

Comparison of Roles between Alcohol Ablation and Surgical Myectomy in Hypertrophic Cardiomyopathy

Nico Kusuma,¹ Raymond Pranata,² Rachel Vania,² Bambang Budi Siswanto³

¹Faculty of Medicine
Universitas Katolik
Atmajaya, Jakarta.

²Faculty of Medicine
Universitas Pelita
Harapan, Tangerang.

³ Faculty of Medicine
Universitas Indonesia,
Rumah Sakit Pusat
Jantung Nasional
Harapan Kita, Jakarta.

Hypertrophic cardiomyopathy is a genetic myocardial disease that may extend to left ventricular outflow tract obstruction. Alcohol septal ablation (ASA) is preferred for its non-surgical, agreed as the safest way for advanced aged, or those with high risk for surgical procedure or comorbidities. On the other hand, surgical myectomy (SM) remains as gold standard, established to be the most consistent to achieve optimal hemodynamic and spare longevity, regardless selective use. This article reviews the advantages and disadvantages between SM and ASA ablation from its outcome, mortality, pre- and post-procedural, and patient's profile selection.

(Indonesian J Cardiol. 2017;38:99-108)

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, alcohol septal ablation, surgical myectomy

Peran Ablasi Alkohol Dibandingkan dengan Miektomi Pembedahan pada Kardiomiopati Hipertrofik

Nico Kusuma¹, Raymond Pranata², Rachel Vania², Bambang Budi Siswanto³

Kardiomiopati hipertrofik adalah penyakit miokardial genetik yang dapat menyebabkan gangguan sumbatan jalan keluar ventrikel kiri. *Alcohol septal ablation* (ASA) lebih disukai karena non-operatif, dinilai sebagai jalur teraman untuk pasien lanjut usia, atau pada pasien dengan risiko tinggi untuk menempuh operasi atau dengan komorbiditas. Terapi invasif masih memegang peranan sebagai standar baku yaitu pembedahan miektomi septal (SM), yang dinilai paling konsisten dalam mencapai hemodinamik optimal dan kelangsungan hidup lebih tinggi. Artikel ini akan membandingkan keuntungan dan kerugian miektomi septal dan *alcohol septal ablation* dilihat dari hasil, mortalitas, *pre-* dan *post-*prosedural, serta profil pemilihan pasien.

(Indonesian J Cardiol. 2017;38:99-108)

Kata kunci: kardiomiopati hipertrofik, *alcohol septal ablation*, miektomi septal

Pendahuluan

Kardiomiopati hipertrofik didefinisikan sebagai ventrikel kiri yang menebal tanpa dilatasi atau tanpa kelainan jantung atau sistemik lainnya (stenosis aorta, hipertensi, dan “jantung atlet”) yang disebabkan oleh mutasi pada gen yang mencetak protein dari sarkomer jantung, menurun secara autosomal dominan, dan merupakan penyakit kardiovaskular genetik yang paling sering dialami.^{1,2} Kardiomiopati hipertrofik merupakan penyebab tersering dari kematian mendadak pada atlet usia muda. Prevalensi fenotip kardiomiopati hipertrofik berkisar sekitar 0,2%.^{1,3,4} Penyakit ini juga sering disebut sebagai stenosis subaorta hipertrofik idiopatik, kardiomiopati

hipertrofik obstruktif, dan stenosis muskular subaorta, namun sepertiga dari jumlah penderita memiliki bentuk nonobstruktif sehingga istilah tersebut mulai ditinggalkan dan kondisi ini disebut kardiomiopati hipertrofik dengan atau tanpa obstruksi *outflow*. Penyekat kanal beta adrenergik atau penyekat kanal kalsium dan terkadang ditambahkan dengan diuretik dapat mengurangi gejala serta pemasangan *implantable cardioverter defibrillator* (ICD) digunakan untuk mencegah kematian mendadak karena aritmia.^{1,4} Pada pasien dengan indikasi tersebut diperlukan tindakan bedah miektomi atau *alcohol septal ablation* (ASA).^{1,4} Namun terdapat kontroversi terkait kedua tindakan tersebut. Sementara itu, pasien yang telah mendapatkan penjelasan secara lengkap cenderung memilih tindakan ASA.^{5,6}

Alamat Korespondensi

dr. Nico Kusuma, Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Atmajaya. Email: nico.kusuma@hotmail.com

Diagnosis Kardiomiopati Hipertrofik

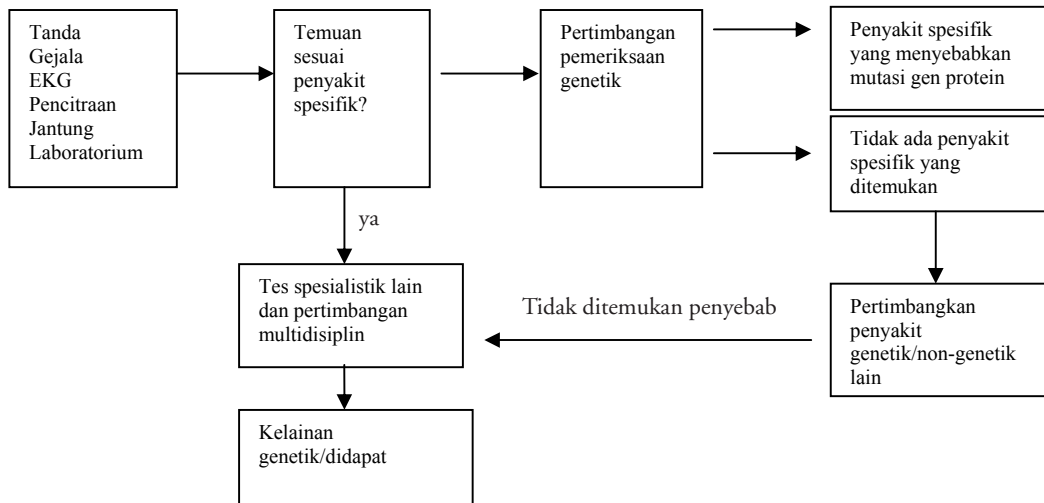
Kardiomiopati didefinisikan sebagai kelainan struktur

dan fungsi dari miokardium ventrikel tanpa adanya penyakit arteri koroner atau kondisi pengisian yang abnormal. Secara garis besar, grup kelainan ini dibagi menjadi penyebab primer (ketika jantung merupakan satu-satunya organ yang terkena) dan penyebab sekunder (ketika kardiomiopati merupakan manifestasi dari kelainan sistemik).⁷

Diagnosis kardiomiopati hipertrofi bergantung

Prognosis

Sebanyak 1-2% pasien dewasa dengan kardiomiopati hipertrofik akan mengalami kematian yang sebagian besar disebabkan *sudden cardiac death*, gagal jantung, dan tromboemboli. Kejadian aritmia yang paling sering muncul dan fatal adalah fibrilasi ventrikel spontan, blok AV, dan *pulseless electrical activity*.^{11,12,13,14,15,16}



Gambar 1. Alur diagnosis kardiomiopati hipertrofik. Diambil dan diterjemahkan seperlunya dari 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. (https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/publications/HCMESC%20HCM-Web%20addenda.pdf)

pada deteksi peningkatan ketebalan dinding ventrikel kiri dengan modalitas *imaging*. Namun pada penyakit ini ditemukan juga fibrosis miokardium, kelainan fungsi mikrosirkulasi koroner, dan kelainan elektrokardiografi.

Gejala

Hampir seluruh pasien dengan kardiomiopati hipertrofik tidak mengeluhkan gejala apa pun. Meskipun demikian, beberapa pasien dapat merasakan gejala yang sering kali muncul beberapa tahun setelah keadaan hipertrofi ventrikel kiri ditemukan pada EKG atau ekokardiografi. Pada bayi, gejala dan tanda dapat berupa takipneu, nafsu makan buruk, keringat berlebihan, dan gagal tumbuh. Anak yang lebih besar, remaja, dan dewasa akan mengeluhkan cepat lelah, sesak napas, nyeri dada, palpitasi, dan sinkop.^{8,9,10}

Terapi Farmakologis

Pada konsensus, pasien dengan obstruksi saluran keluar ventrikel kiri simptomatik diterapi dengan obat golongan *beta-blocker* non-vasodilating pada dosis maksimum. Beberapa studi retrospektif menunjukkan bahwa pemberian propranolol peroral dapat meringankan gejala obstruksi saluran keluar ventrikel kiri.^{17,18,19}

Bila pemberian *beta-blocker* sendiri tidak efektif, dapat ditambahkan disopyramide dengan dosis titrasi maksimum (400-600mg/hari).^{20,21}

Verapamil (pada dosis awal 40 mg sebanyak tiga kali sehari sampai maksimum 480 mg/hari) dapat digunakan ketika *beta-blocker* merupakan kontraindikasi atau tidak efektif, namun monitor ketat harus dilakukan pada obstruksi berat (≥ 100 mmHg) atau peningkatan tekanan sistol arteri pulmonal karena dapat mencetuskan edema pulmonal. *Loop* diuretik atau diuretik tiazid dapat digunakan untuk meringankan gejala sesak yang

disebabkan obstruksi saluran keluar ventrikel kiri, namun keadaan hipovolemia harus dihindari.²²

Terapi Invasif

Terapi farmakologis masih diberikan secara empiris untuk meningkatkan kapasitas fungsional, meringankan gejala, dan mencegah pemburukan penyakit. Pada pasien simptomatik dengan obstruksi saluran keluar ventrikel kiri, tujuan terapi adalah untuk mengurangi gejala dengan obat-obatan, pembedahan, ablasi alkohol, atau pemasangan *pacemaker*.

Obstruksi saluran keluar ventrikel kiri *didefinisikan* sebagai gradien *outflow tract* ventrikel kiri ≥ 30 mmHg, namun ambang untuk dilakukan tindakan invasif biasanya pada gradien ≥ 50 mmHg, dengan gejala sedang sampai berat (NYHA kelas III-IV) dan/atau kejadian sinkop yang rekuren walaupun dengan terapi farmakologi yang maksimal.²³

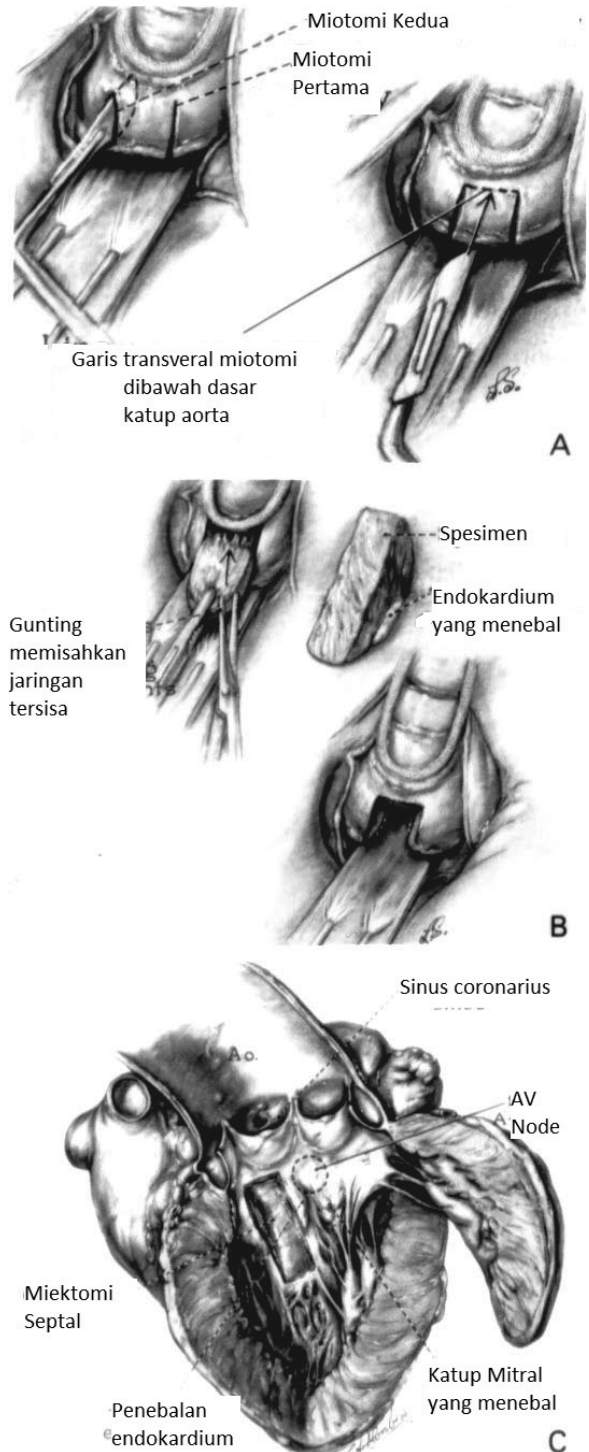
Miektomi

Tindakan pembedahan yang dilakukan untuk menangani obstruksi saluran keluar ventrikel kiri adalah miektomi septum ventrikel (prosedur Morrow). Tindakan ini berupa operasi jantung terbuka yang dilakukan untuk perbaikan gejala pada pasien simptomatik berat meskipun sudah dilakukan terapi farmakologis maksimal.²⁴

Teknik ini dianggap revolusioner dan sangat efisien saat pertama kali diperkenalkan di tahun 1960-an pada pusat kesehatan di Amerika Utara dan Eropa. Teknik Morrow menurunkan tingkat obstruksi dengan cara mereseksi sebagian kecil massa otot (dua sampai lima gram) dari septum ventrikel proksimal, sehingga melebarkan jalur keluar dan meningkatkan tekanan sistolik sehingga berdampak langsung pada penurunan gradien.^{25,26}

Keuntungan jangka panjang didapatkan pada 70-80% pasien setelah dilakukan prosedur ini. Faktor preoperatif yang berperan pada *outcome* yang baik adalah usia pasien <50 tahun, ukuran atrium kiri <46 mm, tidak adanya atrial fibrilasi, dan jenis kelamin laki-laki.^{27,28,29,30,31,32}

Komplikasi operasi yang paling sering terjadi di antaranya adalah blok AV, defek septum ventrikel, dan regurgitasi aorta.³³ Operasi lanjutan untuk perbaikan katup mitral dibutuhkan pada 11-20% pasien yang menjalani miektomi dengan angka mortalitas pasien yang



Gambar 2. Pembedahan miektomi. Diambil dan diterjemahkan seperlunya dari <http://circ.ahajournals.org/content/116/2/207>.

Tabel 1. Keuntungan dan kerugian pembedahan miektomi. Diambil dan diterjemahkan seperlunya dari Circulation AHA Journal (<http://circ.ahajournals.org/content/130/18/1617>).

Keuntungan	Kerugian
Gejala hilang dan memperbaiki kualitas hidup dalam jangka waktu panjang	Pembedahan jantung terbuka, membutuhkan torakotomi/ <i>cardiopulmonary bypass</i> , lima hari rawat-inap, dan periode penyembuhan beberapa minggu
Perbaikan gradien keluaran dalam waktu singkat dan operasi ulang jarang dibutuhkan	Membutuhkan ahli bedah jantung berpengalaman dengan miektomi
Kelainan lain muncul dalam jangka waktu yang lama sehingga meningkatkan angka harapan hidup	
Visualisasi langsung pada anatomi jantung	
Identifikasi apparatus mitral menjadi lebih mudah	
Mempermudah perbaikan lesi jantung	
Jarang membutuhkan alat terapi pasca-operasi permanen	
Tidak ada jaringan parut pasca-operasi	
Bisa dilakukan pada anak-anak dan remaja; efikasi lebih baik pada pasien <65 tahun	

menjalani miektomi dengan intervensi mitral sebesar 3-4%.^{33,34}

Ablasi Alkohol

Teknik ASA diperkenalkan hampir dua dekade yang lalu dan telah berhasil menurunkan gejala, menurunkan atau menghilangkan obstruksi ventrikel kiri, dan meningkatkan fungsi diastolik ventrikel kiri.^{35,36} Pada studi multinasional dan di berbagai pusat kesehatan di Eropa, didapati bahwa 93% pasien menunjukkan perbaikan gejala. Terjadi juga perbaikan gejala sesak sebesar 85% pada pasien dengan kelas fungsional NYHA ≥ 1 . ASA juga

efektif pada pasien dengan ketebalan septum mencapai ≥ 30 mm.³⁶

Pada pusat kesehatan yang sudah maju, injeksi alkohol secara selektif pada arteri perforator septum untuk membuat jaringan parut lokal pada septum memberikan hasil yang sama dengan pembedahan terbuka dengan dampak penurunan gradien, perbaikan gejala, dan kapasitas aktivitas yang meningkat.

Adanya berbagai variasi pada arteri yang memperdarahi septum membuat ekokardiografi miokardium dengan kontras menjadi suatu hal penting yang perlu dilakukan sebelum injeksi alkohol. Oleh karena itu, tindakan ASA harus ditinggalkan apabila kontras tidak dapat menilai basal septum.

Tabel 2. Keuntungan dan kerugian ablasi septal alkohol. Diambil dan diterjemahkan seperlunya dari Circulation AHA Journal (<http://circ.ahajournals.org/content/130/18/1617>).

Keuntungan	Kerugian
Teknik perkutan	Mortalitas intraprocedural hampir tidak ada
Waktu rawat inap yang singkat dan penyembuhan cepat	Dapat menghasilkan infark transmural yang berpotensi besar dengan fokus aritmogenik yang bisa menyebabkan kematian mendadak, mungkin membutuhkan pemasangan ICD profilaksis
Tidak membutuhkan ahli bedah jantung berpengalaman	Prosedur terbatas karena distribusi anatomi yang tidak fleksibel dari arteri perforator septal, tidak mudah untuk mengidentifikasi jalur anatomi keluaran ventrikel kiri pada beberapa pasien
Mungkin menjadi terapi yang lebih tepat bagi pasien lansia dan dengan penyakit penyerta	Tidak jarang menyebabkan blokade jantung sehingga membutuhkan pemasangan alat pacu jantung permanen
Bukti efikasi lebih baik pada pasien lansia >65 tahun	Perbaikan gradien tidak secara langsung, membutuhkan waktu beberapa minggu
	Tidak efektif pada pasien dengan gradien penebalan septal tinggi atau ekstrem
	Tidak dilakukan pada anak-anak dan remaja

Miektomi vs. ASA

Teknik pembedahan miektomi telah dianggap sebagai standar baku untuk terapi obstruksi saluran keluar ventrikel kiri dengan gejala yang berat dan refrakter. Hasil yang baik berupa keadaan hemodinamik yang baik dan perbaikan klinis dicapai pada *follow-up* jangka panjang. Namun, operasi miektomi membutuhkan ahli bedah yang berpengalaman, yang mungkin tidak terdapat di setiap pusat kesehatan. Sebagai tambahan, pasien usia lanjut dan dengan faktor komorbid mungkin meningkatkan faktor risiko untuk menjalani pembedahan terbuka.³⁷

Berdasarkan prinsipnya, indikasi untuk melakukan miektomi dan ASA adalah sama, yaitu obstruksi ventrikel kiri dengan perbedaan gradien saat istirahat atau dengan tes beban aktivitas (≥ 50 mmHg) yang menyebabkan gejala gagal jantung yang progresif dan keterbatasan fungsional yang berdampak pada penurunan kualitas hidup (pada dewasa NYHA III-IV) pada pasien yang gagal pada terapi farmakologis.^{37,38} Pemilihan terapi harus didasarkan pada penilaian sistemik dari katup mitral dan anatomi septum yang menghalangi jalur keluar ventrikel kiri yang dilakukan oleh tim multidisiplin.

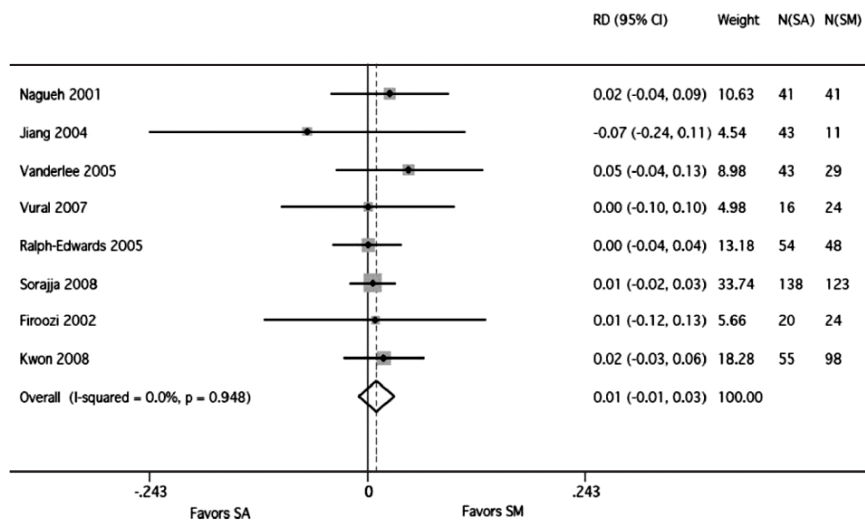
Tindakan ASA mungkin lebih tidak efektif pada hipertrofi berat (≥ 30 mm), namun belum ada data sistematis yang cukup untuk menentukannya. Risiko defek ventrikuloseptal lebih tinggi pada pasien dengan hipertrofi

ringan (≤ 16 mm)—baik pada tindakan ASA ataupun pada tindakan miektomi. Tindakan ASA dikaitkan dengan kejadian blok AV yang lebih tinggi, kebutuhan implantasi alat pacu jantung permanen yang lebih besar, dan gradien residual saluran keluar ventrikel kiri yang lebih besar.^{39,40,41} Risiko tertinggi blok AV pada pasien pasca-miektomi atau ASA ada pada kelompok pasien dengan penyakit gangguan konduksi sebelumnya, dan pada pasien yang sudah disarankan untuk menggunakan *pacemaker* permanen profilaksis sebelum intervensi.⁴²

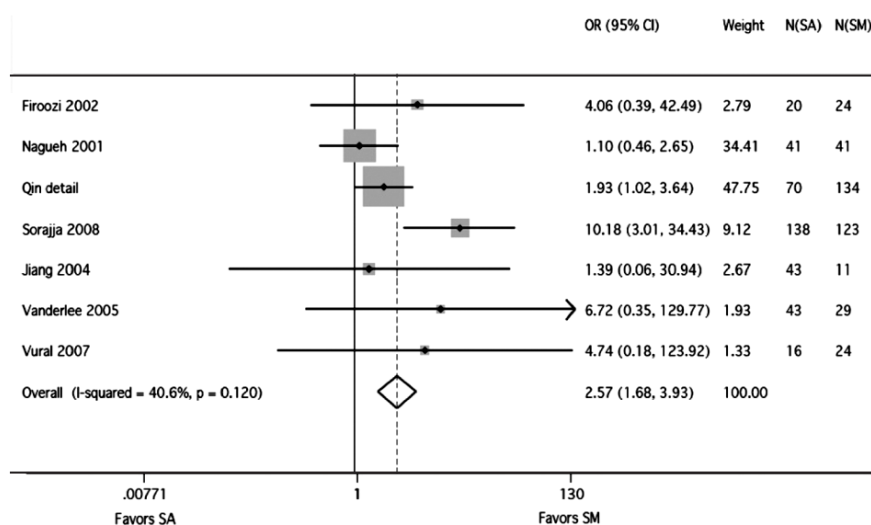
Tindakan ASA pada grup anak-anak, remaja, dan dewasa muda masih menjadi kontroversi karena belum ada data jangka panjang mengenai efek dari jaringan parut miokardium pada kelompok umur ini.⁴³

Studi metanalisis yang dilakukan oleh Agrawal et al. (2010) mendapatkan hasil bahwa angka kejadian mortalitas tidak jauh berbeda pada pasien yang menjalani ASA dan miektomi. Perbedaan risiko mortalitas pada kedua grup ini tidak signifikan (IK 95%, $p=0,35$).

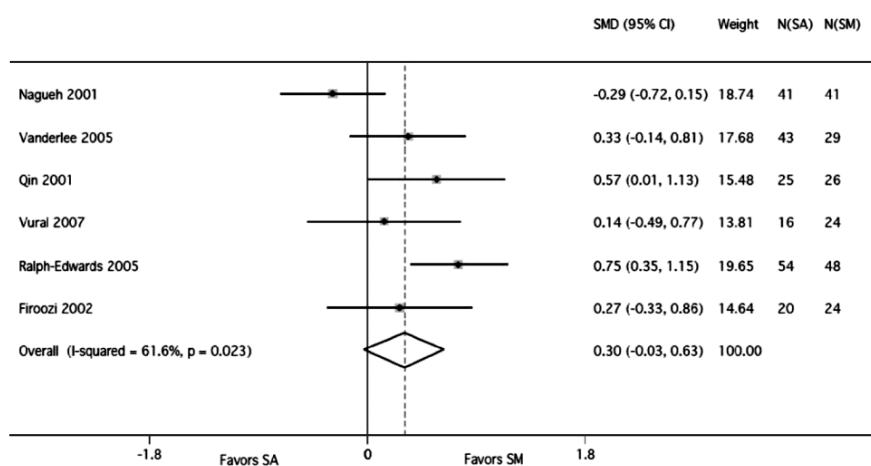
Grup pasien yang menjalani tindakan ASA ternyata mengalami tindakan pemasangan *permanent pacemaker* lebih tinggi daripada pasien yang menjalani tindakan miektomi (OR: 2,6, IK 95%). *Right Bundle Branch Block* (RBBB) lebih sering ditemukan pada pasien-pasca ablasi ketimbang miektomi, sedangkan untuk kejadian *Left Bundle Branch Block* (LBBB) masih menjadi kontroversi karena dua studi menyatakan kejadian LBBB lebih tinggi pada pasien pasca-miektomi, sedangkan studi oleh Vural



Gambar 3. Short-term mortality. Risk difference (RD) dihitung antara grup ablasi septal (SA) dan miomektomi septal (SM). CI= confidence interval. Diambil dan diterjemahkan seperlunya dari: "ASA vs MM for HOCM" (<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp016>).



Gambar 4. Post-intervention pacemaker implantation. Odds ratio (OR) dihitung antara grup SA dan SM. Diambil dan diterjemahkan seperlunya dari "ASA vs MM for HOCM" (<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp016>).



Gambar 5. Post-procedure mean NYHA functional class. Standardized mean difference (SMD) dihitung antara grup SA dan SM. Diambil dan diterjemahkan seperlunya dari "ASA vs MM for HOCM" (<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp016>).

et al. menyatakan kejadian LBBB lebih tinggi pada pasien pasca-tindakan ASA.^{44,45,46}

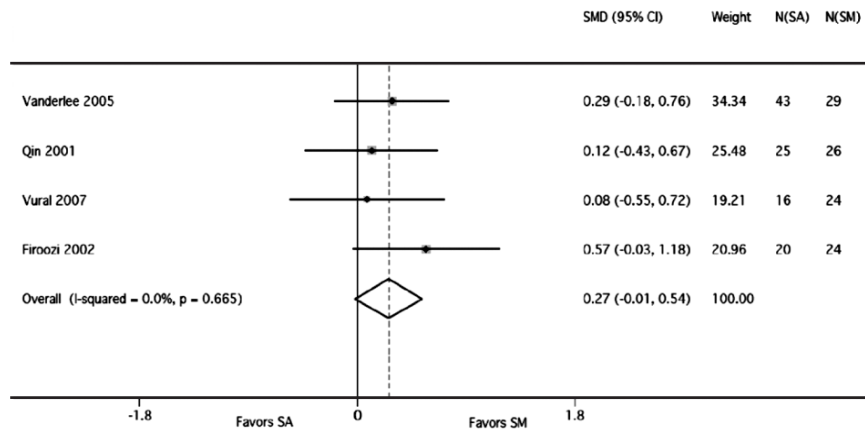
Studi metaanalisis mengenai perbandingan kelas fungsional NYHA pada pasien pasca-prosedur miektomi atau ASA tidak mendapatkan perbedaan yang signifikan (IK 95%: -0,03-0,63). Tidak terdapat pula perbedaan yang signifikan antara kelas fungsional NYHA sebelum dan sesudah tindakan (IK 95%: -0,54-0,01).

Perbandingan LVOTG antara kedua grup dibatasi oleh heterogenitas yang signifikan (I²:60,7%; p=0,02).

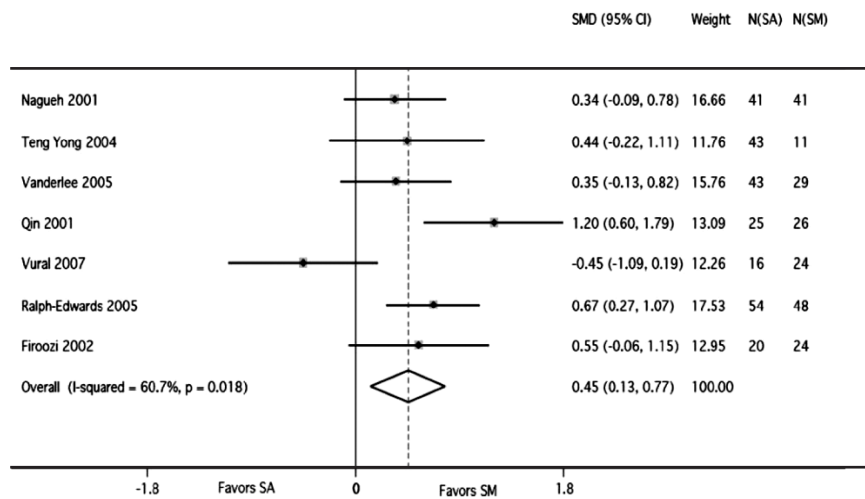
Dari perbandingan terbatas tersebut tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara LVOTG sebelum dan sesudah tindakan.

Kesimpulan

Kontroversi dan perdebatan mengenai manakah yang terbaik antara teknik miektomi septal atau *alcohol septal ablation* (ASA) masih terus berlanjut. Sampai saat ini



Gambar 6. Post-procedure NYHA functional class reduction dibandingkan dengan pre-procedure NYHA functional class. Diambil dan diterjemahkan seperlunya dari "ASA vs MM for HOCM" (<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp016>).



Gambar 7. Post-procedure left ventricular outflow tract. Diambil dan diterjemahkan seperlunya dari "ASA vs MM for HOCM" (<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp016>).

miektomi septal masih merupakan baku emas dari penatalaksanaan invasif pada pasien dengan kardiomiopati hipertrofik. Teknik ASA ditemukan pada tahun 1994 dan menjadi alternatif yang baik sebagai tindakan minimal invasif yang telah ditunjukkan sebagai pilihan mayoritas pasien yang telah mendapatkan informasi sejelas-jelasnya tentang pilihan pengobatan. Selain itu, teknik ASA juga menjadi pilihan utama pada pasien yang tidak dapat menjalani pembedahan karena risiko yang tinggi. Dari studi meta-analisis ditemukan bahwa *outcome* dalam hal

mortalitas dan status fungsional dari kedua tindakan tidak jauh berbeda, meskipun gangguan konduksi jantung meningkat pada populasi yang dilakukan ASA. ASA sendiri memiliki kelebihan dalam menangani pasien yang lebih tua dan dengan komorbid meskipun risiko kematian mendadak dan takiaritmia ventrikel lebih tinggi daripada pembedahan. Dengan demikian, rekomendasi saat ini lebih mendukung SM sebagai tindakan baku emas pada pasien dengan indikasi invasif. Pada akhirnya, SM dan ASA merupakan dua pilihan yang dapat mencapai satu tujuan,

dengan risiko dan pertimbangan yang berbeda, serta harus disesuaikan dengan profil klinis dan pilihan pasien.

Daftar Singkatan

ASA: *alcohol septal ablation*

SM: miektomi septal

ICD: *implantable cardioverter defibrillator*

RBBB: *right bundle branch block*

LBBB: *left bundle branch block*

Daftar Pustaka

1. Maron BJ, Olivetto I. Hypertrophic cardiomyopathy. In: Mann DL, Bonow RO, Zipes DP, et al. Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 10th edition. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 1574-88.
2. Seidman CE, Seidman JG: Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: A personal history. *Circ Res*. 2011;108:743.
3. Maron BJ, Maron MS: Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013;381:242.
4. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:e212.
5. Michael A. Fifer. Most Fully Informed Patients Choose Septal Ablation Over Septal Myectomy. *Circulation*. 2007;116:207-16.
6. Barry J. Maron and Rick A. Nishimura. Surgical Septal Myectomy Versus Alcohol Septal Ablation. *Circulation*. 2014;130:1617-24
7. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. January 2008;29(2):270-6.
8. Gilligan DM, Nihoyannopoulos P, Fletcher A, et al. Symptoms of hypertrophic cardiomyopathy, with special emphasis on syncope and postprandial exacerbation of symptoms. *Clin Cardiol*. 1996;19:371-8.
9. Feiner E, Arabadjian M, Winson G, et al. Post-prandial upright exercise echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2487-8.
10. Paz R, Jortner R, Tunick PA, et al. The effect of the ingestion of ethanol on obstruction of the left ventricular outflow tract in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1996;335:938-41.
11. Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, Shah J, et al.. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2006;92:785-91.
12. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, et al. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1596-1601.
13. Nicod P, Polikar R, Peterson KL. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death. *N Engl J Med*. 1988;318:1255-7.
14. Stafford WJ, Trohman RG, Bilsker M, et al. Cardiac arrest in an adolescent with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:701-4.
15. Krikler DM, Davies MJ, Rowland E, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: associated accessory atrioventricular pathways. *Br Heart J*. 1980;43:245-51.
16. Joseph S, Balcon R, McDonald L. Syncope in hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to asystole. *Br Heart J*. 1972;34:974-6.
17. Adelman AG, Shah PM, Gramiak R, Wigle ED. Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J*. 1970;32:804-11.
18. Stenson RE, Flamm MD Jr., Harrison DC, Hancock EW. Hypertrophic subaortic stenosis. Clinical and hemodynamic effects of long-term propranolol therapy. *Am J Cardiol*. 1973;31:763-73.
19. Flamm MD, Harrison DC, Hancock EW. Muscular subaortic stenosis. Prevention of outflow obstruction with propranolol. *Circulation*. 1968;38:846-58.
20. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1251-8.
21. Sherrid MV, Shetty A, Winson G, et al. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with beta-blockade or verapamil. *Circ Heart Fail*. 2013;6:694-702.
22. Epstein SE, Rosing DR. Verapamil: Its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1981;64:437-41.
23. Menon SC, Ackerman MJ, Ommen SR, et al. Impact of septal myectomy on left atrial volume and left ventricular diastolic filling patterns: An echocardiographic study of young patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:684-8.
24. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, et al. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation*. 1975;52:88-102.
25. Sherrid MV, Chaudhry FA, Swistel DG. Obstructive hypertrophic cardiomyopathy: echocardiography, pathophysiology

- and the continuing evolution of surgery for obstruction. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:620–32.
26. Spirito P, Maron BJ, Rosing DR. Morphologic determinants of hemodynamic status following ventricular septal myotomy-myectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1984;70:984–95.
 27. 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;80:157–64.
 28. Heric B, Lytle BW, Miller DP, et al. Surgical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:195–206.
 29. 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.
 30. Schonbeck MH, Brunner-La Rocca HP, Vogt PR, et al. Long-term follow-up in hypertrophic obstructive cardiomyopathy after septal myectomy. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:1207–14.
 31. Schulte HD, Borisov K, Gams E, et al. Management of symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: long-term results after surgical therapy. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;47:213–8.
 32. Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:470–6.
 33. Smedira NG, Lytle BW, Lever HM, et al. Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:127–33.
 34. Schoendube FA, Klues HG, Reith S, et al. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular mitral apparatus. *Circulation.* 1995;92:II122–7.
 35. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. F/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2011;124:e783–831.
 36. Fifer MA, Sigwart U. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Alcohol septal ablation. *Eur Heart J.* 2012;32:1059–64.
 37. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet.* 2013;381:242–55.
 38. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines Committee to Develop an Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1687–713.
 39. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, et al. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:823–34.
 40. Alam M, Dokainish H, Lakkis NM. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy alcohol septal ablation vs. myectomy: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2009;30:1080–7.
 41. Zeng Z, Wang F, Dou X, et al. Comparison of percutaneous transluminal septal myocardial ablation versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a meta analysis. *Int J Cardiol.* 2006;112:80–4.
 42. Faber L, Welge D, Fassbender D, et al. Percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Managing the risk of procedure-related AV conduction disturbances. *Int J Cardiol.* 2007;119:163–7.
 43. Altarabsheh SE, Dearani JA, Burkhart HM, et al. Outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children and young adults. *Ann Thorac Surg.* 2013;95:663–9.
 44. Vural AH, Tiryakioglu O, Türk T, et al. Treatment modalities in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: surgical myectomy versus percutaneous septal ablation. *Heart Surg Forum.* 2007;10:493–7.
 45. Jiang TY, Wu XS, Lu Q, et al. Transcoronary ablation of septal hypertrophy compared with surgery in the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Chin Med J (Engl).* 2004;117:296–8.
 46. Qin JX, Shiota T, Lever HM, et al. Conduction system abnormalities in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy following septal reduction interventions. *Am J Cardiol.* 2004;93:171–5.
 47. Khouzam RN, Naidu SS. Current status and future perspectives on alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16:478.
 48. Knyshov G, Lazoryshynets V, Rudenko K, et al. Is surgery the gold standard in the treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16:5–9. doi: 10.1093/icvts/ivs352
 49. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, et al. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;823–34. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.047