

# HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİLİ HASTALARDA EGZERSİZ EKOKARDİYOGRAFI VE NT-PROBNP DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## EVALUATION OF EXERCISE ECHOCARDIOGRAPHY AND NT-PROBNP LEVELS IN PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Erol GÜRİSOY, Onur BAYDAR

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Hipertrofik kardiyomiopati (HKM) hastalarda anormal sol ventrikül diyastolik fonksiyonu ve NT-proBNP seviyeleri gösterilmiştir, ancak egzersiz hemodinamiği hakkında bilgi eksikliği vardır. Bu prospektif çalışmada, HKM hastalarında diyastolik fonksiyonun prognostik değerini ve NT-proBNP düzeylerinin egzersize yanıtını incelemeyi amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Nonobstrüktif HKM tanısı almış 20 hasta (yaş:  $52,6 \pm 11,3$  yıl;  $n=12$  (%60) erkek) ve 11 gönüllüye (yaş:  $46,4 \pm 13,0$  yıl;  $n=8$  (%72,7) erkek) bisiklet ergometrisi ile egzersiz (25 -W, 2 dakika) testi yapıldı. Mitral akım (E/A oranı), septal mitral akım hızları (E/E' oranı) ve NT-proBNP seviyeleri istirahatte ve submaksimal egzersizde ölçüldü. Ayrıca hastalar dört yıl boyunca takip edildi.

**BULGULAR:** HKM hastalarında istirahatte daha yüksek E/E' oranı ve NT-proBNP seviyeleri tespit edildi (E/E'oran:  $15,36 \pm 4,90$  vs  $7,97 \pm 1,44$ ;  $p < 0,001$ , NT-proBNP:  $348,25 \pm 215,71$  pg/ml vs  $37,27 \pm 11,93$  pg/ml;  $p < 0,001$ ). Egzersiz ile kontrollerde anlamlı bir yükselme olmadı, ancak HKM'li hastalarda E/E' oranı ve NT-proBNP seviyeleri anlamlı olarak arttı (E/E' oranı:  $23,83 \pm 10,85$  vs  $8,01 \pm 2,22$   $p < 0,001$ , NT-proBNP:  $591,25 \pm 276,28$  pg/ml vs  $40,0 \pm 12,03$  pg/ml;  $p < 0,001$ ). Ayrıca dört yıllık takipte hiçbir hastada ölüm gözlenmedi.

**SONUÇ:** Nonobstrüktif HKM hastalarında diyastolik disfonksiyon, yüksek dolum basınçları ve NT-proBNP seviyeleri gözlemlendi ve bu anormalliklerin maksimum egzersiz sırasında kötüleştiği saptandı. Fakat bu bulgularımız mortaliteyi öngörmedi.

**ANAHTAR KELİMELER:** Hipertrofik kardiyomiopati, Stres ekokardiyografi, Beyin natriüretik peptid

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Abnormal left ventricular diastolic function, and NT-proBNP levels have been demonstrated in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM), but there is lack of information about exercise hemodynamics. In this prospective study, we aimed to examine the prognostic value of diastolic function, and NT-proBNP levels response to exercise in HCM patients.

**MATERIAL AND METHODS:** Twenty patients (age:  $52.6 \pm 11.3$  years;  $n=12$  (60%) men) with diagnosis of nonobstructive HCM and 11 volunteers (age:  $46.4 \pm 13.0$  years;  $n=8$  (72.7%) men) serving as controls performed incremental cycle ergometry (25 -W, 2 minutes). Mitral inflow (E/A ratio), septal mitral annulus velocities (E/E' ratio), and NT-proBNP levels were measured at rest and at submaximal exercise. Furthermore, patients were followed for four years.

**RESULTS:** Higher E/E' ratio and NT-proBNP levels were detected at rest in HCM patients (E/E'ratio :  $15.36 \pm 4.90$  vs  $7.97 \pm 1,44$ ;  $p < 0.001$ , NT-proBNP:  $348,25 \pm 215.71$  pg/ml vs  $37.27 \pm 11.93$  pg/ml;  $p < 0.001$ ). With exercise there was no significant elevation in controls, however E/E' ratio and, NT-proBNP levels increased significantly in patients with HCM ( E/E' ratio:  $23.83 \pm 10.85$  vs  $8.01 \pm 2.22$ ;  $p < 0.001$ , NT-proBNP:  $591.25 \pm 276.28$  pg/ml vs  $40.0 \pm 12.03$  pg/ml;  $p < 0.001$  ). Also, four-year follow-up, none of the patients had died.

**CONCLUSIONS:** Nonobstructive HCM patients have diastolic dysfunction, elevated filling pressures and NT-proBNP levels and these abnormalities worsen during maximal exercise. but our findings did not predict mortality.

**KEYWORDS:** Hypertrophic cardiomyopathy, Stress echocardiography, Brain natriuretic peptide

**Geliş Tarihi / Received:** 21.10.2022

**Kabul Tarihi / Accepted:** 22.11.2022

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Uzm. Dr. Erol GÜRİSOY

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı

**E-mail:** drerolgursoy@gmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0002-9661-7878, 0000-0003-1555-0489

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Gülhane Askeri Tıp Akademisi Etik Kurulu (50687469-1491-2132-13/1648.4-2293).

## GİRİŞ

Sol ventrikül (LV) hipertrofisi, interstisyel fibrozis ve dezorganize miyokard ile karakterize hipertrofik kardiyomiyopati (HKM), genetik olarak heterojen bir hastalıktır ve sarkomerik protein mutasyonları ile ilişkilidir (1). Bu hastalarda sol ventrikül sistolik ejeksiyon fraksiyonu normal veya normalin üstündedir, ancak tüm bu yapısal anormallikler diyastolik disfonksiyon ile farklılaşmış sol ventrikül mekaniğine neden olur (2). Bu hastalardaki klinik semptomlar tipik olarak egzersize bağlıdır. Egzersiz veya katekolamin stimülasyonu ile diyastolik dolum periyodunun azalması ayrıca kalbin diyastolik dolumunda ciddi anormalliklere, göğüs ağrısına ve pulmoner venöz basınçta artışa neden olarak dispneye yol açacaktır (3, 4). Bu nedenle egzersiz değerlendirmesi gerekli görünmektedir (5 - 7). Önceki çalışmalarda, istirahat ve egzersizde HKM hastalarda anormal LV diyastolik fonksiyonu, dolum basınçları ve yüksek NT-proBNP seviyeleri gösterilmiştir (3, 4, 8, 9), ancak egzersiz hemodinamiğinin prognostik değeri hakkında yetersiz bilgi vardır. Bu prospektif çalışmada, hipertrofik nonobstrüktif kardiyomiyopatili hastalarda diyastolik fonksiyon, dolum basınçları ve egzersize NT-proBNP yanıtının prognostik değerini incelemeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Örnekleme

Tek bir merkezde (Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye) prospektif olarak HKM tanısı alan ardışık yirmi hasta alındı. Ekokardiyografik olarak, LV hipertrofisine neden olabilecek başka bir kardiyak veya sistemik hastalığın yokluğunda tüm hastalarda en az 15 mm maksimum septal kalınlık HKM olarak tanımlandı. Tüm hastalar sinüs ritmindeydi ve LV ejeksiyon fraksiyonu >%50 idi. Ekokardiyografide apikal hipertrofi, sürekli dalga (CW) Doppler incelemesinde (10) sol ventrikül çıkış yolunda maksimal anlık gradyan >30 mmHg veya önemli kapak hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar, kardiyovasküler hastalık kanıtı olmayan (11) benzer cinsiyet ve yaş dağılımı sağlıklı gönüllü ile karşılaştırıldı. HKM hastalarının prognozunu araştırmak için HKM hastalarını ve kontrolleri dört yıl boyunca takip ettik. Tüm gruplar 3 ila 6 ay arayla muayene edildi.

### Ekokardiyografik Veri Toplama

Görüntüler, 3.5 MHz dönüştürücülü bir Vivid E9 ekokardiyografi (GE Healthcare, Horten, Norveç) kullanılarak elde edildi. Tarama ekokardiyografisi sırtüstü pozisyonda yapıldı. Uygun deneklerde istirahat ve egzersiz ekokardiyografisi, sol lateral eğim ile yarı sırtüstü pozisyonda ekokardiyografi için özel bir egzersiz masasında yapıldı. İki boyutlu sinelooplar, parasternal kısa eksen görüntülerde (bazal ve apikal seviyeler) ve 4 ve 2 odalı görüntülerde kaydedildi. Tüm ölçümler için, kör çevrimdışı analiz için 3 ardışık kardiyak döngü dijital olarak saklandı.

### Ekokardiyografik Analiz

LV'nin M-Modu ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği tavsiyelerine göre elde edildi (11). LV diyastol sonu çapı, sistol sonu çapı, diyastol sonu arka duvar kalınlığı ve septum kalınlığı ölçüldü. LV kitlesi hesaplandı ve boy için indekslendi (2). LV ejeksiyon fraksiyonu çift düzlemlerle Simpson yöntemiyle hesaplandı. Dört boşluk apikal görünümde doku Doppler kullanılarak mitral ve triküspit akımlar ölçüldü. Mitral kapak erken ve geç zirve kan akım hızları (E/A) oranı hesaplandı ve tahmini pulmoner arter basıncı (PAB) ve sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) gradyanı CW Doppler ile değerlendirildi. Anüler seviyede TDI tepe sistolik (Sa) ve diyastolik hızlar (Ea ve Aa), septal, lateral, inferior ve anterior-daki apikal görünümünden elde edildi (11).

### Egzersiz Protokolü

Beta bloker alan hastalar, testten en az 48 saat önce ilacı bıraktılar. Denekler yarı yatar durumda bir e-Bike EL 240 V ergometreye (GE Medical Systems Information Technologies GmbH, Freiburg, Almanya) yerleştirildi ve dinlenme verileri toplandı. 25 W'da 2 dakikalık ısınma süresinden sonra, kalp hızı yanıtına bağlı olarak 25 W'lık artışlarla 2 dakikalık aralıklarla iş yükü artırıldı. Hedef kalp hızının %80'i elde edildiğinde veriler kaydedildi.

### NT-proBNP Analizi

NT-proBNP tayini için kan örnekleri, dinlenme ve maksimum egzersiz sırasında sırasında toplanmıştır. NT-proBNP tetkiki için buz içinde tutulan kuru tüpe alınan numune buzdolabında 10 dakika boyunca 3.000 rpm'de santrifüjlendi. Serum, elektrokemilüminesans immünoanaliz kullanılarak NT-proBNP tayini için ayrıldı.

## Etik Kurul

Mevcut çalışma Gülhane Askeri Tıp Akademisi Etik Kurulundan onam alınarak yapılmıştır. (50687469-1491-2132-13/1648.4-2293 nolu karar). Ayrıca çalışma Helsinki ilkeleri Bildirgesi'ne uygun olarak yapılmış olup çalışmaya katılan hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler, varyans analizi ile karşılaştırıldı ve HKM ve kontrol grupları arasındaki HRT değişkenlerindeki farklılıklar, çok değişkenli varyans analizi ile diğer klinik değişkenler için ayarlandı. Oranların karşılaştırılması ki-kare testi ile, korelasyon analizleri ise Pearson rank testi ile yapılmıştır. İki deneme için oneway Anova testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$ 'te varsayılmıştır. İstatistiksel analiz, SPSS for MS Windows, sürüm 22 kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. HKM hastalarının ve kontrol deneklerinin özellikleri **Tablo 1**'de sunulmuştur.

**Tablo 1:** HKM ve kontrol grubu özellikleri

Değişken	HKM Grubu	Kontrol Grubu
Yaş,y	52,65 $\pm$ 11,30	46,45 $\pm$ 13,04
Cinsiyet, K/E	12/8	8/3
Boy,cm	169,30 $\pm$ 7,60	168,27 $\pm$ 8,19
Kilo,kg	76,45 $\pm$ 8,32	78,09 $\pm$ 10,03

Yedi HKM hastası asemptomatikti (New York Kalp Derneği sınıf I) ve 13 hasta New York Kalp Derneği sınıf II idi. HKM hastalarında, kontrol deneklerinden daha büyük sol atriyal hacmi, daha küçük LV diyastol sonu ve sistol sonu çapları saptandı. Septal kalınlık, LV kitlesi ve ejeksiyon fraksiyonu HKM hastalarında daha fazlaydı. Ayrıca HKM hastalarında istirahat ve egzersizde daha yüksek sPAB ve LVOT gradyanı bulundu (**Tablo 2, 3**). Dört yıllık takip süresince HKM'li hastalarda ve kontrollerde herhangi bir ölüm tespit edilmedi. E/A oranı izovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ve istirahat deselerasyon zamanı (DT) açısından iki grup arasında anlamlı fark vardı (E/A oranı: 0,98 $\pm$  0,48 vs 1,29 $\pm$  0,15;  $p$ : 0,045, IVRT: 114, 35 $\pm$  7,42 ms vs 87,64 $\pm$  5,71 ms;  $p < 0,001$ , DT: 234,95  $\pm$  16,57 ms vs 168,45  $\pm$  16,50 ms;  $p < 0,001$ , HKM ve kontrol hastaların-

da grup, sırasıyla). HKM hastalarında istirahatte daha yüksek Mitral kapak erken zirve kan akım hızı ile erken diyastolik dalga hızı oranı (E/E') oranı ve NT-proBNP seviyeleri tespit edildi (E/E' oranı: 15,36 $\pm$ 4,90 vs 7,97 $\pm$ 1,44;  $p < 0,001$ , NT-proBNP: 348, 25 $\pm$ 215,71 pg/ml vs 37,27 $\pm$ 11,93 pg/ml;  $p < 0,001$ ). Egzersiz ile kontrollerde anlamlı bir yükselme olmadı, ancak HKM'li hastalarda E/E' oranı ve NT-proBNP seviyeleri anlamlı olarak arttı (E/E' oranı: 23,83 $\pm$ 10,85 vs 8,01 $\pm$ 2,22  $p < 0,001$ , NT-proBNP: 591,25 $\pm$ 276,28 pg/ml vs 40,0 $\pm$ 12,03 pg/ml;  $p < 0,001$ ). NT-proBNP ile istirahat ve maksimal egzersizde E/E' oranı arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r_1$  istirahat: 0,432;  $p$ : 0,015,  $r_2$  egzersizde: 0,531;  $p$ : 0,003). E/E' oranındaki artış oranı sol atriyal hacim (LAV), IVS kalınlığı ve DT ile ilişkili saptandı (LAV  $r$ : 0,370,  $p$ : 0,040; IVS  $r$ : 0,395,  $p$ : 0,028; DT  $r$ : 0,404;  $p$ : 0,024). NT-proBNP'deki artış oranı da LAV, DT, IVS, PW kalınlığı ve sol ventrikül kütle (LVM) ile korele idi (LAV  $r$ : 0,608,  $p < 0,001$ ; IVS  $r$ : 0,585,  $p$ : 0,001; PW  $r$ : 0,552,  $p$ : 0,001; DT  $r$ : 0,674,  $p < 0,001$ ; LVM  $r$ : 0,455,  $p$ : 0,010).

**Tablo 2:** Kontrol Deneklerinde ve Hipertrofik Kardiyomyopati Hastalarda Dinlenme Halinde Ekokardiyografik ve Doku Doppler Verileri

Değişken	HKM Grubu	Kontrol Grubu	p
LA hacim,ml	81,75 $\pm$ 29,86	40,36 $\pm$ 11,28	<0,001
LV diyastol sonu çapı, mm	4,38 $\pm$ 0,51	4,71 $\pm$ 0,45	0,080
LV sistol sonu çapı, mm	2,99 $\pm$ 0,63	3,02 $\pm$ 0,32	0,87
Septum duvar kalınlığı, mm	2,11 $\pm$ 0,34	0,88 $\pm$ 0,09	<0,001
LV arka duvar kalınlığı, mm	1,23 $\pm$ 0,16	0,86 $\pm$ 0,09	<0,001
RV diyastol sonu çapı, mm	2,25 $\pm$ 0,25	2,20 $\pm$ 0,19	0,53
LV ejeksiyon fraksiyonu, %	68 $\pm$ 5	61 $\pm$ 4	<0,001
LV kütle, gm	127,85 $\pm$ 15,75	103,45 $\pm$ 17,40	<0,001
Egzersiz süresi,dk	5,58 $\pm$ 1,92	8,64 $\pm$ 2,92	0,001
Exercise work load,w	92,50 $\pm$ 31,51	129,55 $\pm$ 40,02	0,008

LV: sol ventrikül, LA: sol atriyum, RV: sağ ventrikül

**Tablo 3:** Kontrol Deneklerinde ve Hipertrofik Kardiyomyopati Hastalarda Dinlenme ve Egzersiz Sırasında Ekokardiyografik Veriler

Değişken	HKM Grubu		Kontrol Grubu	
	Dinlenme	Egzersiz	Dinlenme	Egzersiz
Sistolik kan basıncı, mm Hg	125,5 $\pm$ 16,77	151,25 $\pm$ 14,58	119,55 $\pm$ 18,36	153,64 $\pm$ 06
Diyastolik kan basıncı, mm Hg	74,25 $\pm$ 8,15	78,75 $\pm$ 9,01 §	70,91 $\pm$ 9,43	75,45 $\pm$ 10,59 §
Nabız, atım/dk	70,20 $\pm$ 12,25	142,24 $\pm$ 9,60	70,45 $\pm$ 9,22	147,51 $\pm$ 11,08
LVOT gradient, mm Hg	13,6 $\pm$ 6,15*	24,3 $\pm$ 10,69**	5,91 $\pm$ 1,44	7,45 $\pm$ 1,80
sPAB, mm Hg	19,10 $\pm$ 5,72	23,25 $\pm$ 6,92	15,18 $\pm$ 5,17	17,45 $\pm$ 5,46*

sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, LVOT: Sol ventrikül çıkış yolu. Aynı durumdaki kontrol deneklerinden önemli ölçüde farklı (dinlenme ya da egzersiz): \* $P < 0,05$ , † $P < 0,01$ , ‡ $P < 0,001$ ; dinlenmeden önemli ölçüde farklı: § $P < 0,05$ , || $P < 0,001$ .

## TARTIŞMA

Egzersiz ekokardiyografisi sırasında egzersiz kapasitesinin ve LV diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesi, HKM'li hastaların risk sınıflandırmasında rol oynayabilir (5 - 7). Çünkü nefes

darlığı gibi klinik semptomlar tipik olarak egzersize bağlıdır. Obstrüktif HKM'de efor dispnesi dinamik obstrüksiyon ile ilişkilendirilmiştir (12). Obstrüktif olmayan HKM'de, yükselmiş LV diyastolik dolum basınçlarının, sınırlı atım hacim artışının ve dolayısıyla azalmış pik egzersiz kapasitesinin en önemli belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (3, 4). HKM'li hastalarda stres ekokardiyografinin diyastolik performans özelliklerinin prognostik değerini ve NT-proBNP yanıtını ele alan yayınlanmış yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarda olduğu gibi HKM hastalarında istirahatte E/E' oranı ve NT-proBNP düzeylerinin daha yüksek olduğu ile aynı sonuçları saptadık (8, 9). Egzersiz ile kontrol grubunda anlamlı bir yükselme olmadı. Ancak HKM'li hastalarda önemli ölçüde artmış E/E' oranı ve NT-proBNP seviyeleri saptandı. Ayrıca patofizyolojiye uygun olarak NT-proBNP ile istirahat ve submaksimal egzersizde E/E' oranı arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu bulgularla NT-proBNP ile E/E' oranı arasındaki ilişkinin egzersiz sırasında da devam ettiğini söyleyebiliriz.

Bildiğimiz gibi; LAV olarak değerlendirilen sol atriyal yeniden şekillenme, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun iyi bir belirteci olarak önerilmiştir. Genişlemiş LAV, bozulmuş fonksiyonel NYHA sınıfı ile ve ters olarak koşu bandı egzersiz kapasitesi ile ilişkilidir (13). Ayrıca NT-proBNP ve E/E' oranı artış hızının LAV, LV kalınlığı, kütle ve DT ile ilişkili olduğunu bulduk. Önceki çalışmalar, istirahatte artan NT-pro-BNP düzeylerinin HKM'deki pik oksijen tüketimi ile korele olduğunu ve hastalık şiddetinin diğer geleneksel belirteçlerinden daha fazla fonksiyonel bozulmayı öngördüğünü göstermiştir (8, 9). Ayrıca geçmiş çalışmalara ek olarak egzersiz sırasında yüksek NT-proBNP seviyeleri gösterdik. Dolayısıyla bu, egzersiz sırasında diyastolik fonksiyonun daha da kötüleştiğinin güçlü bir kanıtı olabilir.

HKM hastalarında egzersiz sırasında pulmoner arter basıncında önemli bir artış saptadığımız bir diğer sonuç, istirahatte iki grup arasında fark olmamasına rağmen. Bu, diğer sonuçlarımız gibi bu hastalarda egzersiz testinin önemini not eder, çünkü bu hastalardaki patolojik bulguların çoğu dinlenmede belirlenemez.

Ayrıca tüm HKM hastalarımızı ve kontrollerimizi dört yıl boyunca takip ettik. Diyastolik disfonksiyon ve NT-proBNP düzeylerinin prognostik değerini araştırmayı amaçladık. Çünkü bu hastalarda mortaliteyi tahmin etmek çok önemlidir. HKM hastalarında diyastolik disfonksiyon, yüksek dolum basınçları ve istirahatte NT-proBNP seviyeleri olmasına ve bu anormallikler maksimal egzersiz sırasında kötüleşmesine rağmen, bu hastalarda herhangi bir ölüm tespit etmedik. Ancak biz sadece dört yıllık takip sonuçlarını gösterdik ve hasta sayımız azdı. Uzun dönem takip sonuçları, bulgularımızın önemini belirlememize yardımcı olabilir.

Obstrüktif olmayan HKM hastalarında istirahatte diyastolik disfonksiyon, yüksek dolum basınçları ve NT-proBNP seviyeleri vardır ve bu anormallikler maksimum egzersiz sırasında kötüleşir. Bu bulgular nonobstrüktif HKM'li hastalarda egzersiz intoleransını ve semptomları açıklayabilir ve tedavi stratejilerini planlamamıza yardımcı olabilir. Ancak bulgularımız mortaliteyi öngörmedi. Bununla birlikte, bu sonuçların daha uzun vadeli çalışmalarla araştırılması gerekir.

#### KAYNAKLAR

1. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*. 2002;(287):1308-20.
2. Nagueh SF, Mahmarian JJ. Noninvasive cardiac imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;(48):2410-22.
3. Paulus WJ, Lorell BH, Craig WE, et al. Comparison of the effects of nitroprusside and nifedipine on diastolic properties in patients with hypertrophic cardiomyopathy: altered left ventricular loading or improved muscle inactivation? *J Am Coll Cardiol*. 1983;(2):879-86.
4. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, et al. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. *Circulation*. 1985;(72):853-64.
5. Wu WC, Bhavsar JH, Aziz GF, Sadaniantz A. An overview of stress echocardiography in the study of patients with dilated or hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2004;(21):467-75.
6. Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Fernandez X, et al. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;(25):182-9.

- 7.** Argulian E, Chaudhry FA. Stress testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis.* 2012;(54):477-82.
- 8.** Thaman R, Esteban MT, Barnes S, et al. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels to predict exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2006;(98):515-9.
- 9.** Coats CJ, Gallagher MJ, Foley M, et al. Relation between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2013;34(32):2529-37.
- 10.** Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2003;(348):295-303.
- 11.** Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, et al. ACCF/AHA/ASE/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(2):187-204.
- 12.** Wang J, Buergler JM, Veerasamy K, et al. Delayed untwisting: the mechanistic link between dynamic obstruction and exercise tolerance in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;(54):1326-34.
- 13.** Saura D, Marín F, Climent V, et al. Left atrial remodeling in hypertrophic cardiomyopathy: relation with exercise capacity and biochemical markers of tissue strain and remodelling. *Int J Clin Pract.* 2009;(63):1465-71.