of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Angiol* 2019;**28**:245–248. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688983>
787. Moak JP, Leifer ES, Tripodi D, Mohiddin SA, Fananapazir L. Long-term follow-up of children and adolescents diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy: risk factors for adverse arrhythmic events. *Pediatr Cardiol* 2011;**32**:1096–1105. <https://doi.org/10.1007/s00246-011-9967-y>
788. Romeo F, Cianfrocca C, Pelliccia F, Colloridi V, Cristofani R, Reale A. Long-term prognosis in children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of 37 patients aged less than or equal to 14 years at diagnosis. *Clin Cardiol* 1990;**13**:101–107. <https://doi.org/10.1002/clc.4960130208>
789. Maskatia SA, Decker JA, Spinner JA, Kim JJ, Price JF, Jefferies JL, et al. Restrictive physiology is associated with poor outcomes in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2012;**33**:141–149. <https://doi.org/10.1007/s00246-011-0106-6>
790. Olivetto I, Maron MS, Adabag AS, Casey SA, Vargiu D, Link MS, et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:480–487. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.043>
791. Yan L-R, Zhao S-H, Wang H-Y, Duan F-J, Wang Z-M, Yang Y-J, et al. Clinical characteristics and prognosis of 60 patients with midventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;**16**:751–760. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000163>
792. Minami Y, Haruki S, Hagiwara N. Phenotypic overlap in hypertrophic cardiomyopathy: apical hypertrophy, midventricular obstruction, and apical aneurysm. *J Cardiol* 2014;**64**:463–469. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2014.03.003>
793. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2020;**142**:e558–e631. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000937>
794. Kamp NJ, Chery G, Kosinski AS, Desai MY, Wazni O, Schmidler GS, et al. Risk stratification using late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2021;**66**:10–16. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.11.001>
795. Kramer CM, DiMarco JP, Kolm P, Ho CY, Desai MY, Kwong RY, et al. Predictors of major atrial fibrillation endpoints in the National Heart, Lung, and Blood Institute HCMR. *JACC Clin Electrophysiol* 2021;**7**:1376–1386. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.04.004>
796. Raja AA, Farhad H, Valente AM, Couce JP, Jefferies JL, Bundgaard H, et al. Prevalence and progression of late gadolinium enhancement in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2018;**138**:782–792. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032966>
797. Petryka-Mazurkiewicz J, Ziolkowska L, Kowalczyk-Domagala M, Mazurkiewicz L, Boruc A, Spiewak M, et al. LGE for risk stratification in primary prevention in children with HCM. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:2684–2686. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.06.009>
798. Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio AL, Chikamori T, McKenna WJ. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990;**82**:1995–2002. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.82.6.1995>
799. Counihan PJ, Frenneaux MP, Webb DJ, McKenna WJ. Abnormal vascular responses to supine exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991;**84**:686–696. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.84.2.686>
800. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP, McKenna WJ. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997;**96**:2987–2991. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.9.2987>
801. Smith ED, Tome J, McGrath R, Kumar S, Concannon M, Day SM, et al. Exercise hemodynamics in hypertrophic cardiomyopathy identify risk of incident heart failure but not ventricular arrhythmias or sudden cardiac death. *Int J Cardiol* 2019;**274**:226–231. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.110>
802. Norrish G, Cantarutti N, Pissaridou E, Ridout DA, Limongelli G, Elliott PM, et al. Risk factors for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2017;**24**:1220–1230. <https://doi.org/10.1177/2047487317702519>
803. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, Levi T, McKenna W, Seidman CE, et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;**326**:1108–1114. <https://doi.org/10.1056/NEJM199204233261703>
804. Anan R, Greve G, Thierfelder L, Watkins H, McKenna WJ, Solomon S, et al. Prognostic implications of novel beta cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1994;**93**:280–285. <https://doi.org/10.1172/JCI116957>
805. Moolman JC, Corfield VA, Posen B, Ngumbela K, Seidman C, Brink PA, et al. Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:549–555. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00530-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00530-X)
806. Ackerman MJ, VanDriest SL, Ommen SR, Will ML, Nishimura RA, Tajik AJ, et al. Prevalence and age-dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy: a comprehensive outpatient perspective. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:2042–2048. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01900-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01900-9)
807. Garcia-Gustiniani D, Arad M, Ortiz-Genga M, Barriales-Villa R, Fernandez X, Rodriguez-Garcia I, et al. Phenotype and prognostic correlations of the converter region mutations affecting the beta myosin heavy chain. *Heart* 2015;**101**:1047–1053. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307205>
808. Van Driest SL, Maron BJ, Ackerman MJ. From malignant mutations to malignant domains: the continuing search for prognostic significance in the mutant genes causing hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2004;**90**:7–8. <https://doi.org/10.1136/heart.90.1.7>
809. Fananapazir L, Epstein ND. Genotype-phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy. Insights provided by comparisons of kindreds with distinct and identical beta-myosin heavy chain gene mutations. *Circulation* 1994;**89**:22–32. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.1.22>
810. Landstrom AP, Ackerman MJ. Mutation type is not clinically useful in predicting prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010;**122**:2441–2449; discussion 2450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.954446>
811. Richard P, Charron P, Leclercq C, Ledeuil C, Carrier L, Dubourg O, et al. Homozygotes for a R869G mutation in the beta-myosin heavy chain gene have a severe form of familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2000;**32**:1575–1583. <https://doi.org/10.1006/jmcc.2000.1193>
812. Richard P, Isnard R, Carrier L, Dubourg O, Donatien Y, Mathieu B, et al. Double heterozygosity for mutations in the beta-myosin heavy chain and in the cardiac myosin binding protein C genes in a family with hypertrophic cardiomyopathy. *J Med Genet*

- 1999;**36**:542–545. <https://doi.org/10.1136/jmg.36.7.542>
813. Jeschke B, Uhl K, Weist B, Schroder D, Meitinger T, Dohlemann C, et al. A high risk phenotype of hypertrophic cardiomyopathy associated with a compound genotype of two mutated beta-myosin heavy chain genes. *Hum Genet* 1998;**102**:299–304. <https://doi.org/10.1007/s004390050695>
814. Kaski JP, Syrris P, Esteban MT, Jenkins S, Pantazis A, Deanfield JE, et al. Prevalence of sarcomere protein gene mutations in preadolescent children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;**2**:436–441. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.108.821314>
815. Morita H, Rehm HL, Menesses A, McDonough B, Roberts AE, Kucherlapati R, et al. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med* 2008;**358**:1899–1908. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa075463>
816. Lopes LR, Syrris P, Guttman OP, O'Mahony C, Tang HC, Dalageorgou C, et al. Novel genotype-phenotype associations demonstrated by high-throughput sequencing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2015;**101**:294–301. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306387>
817. van Velzen HG, Vriesendorp PA, Oldenburg RA, van Slegtenhorst MA, van der Velden J, Schinkel AFL, et al. Value of genetic testing for the prediction of long-term outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;**118**:881–887. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.06.038>
818. 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. <https://doi.org/10.1136/hrt.53.4.412>
819. Melacini P, Maron BJ, Bobbo F, Basso C, Tokajuk B, Zucchetto M, et al. Evidence that pharmacological strategies lack efficacy for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2007;**93**:708–710. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.099416>
820. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer 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. <https://doi.org/10.1093/europace/eul108>
821. Vriesendorp PA, Schinkel AF, Liebrechts M, Theuns DA, van Cleemput J, Ten Cate FJ, et al. Validation of the 2014 European Society of Cardiology guidelines risk prediction model for the primary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;**8**:829–835. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.002553>
822. Choi Y-J, Kim H-K, Lee SC, Park J-B, Moon I, Park J, et al. Validation of the hypertrophic cardiomyopathy risk-sudden cardiac death calculator in Asians. *Heart* 2019;**105**:1892–1897. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315160>
823. O'Mahony C, Jichi F, Ommen SR, Christiaans I, Arbustini E, Garcia-Pavia P, et al. International external validation study of the 2014 European Society of Cardiology Guidelines on sudden cardiac death prevention in hypertrophic cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM). *Circulation* 2018;**137**:1015–1023. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030437>
824. Fernandez A, Quiroga A, Ochoa JP, Mysuta M, Casabe JH, Biagetti M, et al. Validation of the 2014 European Society of Cardiology sudden cardiac death risk prediction model in hypertrophic cardiomyopathy in a reference center in South America. *Am J Cardiol* 2016;**118**:121–126. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.04.021>
825. Norrish G, Ding T, Field E, McLeod K, Ilna M, Stuart G, et al. A validation study of the European Society of Cardiology guidelines for risk stratification of sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Europace* 2019;**21**:1559–1565. <https://doi.org/10.1093/europace/euz118>
826. Ostman-Smith I, Sjoberg G, Alenius Dahlqvist J, Larsson P, Fernlund E. Sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy is best predicted by a combination of electrocardiogram risk-score and HCMRisk-Kids score. *Acta Paediatr* 2021;**110**:3105–3115. <https://doi.org/10.1111/apa.16045>
827. Magnusson P, Gadler F, Liv P, Morner S. Hypertrophic cardiomyopathy and implantable defibrillators in Sweden: inappropriate shocks and complications requiring surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;**26**:1088–1094. <https://doi.org/10.1111/jce.12750>
828. Norrish G, Chubb H, Field E, McLeod K, Ilna M, Spentzou G, et al. Clinical outcomes and programming strategies of implantable cardioverter-defibrillator devices in paediatric hypertrophic cardiomyopathy: a UK National Cohort Study. *Europace* 2021;**23**:400–408. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab307>
829. Liebrechts M, Faber L, Jensen MK, Vriesendorp PA, Hansen PR, Seggewiss H, et al. Validation of the HCM Risk-SCD model in patients with hypertrophic cardiomyopathy following alcohol septal ablation. *Europace* 2018;**20**:f198–f203. <https://doi.org/10.1093/europace/eux251>
830. Veselka J, Liebrechts M, Cooper R, Faber L, Januska J, Kashtanov M, et al. Prediction of sudden cardiac arrest after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: ASA-SCARRE risk score. *Am J Cardiol* 2022;**184**:120–126. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.08.028>
831. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007;**298**:405–412. <https://doi.org/10.1001/jama.298.4.405>
832. Syska P, Przybylski A, Chojnowska L, Lewandowski M, Sterlinski M, Maciag A, 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. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2009.01716.x>
833. Norrish G, Qu C, Field E, Cervi E, Khraiche D, Klaassen S, et al. External validation of the HCM Risk-Kids model for predicting sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**:678–686. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab181>
834. Maron MS, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros J, Gibson CM, Hanna C, et al. Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2008;**1**:184–191. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.768119>
835. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.007>
836. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:867–874. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.010>
837. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.11.021>
838. Ismail TF, Jabbour A, Gulati A, Mallorie A, Raza S, Cowling TE, et al. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2014;**100**:1851–1858. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305471>
839. Briasoulis A, Mallikethi-Reddy S, Palla M, Alesh I, Afonso L. Myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance and cardiac outcomes in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. *Heart* 2015;**101**:1406–1411. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307682>
840. Mentias A, Raеis-Giglou P, Smedira NG, Feng K, Sato K, Wazni O, et al. Late gadolinium enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy and preserved systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:857–870. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.060>
841. Rowin EJ, Maron MS, Adler A, Albano AJ, Varnava AM, Spears D, et al. Importance of newer cardiac magnetic resonance-based risk markers for sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy: an international multicenter study. *Heart Rhythm* 2022;**19**:782–789. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.12.017>
842. Rowin EJ, Maron BJ, Carrick RT, Patel PP, Koethe B, Wells S, et al. Outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:3033–3043. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.045>
843. Thaman R, Gimeno JR, Murphy RT, Kubo T, Sachdev B, Mogensen J, et al. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2005;**91**:920–925. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.031161>
844. Kawai H, Kajimoto K, Minami Y, Hagiwara N, Kasanuki H. Risk of sudden death in end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Fail* 2011;**17**:459–464. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.01.015>
845. Pettersen MD, Du VV, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;**21**:922–934. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.02.006>
846. Chubb H, Simpson JM. The use of Z-scores in paediatric cardiology. *Ann Pediatr Cardiol* 2012;**5**:179–184. <https://doi.org/10.4103/0974-2069.99622>
847. Sepehrkhoy S, Gho J, van Es R, Harakalova M, de Jonge N, Dooijes D, et al. Distinct fibrosis pattern in desmosomal and phospholamban mutation carriers in hereditary cardiomyopathies. *Heart Rhythm* 2017;**14**:1024–1032. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.03.034>
848. Chen W, Qian W, Zhang X, Li D, Qian Z, Xu H, et al. Ring-like late gadolinium enhancement for predicting ventricular tachyarrhythmias in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;**22**:1130–1138. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab117>
849. Writing Group, Document Reading Group, EACVI Reviewers: this document was re-viewed by members of the EACVI Scientific Documents Committee for 2014–2016 and 2016–2018. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European

- Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:1073–1089. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex146>
850. Fatkin D, Huttner IG, Kovacic JC, Seidman JG, Seidman CE. Precision medicine in the management of dilated cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2921–2938. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.011>
851. Merlo M, Cannata A, Sinagra G. Dilated cardiomyopathy: a paradigm of revolution in medicine. *J Clin Med* 2020;**9**:3385. <https://doi.org/10.3390/jcm9113385>
852. Seferovic PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Gal TB, Lund LH, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:553–576. <https://doi.org/10.1002/ehf.1461>
853. Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Krapels IPC, Henkens M, Raafs A, Wang P, et al. Implications of genetic testing in dilated cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med* 2020;**13**:476–487. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003031>
854. Hey TM, Rasmussen TB, Madsen T, Aagaard MM, Harbo M, Molgaard H, et al. Clinical and genetic investigations of 109 index patients with dilated cardiomyopathy and 445 of their relatives. *Circ Heart Fail* 2020;**13**:e006701. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006701>
855. Cuenca S, Ruiz-Cano MJ, Gimeno-Blanes JR, Jurado A, Salas C, Gomez-Diaz I, et al. Genetic basis of familial dilated cardiomyopathy patients undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016;**35**:625–635. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.12.014>
856. van der Meulen MH, Herkert JC, den Boer SL, du Marchie Sarvaas GJ, Blom N, Ten Harkel ADJ, et al. Genetic evaluation of a nation-wide Dutch pediatric DCM cohort: the use of genetic testing in risk stratification. *Circ Genom Precis Med* 2022;**15**:e002981. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.002981>
857. Ware SM, Wilkinson JD, Tariq M, Schubert JA, Sridhar A, Colan SD, et al. Genetic causes of cardiomyopathy in children: first results from the pediatric cardiomyopathy genes study. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e017731. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017731>
858. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Royuela A, Verdonschot JAJ, Dal Ferro M, Espinosa MA, et al. Clinical risk score to predict pathogenic genotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2022;**80**:1115–1126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.06.040>
859. Cannata A, Merlo M, Dal Ferro M, Barbati G, Manca P, Paldino A, et al. Association of titin variations with late-onset dilated cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2022;**7**:371–377. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.5890>
860. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;**352**:225–237. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399>
861. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbog J, Videbaek L, Korup E, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;**375**:1221–1230. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608029>
862. Elming MB, Nielsen JC, Haarbog J, Videbaek L, Korup E, Signorovitch J, et al. Age and outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in patients with nonischemic systolic heart failure. *Circulation* 2017;**136**:1772–1780. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028829>
863. Alba AC, Foroutan F, Duero Posada J, Battioni L, Schofield T, Alhussein M, et al. Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart* 2018;**104**:230–236. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311430>
864. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, Aubert G, Mazzanti A, McCanta AC, et al. Desmoplakin cardiomyopathy, a fibrotic and inflammatory form of cardiomyopathy distinct from typical dilated or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2020;**141**:1872–1884. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044934>
865. Barriales-Villa R, Ochoa JP, Larranaga-Moreira JM, Salazar-Mendiguchia J, Diez-Lopez C, Restrepo-Cordoba MA, et al. Risk predictors in a Spanish cohort with cardiac laminopathies. The REDLAMINA registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021;**74**:216–224. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.03.002>
866. Gigli M, Stolfo D, Graw SL, Merlo M, Gregorio C, Nee Chen S, et al. Phenotypic expression, natural history, and risk stratification of cardiomyopathy caused by filamin C truncating variants. *Circulation* 2021;**144**:1600–1611. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053521>
867. Akhtar MM, Lorenzini M, Pavlou M, Ochoa JP, O'Mahony C, Restrepo-Cordoba MA, et al. Association of left ventricular systolic dysfunction among carriers of truncating variants in filamin C with frequent ventricular arrhythmia and end-stage heart failure. *JAMA Cardiol* 2021;**6**:891–901. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.1106>
868. Hodgkinson KA, Howes AJ, Boland P, Shen XS, Stuckless S, Young T-L, et al. Long-term clinical outcome of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in individuals with a p.S358L mutation in TMEM43 following implantable cardioverter defibrillator therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;**9**:e003589. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003589>
869. Hey TM, Rasmussen TB, Madsen T, Aagaard MM, Harbo M, Molgaard H, et al. Pathogenic RBM20-variants are associated with a severe disease expression in male patients with dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2019;**12**:e005700. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005700>
870. Ebert M, Wijnmaalen AP, de Riva M, Trines SA, Androulakis AFA, Gashan CA, et al. Prevalence and prognostic impact of pathogenic variants in patients with dilated cardiomyopathy referred for ventricular tachycardia ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;**6**:1103–1114. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.04.025>
871. Rootwelt-Norberg C, Christensen AH, Skjolsvik ET, Chivulescu M, Vissing CR, Bundgaard H, et al. Timing of cardioverter-defibrillator implantation in patients with cardiac laminopathies—external validation of the LMNA-risk ventricular tachyarrhythmia calculator. *Heart Rhythm* 2023;**20**:423–429. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.11.024>
872. Akhtar MM, Lorenzini M, Cicerchia M, Ochoa JP, Hey TM, Sabater Molina M, et al. Clinical phenotypes and prognosis of dilated cardiomyopathy caused by truncating variants in the TTN gene. *Circ Heart Fail* 2020;**13**:e006832. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006832>
873. Mirelis JG, Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Espinosa MA, Villacorta E, Navarro M, et al. Combination of late gadolinium enhancement and genotype improves prediction of prognosis in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:1183–1196. <https://doi.org/10.1002/ehf.2514>
874. Di Marco A, Brown PF, Bradley J, Nucifora G, Claver E, de Frutos F, et al. Improved risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:2890–2905. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.030>
875. Brilakis ES, Shen VK, Hammill SC, Hodge DO, Rea RF, Lexvold NY, et al. Role of programmed ventricular stimulation and implantable cardioverter defibrillators in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;**24**:1623–1630. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2001.01623.x>
876. Merino JL, Carmona JR, Fernandez-Lozano I, Peinado R, Basterra N, Sobrino JA. Mechanisms of sustained ventricular tachycardia in myotonic dystrophy: implications for catheter ablation. *Circulation* 1998;**98**:541–546. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.6.541>
877. Russo V, Papa AA, Rago A, Ciardiello C, Martino AM, Stazi A, et al. Arrhythmic Cardiac Death in Myotonic dystrophy type 1 patients (ACADEMY 1) study: the predictive role of programmed ventricular stimulation. *Europace* 2022;**24**:1148–1155. <https://doi.org/10.1093/europace/euab282>
878. van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooij AJ, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers: a European cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:493–500. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.078>
879. Thuillot M, Maupain C, Gandjbakhch E, Waintraub X, Hidden-Lucet F, Isnard R, et al. External validation of risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:253–254. <https://doi.org/10.1002/ehf.1384>
880. Ader F, De Groote P, Reant P, Rooryck-Thambo C, Dupin-Deguine D, Rambaud C, et al. FLNC pathogenic variants in patients with cardiomyopathies: prevalence and genotype-phenotype correlations. *Clin Genet* 2019;**96**:317–329. <https://doi.org/10.1111/cge.13594>
881. Hodgkinson KA, Connors SP, Merner N, Haywood A, Young T-L, McKenna WJ, et al. The natural history of a genetic subtype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by a p.S358L mutation in TMEM43. *Clin Genet* 2013;**83**:321–331. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01919.x>
882. van der Zwaag PA, van Rijsingen IA, Asimaki A, Jongbloed JD, van Veldhuisen DJ, Wiesfeld AC, et al. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**:1199–1207. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs119>
883. van Rijsingen IA, van der Zwaag PA, Groeneweg JA, Nannenberg EA, Jongbloed JD, Zwiderman AH, et al. Outcome in phospholamban R14del carriers: results of a large multicentre cohort study. *Circ Cardiovasc Genet* 2014;**7**:455–465. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000374>
884. Hallstrom AP, Greene HL, Wyse DG, Zipes D, Epstein AE, Domanski MJ, et al. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID)—rationale, design, and methods. *Am J Cardiol* 1995;**75**:470–475. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)80583-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80583-9)
885. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, McMurray JJV, Gardner RS. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart* 2018;**104**:144–150. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310850>
886. Jorda P, Toro R, Diez C, Salazar-Mendiguchia J, Fernandez-Falgueras A, Perez-Serra A, et al. Malignant arrhythmogenic role associated with RBM20: a comprehensive interpretation focused on a personalized approach. *J Pers Med* 2021;**11**:130. <https://doi.org/10.3390/jpm11020130>

887. Hasselberg NE, Edvardsen T, Petri H, Berge KE, Leren TP, Bundgaard H, et al. Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. *Europace* 2014;**16**:563–571. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eut291>
888. Protonotarios A, Wicks E, Ashworth M, Stephenson E, Guttman O, Savvatis K, et al. Prevalence of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography abnormalities in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2019;**284**:99–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.083>
889. Casella M, Gasperetti A, Sicuso R, Conte E, Catto V, Sommariva E, et al. Characteristics of patients with arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: combining genetic and histopathologic findings. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;**13**:e009005. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.009005>
890. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988;**318**:129–133. <https://doi.org/10.1056/NEJM198801213180301>
891. Protonotarios A, Anastakis A, Panagiotakos DB, Antoniadis L, Syrris P, Vouloutis A, et al. Arrhythmic risk assessment in genotyped families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2016;**18**:610–616. <https://doi.org/10.1093/eurpace/euv061>
892. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastakis A, Asimaki A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J* 2020;**41**:1414–1429. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz669>
893. Cipriani A, Baucé B, De Lazzari M, Rigato I, Bariani R, Meneghin S, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: characterization of left ventricular phenotype and differential diagnosis with dilated cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e014628. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014628>
894. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:2175–2187. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.019>
895. Bhonsale A, Groeneveld JA, James CA, Dooijes D, Tichnell C, Jongbloed JD, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J* 2015;**36**:847–855. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu509>
896. Hermida A, Fressart V, Hidden-Lucet F, Donal E, Probst V, Deharo JC, et al. High risk of heart failure associated with desmoglein-2 mutations compared to plakophilin-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:792–800. <https://doi.org/10.1002/ehf.1423>
897. DeWitt ES, Chandler SF, Hyland RJ, Beausejour Ladouceur V, Blume ED, VanderPluym C, et al. Phenotypic manifestations of arrhythmogenic cardiomyopathy in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:346–358. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.022>
898. Protonotarios A, Elliott PM. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy as a hidden cause of paediatric myocarditis presentation. *Int J Cardiol* 2018;**271**:113–114. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.117>
899. Bosman LP, Cadrin-Tourigny J, Bourfiss M, Aliyari Ghasabeh M, Sharma A, Tichnell C, et al. Diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy by 2010 Task Force Criteria: clinical performance and simplified practical implementation. *Europace* 2020;**22**:787–796. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eurab039>
900. Platonov PG, Calkins H, Hauer RN, Corrado D, Svendsen JH, Wichter T, et al. High interobserver variability in the assessment of epsilon waves: implications for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm* 2016;**13**:208–216. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.08.031>
901. Protonotarios A, Anastakis A, Tsatsopoulou A, Antoniadis L, Prappa E, Syrris P, et al. Clinical significance of epsilon waves in arrhythmogenic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;**26**:1204–1210. <https://doi.org/10.1111/jce.12755>
902. Gasperetti A, Cappelletto C, Carrick R, Targetti M, Tichnell C, Martino A, et al. Association of premature ventricular contraction burden on serial Holter monitoring with arrhythmic risk in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2022;**7**:378–385. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.6016>
903. Corrado D, Basso C, Leoni L, Tokajuk B, Baucé B, Frigo G, et al. Three-dimensional electroanatomic voltage mapping increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2005;**111**:3042–3050. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.486977>
904. Hoogendoorn JC, Sramko M, Venlet J, Siontis KC, Kumar S, Singh R, et al. Electroanatomical voltage mapping to distinguish right-sided cardiac sarcoidosis from arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;**6**:696–707. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.02.008>
905. Avella A, d'Amati G, Pappalardo A, Re F, Silenzi PF, Laurenzi F, et al. Diagnostic value of endomyocardial biopsy guided by electroanatomic voltage mapping in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;**19**: 1127–1134. <https://doi.org/10.1111/j.1540- 8167.2008.01228.x>
906. Casella M, Dello Russo A, Bergonti M, Catto V, Conte E, Sommariva E, et al. Diagnostic yield of electroanatomic voltage mapping in guiding endomyocardial biopsies. *Circulation* 2020;**142**:1249–1260. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046900>
907. Tessier R, Marteau L, Vivien M, Guyomarch B, Thollet A, Fellah I, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the detection of myocardial inflammation in arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2022;**15**:e014065. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.122.014065>
908. Gasperetti A, Rossi VA, Chiodini A, Casella M, Costa S, Akdis D, et al. Differentiating hereditary arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from cardiac sarcoidosis fulfilling 2010 ARVC Task Force Criteria. *Heart Rhythm* 2021;**18**:231–238. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.09.015>
909. Laredo M, Duthoit G, Gandjbakhch E, Redheuil A, Hebert J-L. Total pericardium agenesis mistaken for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;**19**:120. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehx251>
910. Castelletti S, Crotti L, Dagradi F, Rella V, Salerno S, Parati G, et al. Partial pericardial agenesis mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Clin J Sport Med* 2020;**30**:e159–e162. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000733>
911. Brosnan MJ, Te Riele A, Bosman LP, Hoorntje ET, van den Berg MP, Hauer RNW, et al. Electrocardiographic features differentiating arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from an athlete's heart. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;**4**:1613–1625. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.09.008>
912. D'Ascenzi F, Solari M, Corrado D, Zorzi A, Mondillo S. Diagnostic differentiation between arrhythmogenic cardiomyopathy and athlete's heart by using imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:1327–1339. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.04.031>
913. Rossi VA, Niederseer D, Sokolska JM, Kovacs B, Costa S, Gasperetti A, et al. A novel diagnostic score integrating atrial dimensions to differentiate between the athlete's heart and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Med* 2021;**10**: 4094. <https://doi.org/10.3390/jcm10184094>
914. van Tintelen JP, Van Gelder IC, Asimaki A, Suurmeijer AJH, Wiesfeld ACP, Jongbloed JDH, et al. Severe cardiac phenotype with right ventricular predominance in a large cohort of patients with a single missense mutation in the DES gene. *Heart Rhythm* 2009;**6**: 1574–1583. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.07.041>
915. Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AFM, Connors S, French VM, Drenckhahn JD, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, le-thal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. *Am J Hum Genet* 2008;**82**:809–821. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.01.010>
916. Costa S, Medeiros-Domingo A, Gasperetti A, Akdis D, Berger W, James CA, et al. Impact of genetic variant reassessment on the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy based on the 2010 Task Force Criteria. *Circ Genom Precis Med* 2021;**14**:e003047. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003047>
917. Elliott PM, Anastakis A, Asimaki A, Basso C, Baucé B, Brooke MA, et al. Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated expert panel report. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:955–964. <https://doi.org/10.1002/ehf.1534>
918. Gasperetti A, Targetti M, Olivetto I. Anti-arrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: the importance of optimal beta-blocker dose titration. *Int J Cardiol* 2021;**338**:150–151. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.06.009>
919. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastakis A, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J* 2015;**36**:3227–3237. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv162>
920. Cappelletto C, Gregorio C, Barbati G, Romani S, De Luca A, Merlo M, et al. Antiarrhythmic therapy and risk of cumulative ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricle cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2021;**334**:58–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.04.069>
921. Marcus GM, Glidden DV, Polonsky B, Zareba W, Smith LM, Cannom DS, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a report from the North American ARVC Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:609–615. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.052>
922. Wichter T, Borggrefe M, Haverkamp W, Chen X, Breithardt G. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation* 1992;**86**:29–37. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.86.1.29>
923. Ermakov S, Gerstenfeld EP, Svetlichnaya Y, Scheinman MM. Use of flecainide in combination antiarrhythmic therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2017;**14**:564–569. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.12.010>
924. Rolland T, Badenco N, Maupain C, Duthoit G, Waintraub X, Laredo M, et al. Safety and efficacy of flecainide associated with beta-blockers in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2022;**24**:278–284. <https://doi.org/10.1093/eurpace/ euab182>
925. Daimée UA, Assis FR, Murray B, Tichnell C, James CA, Calkins H, et al. Clinical out-

- comes of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: insights from the Johns Hopkins ARVC Program. *Heart Rhythm* 2021;**18**:1369–1376. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.04.028>
926. Mathew S, Saguner AM, Schenker N, Kaiser L, Zhang P, Yashuhiro Y, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a sequential approach. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e010365. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010365>
927. Gandjbakhch E, Laredo M, Berrueto A, Gourraud JB, Sellal JM, Martins R, et al. Outcomes after catheter ablation of ventricular tachycardia without implantable cardioverter-defibrillator in selected patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2021;**23**:1428–1436. <https://doi.org/10.1093/europace/euab172>
928. Assis FR, Krishnan A, Zhou X, James CA, Murray B, Tichnell C, et al. Cardiac sympathectomy for refractory ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2019;**16**:1003–1010. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.01.019>
929. Shen L-S, Liu L-M, Zheng L-H, Hu F, Hu Z-C, Liu S-Y, et al. Ablation strategies for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Cardiol* 2020;**17**:694–703. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2020.11.001>
930. Romero J, Patel K, Briceno D, Alviz I, Gabr M, Diaz JC, et al. Endo-epicardial ablation vs endocardial ablation for the management of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;**31**:2022–2031. <https://doi.org/10.1111/jce.14593>
931. Christiansen MK, Haugaa KH, Svensson A, Gilljam T, Madsen T, Hansen J, et al. Incidence, predictors, and success of ventricular tachycardia catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (from the Nordic ARVC Registry). *Am J Cardiol* 2020;**125**:803–811. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.11.026>
932. Briceno DF, Liang JJ, Shirai Y, Markman TM, Chahal A, Tschabrunn C, et al. Characterization of structural changes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with recurrent ventricular tachycardia after ablation: insights from repeat electroanatomic voltage mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;**13**:e007611. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007611>
933. Laredo M, Da Silva L, Extramiana F, Lellouche N, Varlet E, Amet D, et al. Catheter ablation of electrical storm in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2020;**17**:41–48. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.06.022>
934. Berrueto A, Acosta J, Fernandez-Armenta J, Pedrote A, Barrera A, Arana-Rueda E, et al. Safety, long-term outcomes and predictors of recurrence after first-line combined endoepicardial ventricular tachycardia substrate ablation in arrhythmogenic cardiomyopathy. Impact of arrhythmic substrate distribution pattern. A prospective multicentre study. *Europace* 2017;**19**:607–616. <https://doi.org/10.1093/europace/euw212>
935. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M, et al. Etiology of sudden death in sports: insights from a United Kingdom regional registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:2108–2115. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.062>
936. de Noronha SV, Sharma S, Papadakis M, Desai S, Whyte G, Sheppard MN. Aetiology of sudden cardiac death in athletes in the United Kingdom: a pathological study. *Heart* 2009;**95**:1409–1414. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.168369>
937. D'Silva A, Papadakis M. Sudden cardiac death in athletes. *Eur Cardiol* 2015;**10**:48–53. <https://doi.org/10.15420/ecr.2015.10.01.48>
938. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavoni M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1959–63. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.03.002>
939. Bosman LP, Sammani A, James CA, Cadrin-Tourigny J, Calkins H, van Tintelen JP, et al. Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2018;**15**:1097–1107. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.01.031>
940. Orgeron GM, Te Riele A, Tichnell C, Wang W, Murray B, Bhonsale A, et al. Performance of the 2015 International Task Force Consensus Statement risk stratification algorithm for implantable cardioverter-defibrillator placement in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;**11**:e005593. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005593>
941. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant VJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline 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 on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:e91–e220. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.054>
942. Ellenbogen KA, Levine JH, Berger RD, Daubert JP, Winters SL, Greenstein E, et al. Are implantable cardioverter defibrillator shocks a surrogate for sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy? *Circulation* 2006;**113**:776–782. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561571>
943. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003;**108**:3084–3091. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000103130.33451.D2>
944. Link MS, Laidlaw D, Polonsky B, Zareba W, McNitt S, Gear K, et al. Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: predictors, characteristics, and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:119–125. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.035>
945. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, et al. Sudden cardiac death prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a multinational collaboration. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021;**14**:e008509. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008509>
946. Platonov PG, Haugaa KH, Bundgaard H, Svensson A, Gilljam T, Hansen J, et al. Primary prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2019;**123**:1156–1162. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.12.049>
947. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Gagarin D, Phillips B, et al. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1485–1496. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.043>
948. Watkins DA, Hendricks N, Shaboodien G, Mbele M, Parker M, Zezi BZ, et al. Clinical features, survival experience, and profile of plakophilin-2 gene mutations in participants of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy registry of South Africa. *Heart Rhythm* 2009;**6**(11 Suppl):S10–S17. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.08.018>
949. Hulot J-S, Jouven X, Empana J-P, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2004;**110**:1879–1884. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000143375.93288.82>
950. Mazzanti A, Ng K, Faragli A, Maragna R, Chiodaroli E, Orphanou N, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical course and predictors of arrhythmic risk. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2540–2550. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.951>
951. Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio ALP, Cardim N, Charron P, Cosyns B, et al. Multimodality imaging in restrictive cardiomyopathies: an EACVI expert consensus document in collaboration with the “Working Group on myocardial and pericardial diseases” of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:1090–1121. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehx034>
952. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF III, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;**29**:277–314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
953. Fenton MJ, Chubb H, McMahon AM, Rees P, Elliott MJ, Burch M. Heart and heart-lung transplantation for idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Heart* 2006;**92**:85–89. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.049502>
954. Saeed M, Liu H, Liang C-H, Wilson MW. Magnetic resonance imaging for characterizing myocardial diseases. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;**33**:1395–1414. <https://doi.org/10.1007/s10554-017-1127-x>
955. Arbustini E, Mörbini P, Grasso M, Fasani R, Verga L, Bellini O, et al. Restrictive cardiomyopathy, atrioventricular block and mild to subclinical myopathy in patients with desmin-immunoreactive material deposits. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:645–653. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00026-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00026-6)
956. Arbustini E, Grasso M, Rindi G, Arosio P, Gavazzi A, Diegoli M, et al. H and L ferritins in myocardium in iron overload. *Am J Cardiol* 1991;**68**:1233–1236. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90202-V](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90202-V)
957. Koeppen AH, Ramirez RL, Becker AB, Bjork ST, Levi S, Santambrogio P, et al. The pathogenesis of cardiomyopathy in Friedreich ataxia. *PLoS One* 2015;**10**:e0116396. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116396>
958. Dixit MP, Greifer I. Nephropathic cystinosis associated with cardiomyopathy: a 27-year clinical follow-up. *BMC Nephrol* 2002;**3**:8. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-3-8>
959. Giovannoni I, Callea F, Travaglini L, Amodeo A, Cogo P, Secinaro A, et al. Heart transplant and 2-year follow up in a child with generalized arterial calcification of infancy. *Eur J Pediatr* 2014;**173**:1735–1740. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2447-7>
960. Gambarrin FI, Disabella E, Narula J, Diegoli M, Grasso M, Serio A, et al. When should cardiologists suspect Anderson-Fabry disease? *Am J Cardiol* 2010;**106**:1492–1499. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.07.016>
961. Ben-Ami R, Puglisi J, Haider T, Mehta D. The Mount Sinai Hospital clinical pathological conference: a 45-year-old man with Pompe's disease and dilated cardiomyopathy. *Mt Sinai J Med* 2001;**68**:205–212.
962. Kawano H, Kawamura K, Kanda M, Ishijima M, Abe K, Hayashi T, et al. Histopathological changes of myocytes in restrictive cardiomyopathy. *Med Mol*

- Morphol 2021;**54**:289–295. <https://doi.org/10.1007/s00795-021-00293-7>
963. Kaski JP, Syrris P, Burch M, Tome-Esteban MT, Fenton M, Christiansen M, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children is caused by mutations in cardiac sarcomere protein genes. *Heart* 2008;**94**:1478–1484. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.134684>
 964. Mogensen J, van Tintelen JP, Fokstuen S, Elliott P, van Langen IM, Meder B, et al. The current role of next-generation DNA sequencing in routine care of patients with hereditary cardiovascular conditions: a viewpoint paper of the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases and members of the European Society of Human Genetics. *Eur Heart J* 2015;**36**:1367–1370. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv122>
 965. Menon SC, Michels VV, Pellikka PA, Ballew JD, Karst ML, Herron KJ, et al. Cardiac troponin T mutation in familial cardiomyopathy with variable remodeling and restrictive physiology. *Clin Genet* 2008;**74**:445–454. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01062.x>
 966. Burke MA, Cook SA, Seidman JG, Seidman CE. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2871–2886. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.079>
 967. Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res* 2017;**121**:819–837. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310982>
 968. Mori H, Kogaki S, Ishida H, Yoshikawa T, Shindo T, Inuzuka R, et al. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in Japanese children—a retrospective cohort study. *Circ J* 2022;**86**:1943–1949. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-21-0706>
 969. Rivenes SM, Kearney DL, Smith EO, Towbin JA, Denfield SV. Sudden death and cardiovascular collapse in children with restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000;**102**:876–882. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.8.876>
 970. Mogensen J, Arbustini E. Restrictive cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2009;**24**:214–220. <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e32832a1d2e>
 971. Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, Edwards WD, Tajik AJ. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000;**101**:2490–2496. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.21.2490>
 972. Anderson HN, Cetta F, Driscoll DJ, Olson TM, Ackerman MJ, Johnson JN. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children and young adults. *Am J Cardiol* 2018;**121**:1266–1270. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.01.045>
 973. Walsh MA, Grenier MA, Jefferies JL, Towbin JA, Lorts A, Czossek RJ. Conduction abnormalities in pediatric patients with restrictive cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2012;**5**:267–273. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.964395>
 974. Linhart A, Germain DP, Olivetto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:1076–1096. <https://doi.org/10.1002/ehf.1960>
 975. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;**105**:2812–2817. <https://doi.org/10.1073/pnas.0712309105>
 976. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;**5**:30. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-30>
 977. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018;**123**:416–427. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014>
 978. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet* 2016;**89**:44–54. <https://doi.org/10.1111/cge.12613>
 979. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;**91**:284–293. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.004>
 980. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, et al. Cardiac involvement in Fabry disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:922–936. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.024>
 981. Germain DP, Foulhoux A, Decramer S, Tardieu M, Pillet P, Fila M, et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet* 2019;**96**:107–117. <https://doi.org/10.1111/cge.13546>
 982. Bracamonte ER, Kowalewska J, Starr J, Gitomer J, Alpers CE. Iatrogenic phospholipidosis mimicking Fabry disease. *Am J Kidney Dis* 2006;**48**:844–850. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.05.034>
 983. Politei J, Frabasil J, Durand C, Di Pietrantonio S, Fernandez A, Alberton V, et al. Incidental finding of cornea verticillata or lamellar inclusions in kidney biopsy: measurement of lyso-Gb3 in plasma defines between Fabry disease and drug-induced phospho-lipidosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2021;**1867**:165985. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165985>
 984. Mendez HM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1985;**21**:493–506. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320210312>
 985. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;**25**:161–179. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.09.002>
 986. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet* 2013;**381**:333–342. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61023-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61023-X)
 987. Tartaglia M, Gelb BD. Disorders of dysregulated signal traffic through the RAS-MAPK pathway: phenotypic spectrum and molecular mechanisms. *Ann NY Acad Sci* 2010;**1214**:99–121. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05790.x>
 988. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syn-drome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2010;**126**:746–759. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3207>
 989. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001;**29**:465–468. <https://doi.org/10.1038/ng772>
 990. Limongelli G, Pacileo G, Marino B, Digilio MC, Sarkozy A, Elliott P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syn-drome. *Am J Cardiol* 2007;**100**:736–741. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.03.093>
 991. Limongelli G, Sarkozy A, Pacileo G, Calabro P, Digilio MC, Maddaloni V, et al. Genotype-phenotype analysis and natural history of left ventricular hypertrophy in LEOPARD syndrome. *Am J Med Genet A* 2008;**146A**:620–628. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32206>
 992. Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, Chatfield KC, Chidekel A, Dobyns W, et al. Costello syndrome: clinical phenotype, genotype, and management guidelines. *Am J Med Genet A* 2019;**179**:1725–1744. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61270>
 993. Gripp KW, Hopkins E, Sol-Church K, Stabley DL, Axelrad ME, Doyle D, et al. Phenotypic analysis of individuals with Costello syndrome due to HRAS p.G13C. *Am J Med Genet A* 2011;**155A**:706–716. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33884>
 994. Pierpont ME, Magoulas PL, Adi S, Kavamura MI, Neri G, Noonan J, et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features, diagnosis, and management guide-lines. *Pediatrics* 2014;**134**:e1149–e1162. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3189>
 995. Allanson JE, Anneren G, Aoki Y, Armour CM, Bondeson ML, Cave H, et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome: does genotype predict phenotype? *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;**157C**:129–135. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30295>
 996. Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cave H, Verloes A, et al. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet* 2006;**38**:294–296. <https://doi.org/10.1038/ng1749>
 997. Calcagni G, Gagliostro G, Limongelli G, Unolt M, De Luca E, Digilio MC, et al. Atypical cardiac defects in patients with RASopathies: updated data on CARNET study. *Birth Defects Res* 2020;**112**:725–731. <https://doi.org/10.1002/bdr.21670>
 998. Hickey EJ, Mehta R, Elmi M, Asok K, McCrindle BW, Williams WG, et al. Survival implications: hypertrophic cardiomyopathy in Noonan syndrome. *Congenit Heart Dis* 2011;**6**:41–47. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2010.00465.x>
 999. Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, 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. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.018>
 1000. Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, Patkin L, Kucherlapati RS, Roberts AE, et al. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 2014;**99**:629–634. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305047>
 1001. Cerrato F, Pacileo G, Gagliardi MG, Santoro G, Digilio MC, et al. A standard echocardiographic and tissue Doppler study of morphological and function-al findings in children with hypertrophic cardiomyopathy compared to those with left ventricular hypertrophy in the setting of Noonan and LEOPARD syndromes. *Cardiol Young* 2008;**18**:575–580. <https://doi.org/10.1017/S104795110800320X>
 1002. Colquitt JL, Noonan JA. Cardiac findings in Noonan syndrome on long-term follow-up. *Congenit Heart Dis* 2014;**9**:144–150. <https://doi.org/10.1111/chd.121021003>
 1003. Ishizawa A, Oho S, Dodo H, Katori T, Homma SI. Cardiovascular abnormalities in Noonan syndrome: the clinical findings and treatments. *Acta Paediatr Jpn* 1996;**38**:84–90. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.1996.tb03444.x>
 1004. Bertola DR, Castro MAA, Yamamoto GL, Honjo RS, Ceroni JR, Buscarilli MM, et al. Phenotype-genotype analysis of 242 individuals with RASopathies: 18-year experience of a tertiary center in Brazil. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020;**184**:896–911. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31851>
 1005. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, Sleeper LA, Messere J, Cox GF, et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2007;**115**:773–781. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621185>
 1006. Ostman-Smith I, Wettrell G, Riesenfeld T. A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: improved survival following high-dose beta-adrenoceptor antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;**34**:1813–1822. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00421-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00421-0)
 1007. Jackson G, Anand IS, Oram S. Asymmetrical septal hypertrophy and propranolol treatment in a case of Ullrich-Noonan syndrome. *Br Heart J* 1979;**42**:611–614. <https://doi.org/10.1136/hrt.42.5.6111008>

1008. Chen H, Li X, Liu X, Wang J, Zhang Z, Wu J, et al. Clinical and mutation profile of pediatric patients with RASopathy-associated hypertrophic cardiomyopathy: results from a Chinese cohort. *Orphanet J Rare Dis* 2019;**14**:29. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1010-z>
1009. McCallen LM, Ameduri RK, Denfield SW, Dodd DA, Everitt MD, Johnson JN, et al. Cardiac transplantation in children with Noonan syndrome. *Pediatr Transplant* 2019;**23**:e13535. <https://doi.org/10.1111/ptr.13535>
1010. Chen S, Chen L, Jiang Y, Xu H, Sun Y, Shi H, et al. Early outcomes of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children with Noonan syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2022;**34**:655–665. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2021.07.027>
1011. Schleihau J, Cleuziou J, Pabst von Ohain J, Meierhofer C, Stern H, Shehu N, et al. Clinical long-term outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardio-myopathy in infants. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;**53**:538–544. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx369>
1012. Holzmann J, Tibby SM, Rosenthal E, Qureshi S, Morgan G, Krasemann T. Results of balloon pulmonary valvoplasty in children with Noonan's syndrome. *Cardiol Young* 2018;**28**:647–652. <https://doi.org/10.1017/S104795117002827>
1013. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child* 2007;**92**:128–132. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.104547>
1014. Anderson K, Cnota J, James J, Miller EM, Parrott A, Piliipenko V, et al. Prevalence of Noonan spectrum disorders in a pediatric population with valvar pulmonary stenosis. *Congenit Heart Dis* 2019;**14**:264–273. <https://doi.org/10.1111/chd.12721>
1015. Ko S, Komuro J, Katsumata Y, Shiraiishi Y, Kawakami T, Yamada Y, et al. Peripheral pulmonary stenosis with Noonan syndrome treated by balloon pulmonary angioplasty. *Pulm Circ* 2020;**10**:2045894020954310. <https://doi.org/10.1177/2045894020954310>
1016. Durr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 1996;**335**:1169–1175. <https://doi.org/10.1056/NEJM199610173351601>
1017. Campuzano V, Montermini L, Molloy MD, Pianese L, Cossee M, Cavalcanti F, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet re-peat expansion. *Science* 1996;**271**:1423–1427. <https://doi.org/10.1126/science.271.5254.1423>
1018. Cai K, Frederick RO, Tonelli M, Markley JL. Interactions of iron-bound frataxin with SCU and ferredoxin on the cysteine desulfurase complex leading to Fe-S cluster assembly. *J Inorg Biochem* 2018;**183**:107–116. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.03.007>
1019. Filla A, De Michele G, Cavalcanti F, Pianese L, Monticelli A, Campanella G, et al. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet* 1996;**59**:554–560.
1020. Delatycki MB, Paris DB, Gardner RJ, Nicholson GA, Nassif N, Storey E, et al. Clinical and genetic study of Friedreich ataxia in an Australian population. *Am J Med Genet* 1999;**87**:168–174. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19991119\)87:2<168::AID-AJMG8>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19991119)87:2<168::AID-AJMG8>3.0.CO;2-2)
1021. Ackroyd RS, Finnegan JA, Green SH. Friedreich's ataxia. A clinical review with neuro-physiological and echocardiographic findings. *Arch Dis Child* 1984;**59**:217–221. <https://doi.org/10.1136/adc.59.3.217>
1022. Harding AE. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain* 1981;**104**:589–620. <https://doi.org/10.1093/brain/104.3.589>
1023. Geoffroy G, Barbeau A, Breton G, Lemieux B, Aube M, Leger C, et al. Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci* 1976;**3**:279–286. <https://doi.org/10.1017/S0317167100025464>
1024. Hoffman-Zacharska D, Mazurczak T, Zajkowski T, Tataj R, Gorka-Skoczylas P, Polatynska K, et al. Friedreich ataxia is not only a GAA repeats expansion disorder: implications for molecular testing and counselling. *J Appl Genet* 2016;**57**:349–355. <https://doi.org/10.1007/s13353-015-0331-4>
1025. de Silva R, Greenfield J, Cook A, Bonney H, Vallortigara J, Hunt B, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. *Orphanet J Rare Dis* 2019;**14**:51. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1013-9>
1026. Raman SV, Phatak K, Hoyle JC, Pennell ML, McCarthy B, Tran T, et al. Impaired cardiac perfusion reserve and fibrosis in Friedreich ataxia: a mitochondrial cardiomyopathy with metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2011;**32**:561–567. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq443>
1027. Pousset F, Legrand L, Monin ML, Ewencyk C, Charles P, Komajda M, et al. A 22-year follow-up study of long-term cardiac outcome and predictors of survival in Friedreich ataxia. *JAMA Neurol* 2015;**72**:1334–1341. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1855>
1028. Meyer C, Schmid G, Gorlitz S, Ernst M, Wilkens C, Wilhelms I, et al. Cardiomyopathy in Friedreich's ataxia—assessment by cardiac MRI. *Mov Disord* 2007;**22**:1615–1622. <https://doi.org/10.1002/mds.21590>
1029. Casazza F, Morpurgo M. The varying evolution of Friedreich's ataxia cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996;**77**:895–898. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)89194-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)89194-1)
1030. Child JS, Perloff JK, Bach PM, Wolfe AD, Perlman S, Kark RA. Cardiac involvement in Friedreich's ataxia: a clinical study of 75 patients. *J Am Coll Cardiol* 1986;**7**:1370–1378. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(86\)80159-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80159-0)
1031. Koeppe AH. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci* 2011;**303**:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.01.010>
1032. Payne RM, Peverill RE. Cardiomyopathy of Friedreich's ataxia (FRDA). *Ir J Med Sci* 2012;**181**:569–570. <https://doi.org/10.1007/s11845-012-0808-7>
1033. Payne RM, Wagner GR. Cardiomyopathy in Friedreich ataxia: clinical findings and re-search. *J Child Neurol* 2012;**27**:1179–1186. <https://doi.org/10.1177/0883073812448535>
1034. Weidemann F, Rummey C, Bijns B, Stork S, Jasaityte R, Dhooze J, et al. The heart in Friedreich ataxia: definition of cardiomyopathy, disease severity, and correlation with neurological symptoms. *Circulation* 2012;**125**:1626–1634. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059477>
1035. Weidemann F, Liu D, Hu K, Florescu C, Niemann M, Herrmann S, et al. The cardiomyopathy in Friedreich's ataxia—new biomarker for staging cardiac involvement. *Int J Cardiol* 2015;**194**:50–57. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.074>
1036. Rustin P, von Kleist-Retzow JC, Chantrel-Groussard K, Sidi D, Munnich A, Rotig A. Effect of idebenone on cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: a preliminary study. *Lancet* 1999;**354**:477–479. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01341-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01341-0)
1037. Di Prospero NA, Baker A, Jeffries N, Fischbeck KH. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;**6**:878–886. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70220-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70220-X)
1038. Lynch DR, Perlman SL, Meier T. A phase 3, double-blind, placebo-controlled trial of idebenone in Friedreich ataxia. *Arch Neurol* 2010;**67**:941–947. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.168>
1039. Lagedrost SJ, Sutton MS, Cohen MS, Satou GM, Kaufman BD, Perlman SL, et al. Idebenone in Friedreich ataxia cardiomyopathy—results from a 6-month phase III study (IONIA). *Am Heart J* 2011;**161**:639–645.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.10.038>
1040. Cook A, Boesch S, Heck S, Brunt E, Klockgether T, Schols L, et al. Patient-reported outcomes in Friedreich's ataxia after withdrawal from idebenone. *Acta Neurol Scand* 2019;**139**:533–539. <https://doi.org/10.1111/ane.13088>
1041. van den Hout HM, Hop VW, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003;**112**:332–340. <https://doi.org/10.1542/peds.112.2.332>
1042. Gillette PC, Nihill MR, Singer DB. Electrophysiological mechanism of the short PR interval in Pompe disease. *Am J Dis Child* 1974;**128**:622–6. <https://doi.org/10.1001/rchpedi.1974.02110300032005>
1043. Gollob MH, Green MS, Tang AS, Gollob T, Karibe A, Ali Hassan A-S, et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2001;**344**:1823–1831. <https://doi.org/10.1056/NEJM200106143442403>
1044. Sternick EB, Oliva A, Magalhaes LP, Gerken LM, Hong K, Santana O, et al. Familial pseudo-Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;**17**:724–732. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00485.x>
1045. Arad M, Benson DW, Perez-Atayde AR, McKenna VJ, Sparks EA, Kanter RJ, et al. Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2002;**109**:357–362. <https://doi.org/10.1172/JCI0214571>
1046. Porto AG, Brun F, Severini GM, Losurdo P, Fabris E, Taylor MRG, et al. Clinical spectrum of PRKAG2 syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;**9**:e003121. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003121>
1047. Lopez-Sainz A, Dominguez F, Lopes LR, Ochoa JP, Barriales-Villa R, Climent V, et al. Clinical features and natural history of PRKAG2 variant cardiac glycogenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:186–197. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.029>
1048. Maron BJ, Roberts WC, Arad M, Haas TS, Spirito P, Wright GB, et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA* 2009;**301**:1253–1259. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.371>
1049. Lotan D, Salazar-Mendiguchia J, Mogensen J, Rathore F, Anastakis A, Kaski J, et al. Clinical profile of cardiac involvement in Danon disease: a multicenter European registry. *Circ Genom Precis Med* 2020;**13**:e003117. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003117>
1050. Stevens-Lapsley JE, Kramer LR, Balter JE, Jirakovic J, Boucek D, Taylor M. Functional performance and muscle strength phenotypes in men and women with Danon disease. *Muscle Nerve* 2010;**42**:908–914. <https://doi.org/10.1002/mus.21811>
1051. D'Souza RS, Levandowski C, Slavov D, Graw SL, Allen LA, Adler E, et al. Danon disease: clinical features, evaluation, and management. *Circ Heart Fail* 2014;**7**:843–849. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001105>

1052. Nishino I, Fu J, Tanji K, Yamada T, Shimojo S, Koori T, et al. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature* 2000;**406**:906–910. <https://doi.org/10.1038/35022604>
1053. Sternick EB, Oliva A, Gerken LM, Magalhaes L, Scarpelli R, Correia FS, et al. Clinical, electrocardiographic, and electrophysiologic characteristics of patients with a fasciculo-ventricular pathway: the role of PRKAG2 mutation. *Heart Rhythm* 2011;**8**:58–64. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.09.081>
1054. Murphy RT, Mogensen J, McGarry K, Bahl A, Evans A, Osman E, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.053>
1055. Hahn SH, Kronn D, Leslie ND, Pena LDM, Tanpaiboon P, Gambello MJ, et al. Efficacy, safety profile, and immunogenicity of alglucosidase alfa produced at the 4,000-liter scale in US children and adolescents with Pompe disease: ADVANCE, a phase IV, open-label, prospective study. *Genet Med* 2018;**20**:1284–1294. <https://doi.org/10.1038/gim.2018.2>
1056. Nicolino M, Byrne B, Vwaith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med* 2009;**11**:210–219. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31819d0996>
1057. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;**36**:2585–2594. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv338>
1058. Damy T, Costes B, Hagege AA, Donal E, Eichler J-C, Slama M, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J* 2016;**37**:1826–1834. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv583>
1059. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, Khaliq OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;**38**:2879–2887. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx350>
1060. Asif T, Gomez J, Singh V, Douky R, Nedeltcheva A, Malhotra S. Comparison of planar with tomographic pyrophosphate scintigraphy for transthyretin cardiac amyloidosis: perils and pitfalls. *J Nucl Cardiol* 2021;**28**:104–111. <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02328-5>
1061. Maestro-Benedicto A, Vela P, de Frutos F, Mora N, Pomares A, Gonzalez-Vioque E, et al. Frequency of hereditary transthyretin amyloidosis among elderly patients with transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:2367–2373. <https://doi.org/10.1002/ehf.2658>
1062. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 2009;**120**:1203–1212. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334>
1063. Lopez-Sainz A, Hernandez-Hernandez A, Gonzalez-Lopez E, Dominguez F, Restrepo-Cordoba MA, Cobo-Marcos M, et al. Clinical profile and outcome of cardiac amyloidosis in a Spanish referral center. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021;**74**:149–158. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.12.020>
1064. Bianchi G, Zhang Y, Comenzo RL. AL amyloidosis: current chemotherapy and immunotherapy. *JACC CardioOncol* 2021;**3**:467–487. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.003>
1065. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J* 2012;**164**:222–228. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.015>
1066. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:1014–1020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.033>
1067. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018;**39**:2799–2806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx589>
1068. Cheng RK, Levy WC, Vasbinder A, Teruya S, De Los Santos J, Leedy D, et al. Disease and NYHA functional class are independent predictors of mortality in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *JACC CardioOncol* 2020;**2**:414–424. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>
1069. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012;**30**:989–995. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5724>
1070. Lillenes B, Ruberg FL, Mussielli R, Doros G, Sanchowala V. Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis. *Blood* 2019;**133**:215–223. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-858951>
1071. Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, Maurer MS, Grogan M, Cheng RK. ATTR amyloidosis: current and emerging management strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol* 2021;**3**:488–505. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.006>
1072. Aimo A, Vergaro G, Castiglione V, Rapezzi C, Emdin M. Safety and tolerability of neurohormonal antagonism in cardiac amyloidosis. *Eur J Intern Med* 2020;**80**:66–72. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.015>
1073. Mitrani LR, De Los Santos J, Driggin E, Kogan R, Helmke S, Goldsmith J, et al. Anticoagulation with warfarin compared to novel oral anticoagulants for atrial fibrillation in adults with transthyretin cardiac amyloidosis: comparison of thrombo-embolic events and major bleeding. *Amyloid* 2021;**28**:30–34. <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1810010>
1074. Rehorn MR, Loungani RS, Black-Maier E, Coniglio AC, Karra R, Pokorney SD, et al. Cardiac implantable electronic devices: a window into the evolution of conduction disease in cardiac amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;**6**:1144–1154. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.04.020>
1075. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, Milandri A, Gagliardi C, Bartolomei I, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev* 2015;**20**:117–124. <https://doi.org/10.1007/s10741-015-9480-0>
1076. Higgins AY, Annareddy AR, Wang Y, Minges KE, Lampert R, Rosenfeld LE, et al. Survival following implantable cardioverter-defibrillator implantation in patients with amyloid cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e016038. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016038>
1077. Kim EJ, Holmes BB, Huang S, Lugo R, Al Aboud A, Goodman S, et al. Outcomes in patients with cardiac amyloidosis and implantable cardioverter-defibrillator. *Europace* 2020;**22**:1216–1223. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab094>
1078. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;**379**:1007–1016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>
- 1078a. Garcia-Pavia P, Aus dem Siepen F, Donal E, Lairez O, van der Meer P, Kristen AV, et al. Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. *N Engl J Med* 2023. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303765>. Online ahead of print.
1079. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;**286**:1218–1227. <https://doi.org/10.1001/jama.286.10.1218>
1080. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA, et al. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004;**36**:533–553. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000115224.88514.3A>
1081. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Walking, lipids, and lipoproteins: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med* 2004;**38**:651–661. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2003.12.012>
1082. Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet* 1953;**262**:1053–1057. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(53\)90665-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(53)90665-5)
1083. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA* 2002;**288**:1994–2000. <https://doi.org/10.1001/jama.288.16.1994>
1084. Clausen JSR, Marott JL, Holtermann A, Gyntelberg F, Jensen MT. Midlife cardiorespiratory fitness and the long-term risk of mortality: 46 years of follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:987–995. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.045>
1085. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ* 2016;**354**:i3857. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3857>
1086. Kim K, Choi S, Hwang SE, Son JS, Lee J-K, Oh J, et al. Changes in exercise frequency and cardiovascular outcomes in older adults. *Eur Heart J* 2020;**41**:1490–1499. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz768>
1087. Lee IM. Physical activity and cancer prevention-data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc* 2003;**35**:1823–1827. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000093620.27893.23>
1088. Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Engl J Med* 1984;**311**:874–877. <https://doi.org/10.1056/NEJM198410043111402>
1089. Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *N Engl J Med* 1993;**329**:1677–1683. <https://doi.org/10.1056/NEJM199311203292301>
1090. Marjion E, Taffet M, Celermajer DS, Dumas F, Perier M-C, Mustafic H, et al.

- Sports-related sudden death in the general population. *Circulation* 2011;**124**: 672-681. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.008979>
1091. Kim JH, Malhotra R, Chiampas G, d'Hemecourt P, Troyanos C, Cianca J, et al. Cardiac arrest during long-distance running races. *N Engl J Med* 2012;**366**:130-140. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106468>
 1092. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Letter by Maron et al. regarding article, „Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHARe)“ . *Circulation* 2019;**139**: 1557-1558. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038189>
 1093. Peterson DF, Siebert DM, Kucera KL, Thomas LC, Maleszewski JJ, Lopez-Anderson M, et al. Etiology of sudden cardiac arrest and death in US competitive athletes: a 2-year prospective surveillance study. *Clin J Sport Med* 2020;**30**:305-314. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000598>
 1094. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998;**339**:364-369. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808063390602>
 1095. Holst AG, Winkel BG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, et al. Incidence and etiology of sports-related sudden cardiac death in Denmark-implications for preparticipation screening. *Heart Rhythm* 2010;**7**:1365-1371. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.05.021>
 1096. Maron BJ, Isner JM, McKenna WJ. 26th Bethesda conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. Task Force 3: hypertrophic cardiomyopathy, myocarditis and other myopericardial diseases and mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1994;**24**:880-885. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90844-3](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90844-3)
 1097. Maron BJ, Zipes DP. Introduction: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities—general considerations. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1318-1321. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.006>
 1098. Maron BJ, Harris KM, Thompson PD, Eichner ER, Steinberg MH. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 14: Sickle Cell Trait: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:2444-2446. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.046>
 1099. Reineck E, Rolston B, Bragg-Gresham JL, Salberg L, Baty L, Kumar S, et al. Physical activity and other health behaviors in adults with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2013;**111**:1034-1039. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.12.018>
 1100. Sweeting J, Ingles J, Timperio A, Patterson J, Ball K, Semsarian C. Physical activity in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence of inactivity and perceived barriers. *Open Heart* 2016;**3**:e000484. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000484>
 1101. Olivetto I, Maron BJ, Tomberli B, Appelbaum E, Salton C, Haas TS, et al. Obesity and its association to phenotype and clinical course in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:449-457. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.062>
 1102. Fumagalli C, Maurizi N, Day SM, Ashley EA, Michels M, Colan SD, et al. Association of obesity with adverse long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2020;**5**:65-72. <https://doi.org/10.1001/jamacardiol.2019.4268>
 1103. Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi325>
 1104. Sorajja P, Allison T, Hayes C, Nishimura RA, Lam CS, Ommen SR. Prognostic utility of metabolic exercise testing in minimally symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012;**109**:1494-1498. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.01.363>
 1105. Desai MY, Bhonsale A, Patel P, Naji P, Smedira NG, Thamilarasan M, et al. Exercise echocardiography in asymptomatic HCM: exercise capacity, and not LV outflow tract gradient predicts long-term outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;**7**:26-36. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.08.010>
 1106. Konhilas JP, Watson PA, Maass A, Boucek DM, Horn T, Stauffer BL, et al. Exercise can prevent and reverse the severity of hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 2006;**98**:540-548. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000205766.97556.00>
 1107. Pelliccia A, Borrazzo C, Caselli S, Lemme E, Musumeci MB, Maestrini V, et al. Neither athletic training nor detraining affects LV hypertrophy in adult, low-risk patients with HCM. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;**15**:170-171. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.08.012>
 1108. Klempfner R, Kamerman T, Schwammenthal E, Nahshon A, Hay I, Goldenberg I, et al. Efficacy of exercise training in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of a structured exercise training program in a cardiac rehabilitation center. *Eur J Prev Cardiol* 2015;**22**:13-19. <https://doi.org/10.1177/2047487313501277>
 1109. Kwon S, Lee H-J, Han K-D, Kim DH, Lee S-P, Hwang I-C, et al. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality in 7666 adults with hypertrophic cardiomyopathy (HCM): more physical activity is better. *Br J Sports Med* 2021;**55**: 1034-1040. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-101987>
 1110. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif J-C, et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation* 2011;**123**:13-22. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.938282>
 1111. Saberniak J, Hasselberg NE, Borgquist R, Platonov PG, Sarvari SI, Smith H-J, et al. Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members. *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:1337-1344. <https://doi.org/10.1002/ehf.181>
 1112. Ruwald AC, Marcus F, Estes NA, Link M, McNitt S, Polonsky B, et al. Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2015;**36**:1735-1743. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv110>
 1113. Lampert R, Olshansky B, Heidbuchel H, Lawless C, Saarel E, Ackerman M, et al. Safety of sports for athletes with implantable cardioverter-defibrillators: long-term results of a prospective multinational registry. *Circulation* 2017;**135**:2310-2312. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027828>
 1114. Lie OH, Rootwelt-Norberg C, Deigaard LA, Leren IS, Stokke MK, Edvardsen T, et al. Prediction of life-threatening ventricular arrhythmia in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy: a primary prevention cohort study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:1377-1386. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.05.017>
 1115. Costa S, Koch K, Gasperetti A, Akdis D, Brunnhorst C, Fu G, et al. Changes in exercise capacity and ventricular function in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: the impact of sports restriction during follow-up. *J Clin Med* 2022;**11**:1150. <https://doi.org/10.3390/jcm11051150>
 1116. Savant AC, Te Riele AS, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, Tandri H, et al. Safety of American Heart Association-recommended minimum exercise for desmosomal mutation carriers. *Heart Rhythm* 2016;**13**:199-207. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.08.035>
 1117. Lie OH, Deigaard LA, Saberniak J, Rootwelt C, Stokke MK, Edvardsen T, et al. Harmful effects of exercise intensity and exercise duration in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;**4**:744-753. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.01.010>
 1118. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Back M, Borjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021;**42**:17-96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>
 1119. Cruz FM, Sanz-Rosa D, Roche-Molina M, Garcia-Prieto J, Garcia-Ruiz JM, Pizarro G, et al. Exercise triggers ARVC phenotype in mice expressing a disease-causing mutated version of human plakophilin-2. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1438-1450. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.045>
 1120. Maron BJ, Haas TS, Murphy CJ, Ahluwalia A, Rutten-Ramos S. Incidence and causes of sudden death in U.S. college athletes. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:1636-1643. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.041>
 1121. Malhotra A, Dhutia H, Finocchiaro G, Gati S, Beasley I, Clift P, et al. Outcomes of cardiac screening in adolescent soccer players. *N Engl J Med* 2018;**379**:524-534. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714719>
 1122. Harmon KG, Drezner JA, Maleszewski JJ, Lopez-Anderson M, Owens D, Prutkin JM, et al. Pathogenesis of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;**7**:198-204. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.001376>
 1123. Skjolsvik ET, Hasselberg NE, Deigaard LA, Lie OH, Andersen K, Holm T, et al. Exercise is associated with impaired left ventricular systolic function in patients with lamin A/C genotype. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e012937. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012937>
 1124. Deigaard LA, Haland TF, Lie OH, Ribe M, Bjune T, Leren IS, et al. Vigorous exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2018;**250**:157-163. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.015>
 1125. Pelliccia A, Caselli S, Pelliccia M, Musumeci MB, Lemme E, Di Paolo FM, et al. Clinical outcomes in adult athletes with hypertrophic cardiomyopathy: a 7-year follow-up study. *Br J Sports Med* 2020;**54**:1008-1012. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-100890>
 1126. Saarel EV, Law I, Berul CI, Ackerman MJ, Kanter RJ, Sanatani S, et al. Safety of sports for young patients with implantable cardioverter-defibrillators: long-term results of the multinational ICD sports registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;**11**: e006305. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.118.006305>
 1127. Siu SC, Sermer M, Colman JM, Maleszewski JJ, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart

- disease. *Circulation* 2001;**104**:515-521. <https://doi.org/10.1161/hc3001.093437>
1128. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI, Thilén U, Webb GD, Niwa K, et al. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;**34**:657-665. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs270>
 1129. Linde C, Bongioanni MG, Birgersdotter-Green U, Curtis AB, Deisenhofer I, Furokawa T, et al. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2018;**20**:1565-1565a. <https://doi.org/10.1093/europace/euy067>
 1130. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;**39**:3165-3241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
 1131. Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Maggioni AP, Laroche C, et al. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardio-myopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM. *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:1131-1141. <https://doi.org/10.1002/ehf.780>
 1132. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;**366**:2257-2266. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1111840>
 1133. D'Souza R, Ostro J, Shah PS, Silversides CK, Malinowski A, Murphy KE, et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2017;**38**:1509-1516. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx032>
 1134. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;**160**:191-196. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.2.191>
 1135. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;**36**:2793-2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>
 1136. Miyoshi T, Kamiya CA, Katsuragi S, Ueda H, Kobayashi Y, Horiuchi C, et al. Safety and efficacy of implantable cardioverter-defibrillator during pregnancy and after delivery. *Circ J* 2013;**77**:1166-1170. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-1275>
 1137. Krul SP, van der Smagt JJ, van den Berg MP, Sollie KM, Pieper PG, van Spaendonck-Zwarts KY. Systematic review of pregnancy in women with inherited cardiomyopathies. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:584-594. <https://doi.org/10.1093/eurhf/hfr040>
 1138. Castrini AI, Lie OH, Leren IS, Estensen ME, Stokke MK, Klæboe LG, et al. Number of pregnancies and subsequent phenotype in a cross-sectional cohort of women with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;**20**:192-198. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ey061>
 1139. Platonov PG, Castrini AI, Svensson A, Christiansen MK, Gilljam T, Bundgaard H, et al. Pregnancies, ventricular arrhythmias, and substrate progression in women with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the Nordic ARVC Registry. *Europace* 2020;**22**:1873-1879. <https://doi.org/10.1093/europace/evaa136>
 1140. Gandjbakhch E, Varlet E, Duthoit G, Fressart V, Charron P, Himbert C, et al. Pregnancy and newborn outcomes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Int J Cardiol* 2018;**258**:172-178. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.067>
 1141. Wu L, Liang E, Fan S, Zheng L, Hu F, Liu S, et al. Effect of pregnancy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2020;**125**:613-617. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.11.008>
 1142. Castrini AI, Skjolsvik E, Estensen ME, Almaas VM, Skulstad H, Lyseggen E, et al. Pregnancy and progression of cardiomyopathy in women with LMNA genotype-positive. *J Am Heart Assoc* 2022;**11**:e024960. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024960>
 1143. Grewal J, Siu SC, Ross HJ, Mason J, Balint OH, Sermer M, et al. Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;**55**:45-52. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.036>
 1144. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 2010;**121**:1465-1473. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901496>
 1145. Hilfiker-Kleiner D, Haghighi A, Berliner D, Vogel-Claussen J, Schwab J, Franke A, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomised study. *Eur Heart J* 2017;**38**:2671-2679. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx355>
 1146. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Goland S, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:207-221. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.014>
 1147. Bauersachs J, König T, van der Meer P, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, Mbakwem A, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:827-843. <https://doi.org/10.1002/ehf.1493>
 1148. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 2002;**105**:1257-1267. <https://doi.org/10.1161/circ.105.10.1257>
 1149. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;**35**:2383-2431. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282>
 1150. Sahoo RK, Dash SK, Raut PS, Badole UR, Upasani CB. Perioperative anesthetic management of patients with hypertrophic cardiomyopathy for noncardiac surgery: a case series. *Ann Card Anaesth* 2010;**13**:253-256. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.69049>
 1151. Dhillon A, Khanna A, Randhawa MS, Cywinski J, Saager L, Thamilarasam M, et al. Perioperative outcomes of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing non-cardiac surgery. *Heart* 2016;**102**:1627-1632. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309442>
 1152. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:715-731. <https://doi.org/10.1002/ehf.1494>
 1153. Coats CJ, Gallagher MJ, Foley M, O'Mahony C, Critoph C, Gimeno J, 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs070>
 1154. D'Amato R, Tomberli B, Castelli G, Spoladore R, Girolami F, Fornaro A, et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in outpatients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2013;**112**:1190-1196. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.06.018>
 1155. van der Meulen M, den Boer S, du Marchie Sarvaas GJ, Blom N, Ten Harkel ADJ, Breur H, et al. Predicting outcome in children with dilated cardiomyopathy: the use of re-peated measurements of risk factors for outcome. *ESC Heart Fail* 2021;**8**:1472-1481. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13233>
 1156. Cheng H, Lu M, Hou C, Chen X, Wang J, Yin G, et al. Relation between N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac remodeling and function assessed by cardio-vascular magnetic resonance imaging in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2015;**115**:341-347. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.10.040>
 1157. Chivulescu M, Lie OH, Popescu BA, Skulstad H, Edvardsen T, Jurcut RO, et al. High penetrance and similar disease progression in probands and in family members with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2020;**41**:1401-1410. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz570>
 1158. Norrish G, Forshaw N, Woo C, Avanis MC, Field E, Cervi E, et al. Outcomes following general anaesthesia in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Dis Child* 2019;**104**:471-475. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315366>
 1159. Kazmers A, Cerqueira MD, Zierler RE. Perioperative and late outcome in patients with left ventricular ejection fraction of 35% or less who require major vascular surgery. *J Vasc Surg* 1988;**8**:307-315. [https://doi.org/10.1016/0741-5214\(88\)90283-2](https://doi.org/10.1016/0741-5214(88)90283-2)
 1160. Healy KO, Waksmonski CA, Altman RK, Stetson PD, Reyentovich A, Maurer MS. Perioperative outcome and long-term mortality for heart failure patients undergoing intermediate- and high-risk noncardiac surgery: impact of left ventricular ejection fraction. *Congest Heart Fail* 2010;**16**:45-49. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2009.00130.x>
 1161. Barbara DW, Hyder JA, Behrend TL, Abel MD, Schaff HV, Mauerer WJ. Safety of noncardiac surgery in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy at a tertiary care center. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;**30**:659-664. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.08.017>
 1162. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of

- diabetic pa-tients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1365–1372. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.069>
1163. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA*. 2013;310:66–74. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.7588>
 1164. Rodseth RN, Biccand BM, Le Manach Y, Sessler DI, Lurati Buse GA, Thabane L, et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:170–180. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.1630>
 1165. Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, Heels-Ansell D, Chan MT, Alonso-Coello P, et al. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1599–1606. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.06.028>
 1166. Ahmad F, McNally EM, Ackerman MJ, Baty LC, Day SM, Kullo IJ, et al. Establishment of specialized clinical cardiovascular genetics programs: recognizing the need and meeting standards: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2019;12:e000054. <https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000054>
 1167. Burton H, Alberg C, Stewart A. Heart to Heart: Inherited Cardiovascular Conditions Services. Cambridge, UK: PHG Foundation, 2009.
 1168. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm* 2011;8:1160–1166. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.03.038>
 1169. Kamimura D, Cain LR, Mentz RJ, White WB, Blaha MJ, DeFilippis AP, et al. Cigarette smoking and incident heart failure: insights from the Jackson Heart Study. *Circulation* 2018;137:2572–2582. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031912>
 1170. Gottdiener JS, Buzkova P, Kahn PA, DeFilippi C, Shah S, Barasch E, et al. Relation of cigarette smoking and heart failure in adults ≥ 65 years of age (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2022;168:90–98. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.12.021>
 1171. Park J, Lee H-J, Kim SK, Yi J-E, Shin DG, Lee JM, et al. Smoking aggravates ventricular arrhythmic events in non-ischemic dilated cardiomyopathy associated with a late gadolinium enhancement in cardiac MRI. *Sci Rep* 2018;8:15609. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34145-9>
 1172. Smith D, Toff WW, Joy M, Dowdall N, Johnston R, Clark L, et al. Fitness to fly for passengers with cardiovascular disease. *Heart* 2010;96(Suppl 2):ii1–ii16. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.203091>
 1173. Fumagalli C, Olivetto I. The importance of sex differences in patients with hypertrophic cardiomyopathy – tailoring management and future perspectives. *Am J Med Sci* 2020;360:433–434. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.07.004>
 1174. Terauchi Y, Kubo T, Baba Y, Hirota T, Tanioka K, Yamasaki N, et al. Gender differences in the clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations. *J Cardiol* 2015;65:423–428. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2014.07.010>
 1175. Sabater-Molina M, Saura D, Garcia-Molina Saez E, Gonzalez-Carrillo J, Polo L, Perez-Sanchez I, et al. A novel founder mutation in MYBPC3: phenotypic comparison with the most prevalent MYBPC3 mutation in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017;70:105–114. <https://doi.org/10.1016/j.recsp.2016.06.025>
 1176. Adalsteinsdottir B, Burke M, Maron BJ, Danielsen R, Lopez B, Diez J, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in myosin-binding protein C (MYBPC3) Icelandic founder mutation carriers. *Open Heart* 2020;7:e001220. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001220>
 1177. Lakdawala NK, Olivetto I, Day SM, Han L, Ashley EA, Michels M, et al. Associations between female sex, sarcomere variants, and clinical outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med* 2021;14:e003062. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003062>
 1178. Lorenzini M, Anastasiou Z, O'Leary Mahony C, Guttman OP, Gimeno JR, Monserrat L, et al. Mortality among referral patients with hypertrophic cardiomyopathy vs the general European population. *JAMA Cardiol* 2020;5:73–80. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4534>
 1179. Batzner A, Aicha D, Pfeiffer B, Neugebauer A, Seggewiss H. Sex-related differences in symptomatic patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy – time for a new definition? *Int J Cardiol* 2021;328:117–121. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.12.039>
 1180. Sreenivasan J, Khan MS, Kaul R, Bandyopadhyay D, Hooda U, Aronow WS, et al. Sex differences in the outcomes of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:930–932. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.10.002>
 1181. Meghji Z, Nguyen A, Fatima B, Geske JB, Nishimura RA, Ommen SR, et al. Survival differences in women and men after septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2019;4:237–245. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0084>
 1182. Butters A, Lakdawala NK, Ingles J. Sex differences in hypertrophic cardiomyopathy: interaction with genetics and environment. *Curr Heart Fail Rep* 2021;18:264–273. <https://doi.org/10.1007/s11897-021-00526-x>
 1183. Rowin EJ, Maron MS, Wells S, Patel PP, Koethe BC, Maron BJ. Impact of sex on clinical course and survival in the contemporary treatment era for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012041. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012041>
 1184. D'Amario D, Camilli M, Migliaro S, Canonico F, Galli M, Arcudi A, et al. Sex-related differences in dilated cardiomyopathy with a focus on cardiac dysfunction in oncology. *Curr Cardiol Rep* 2020;22:102. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01377-z>
 1185. Vissing CR, Rasmussen TB, Dybro AM, Olesen MS, Pedersen LN, Jensen M, et al. Dilated cardiomyopathy caused by truncating titin variants: long-term outcomes, arrhythmias, response to treatment and sex differences. *J Med Genet* 2021;58:832–841. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-107178>
 1186. Dominguez F, Cuenca S, Bilinska Z, Toro R, Villard E, Barriales-Villa R, et al. Dilated cardiomyopathy due to BLC2-associated athanogene 3 (BAG3) mutations. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2471–2481. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2181>
 1187. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151–2158. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033088>
 1188. Halliday BP, Gulati A, Ali A, Newsome S, Lota A, Tayal U, et al. Sex- and age-based differences in the natural history and outcome of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1392–1400. <https://doi.org/10.1002/ehf.1216>
 1189. Herman DS, Lam L, Taylor MR, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2012;366:619–628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110186>
 1190. Calkins H, Corrado D, Marcus F. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2017;136:2068–2082. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030792>
 1191. Choudhary N, Tompkins C, Polonsky B, McNitt S, Calkins H, Mark Estes NA, et al. Clinical presentation and outcomes by sex in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: findings from the North American ARVC registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:555–562. <https://doi.org/10.1111/jce.12947>
 1192. Akdis D, Saguner AM, Shah K, Wei C, Medeiros-Domingo A, von Eckardstein A, et al. Sex hormones affect outcome in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: from a stem cell derived cardiomyocyte-based model to clinical biomarkers of disease outcome. *Eur Heart J* 2017;38:1498–1508. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx011>
 1193. Kimura Y, Noda T, Otsuka Y, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, et al. Potentially lethal ventricular arrhythmias and heart failure in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: what are the differences between men and women? *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:546–555. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.02.019>
 1194. Hoortje ET, Te Rijdt WP, James CA, Pilichou K, Basso C, Judge DP, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy: pathology, genetics, and concepts in pathogenesis. *Cardiovasc Res* 2017;113:1521–1531. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx150>
 1195. Rootwelt-Norberg C, Lie OH, Chivulescu M, Castrini AI, Sarvari SI, Lyseggen E, et al. Sex differences in disease progression and arrhythmic risk in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Europace* 2021;23:1084–1091. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab077>
 1196. Lopes LR, Losi MA, Sheikh N, Laroche C, Charron P, Gimeno J, et al. Association between common cardiovascular risk factors and clinical phenotype in patients with hypertrophic cardiomyopathy from the European Society of Cardiology (ESC) EurObservational Research Programme (EORP) Cardiomyopathy/Myocarditis registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;9:42–53. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcac006>
 1197. Wasserrum Y, Barriales-Villa R, Fernandez-Fernandez X, Adler Y, Lotan D, Peled Y, et al. The impact of diabetes mellitus on the clinical phenotype of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2019;40:1671–1677. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy625>
 1198. Limongelli G, Monda E, D'Aponte A, Caiazza M, Rubino M, Esposito A, et al. Combined effect of Mediterranean diet and aerobic exercise on weight loss and clinical status in obese symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Fail Clin* 2021;17:303–313. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.01.003>
 1199. Asatryan B, Asimaki A, Landstrom AP, Khanji MY, Odening KE, Cooper LT, et al.

- Inflammation and immune response in arrhythmogenic cardiomyopathy: state-of-the-art review. *Circulation* 2021;**144**:1646–1655. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055890>
1200. Guan W-J, Liang W-H, Zhao Y, Liang H-R, Chen Z-S, Li Y-M, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020;**55**:2000547. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
1201. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;**382**:1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
1202. Capacity-Covid Collaborative Consortium, Leoss Study Group. Clinical presentation, disease course, and outcome of COVID-19 in hospitalized patients with and without pre-existing cardiac disease: a cohort study across 18 countries. *Eur Heart J* 2022;**43**:1104–1120. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab656>
1203. Omid F, Hajikhani B, Kazemi SN, Tajbakhsh A, Riazi S, Mirsaeidi M, et al. COVID-19 and cardiomyopathy: a systematic review. *Front Cardiovasc Med* 2021;**8**:695206. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.695206>
1204. Gimeno JR, Olivotto I, Rodriguez AI, Ho CY, Fernandez A, Quiroga A, et al. Impact of SARS-Cov-2 infection in patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of an international multicentre registry. *ESC Heart Fail* 2022;**9**:2189–2198. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13964>

Превод: д-р Максим Хазан

Предпечат: Експерт Ком ЕООД

ЕКСПЕРТ.КОМ
The next level