

Serie nouă



REVISTA ROMÂNĂ DE

CARDIOLOGIE



"Gânditorul", Auguste Rodin



REVISTA ROMÂNĂ DE
CARDIOLOGIE

Vol. XIX, Nr. 1, An 2004

**GHID AL COMITETULUI
PENTRU STUDIUL MORTII SUBITE CARDIACE
AL SOCIETATII EUROPENE DE CARDIOLOGIE**

**S. G. Priori, E. Aliot, C. Blomstrom-Lundqvist,
L. Bossaert, G. Breithardt, P. Brugada, A. J. Camm,
R. Cappato, S. M. Cobbe, C. Di Mario, B. J. Maron,
W. J. McKenna, A. K. Pedersen, U. Ravens, P. J. Schwartz,
M. Trusz-Gluza, P. Vardas, H. J. J. Wellens si D. P. Zipes**

European Heart Journal (2001) 22, 1374-1450

REVISTA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE

Vol. XIX, Nr. 1, An 2004

COLECTIVUL DE REDACȚIE

Redactor Șef

Prof. Dr. Costin Carp

Redactori Coordonatori

Prof. Dr. Eduard Apetrei

Prof. Dr. Cezar Macarie

Secretar

Prof. Dr. Carmen Ginghină

Colegiul de redacție

Prof. Dr. Dan Bratu (Târgu Mureș)

Prof. Dr. Ion Bruckner (București)

Prof. Dr. Alexandru Câmpeanu (București)

Prof. Dr. Radu Căpâlneanu (Cluj)

Prof. Dr. Mircea Cintează (București)

Prof. Dr. Radu Cristodorescu (Timișoara)

Prof. Dr. Maria Dorobanțu (București)

Prof. Dr. Ștefan Iosif Drăgulescu (Timișoara)

Prof. Dr. Bradu Fotiade (București)

Prof. Dr. Constantin Georgescu (Tg. Mureș)

Prof. Dr. George Georgescu (Iași)

Prof. Dr. Leonida Gherasim (București)

Prof. Dr. Alexandru Ioan (București)

Prof. Dr. Dan Dominic Ionescu (Craiova)

Dr. Matei Iliescu (București)

Prof. Dr. Ion Manițiu (Sibiu)

Prof. Dr. Nour Olinic (Cluj)

Dr. Doina Rogozea (București)

Prof. Dr. Ion Țintoiu (București)

Prof. Dr. D. Zdrenghia (Cluj)

Corector

Dr. Cristina Ceck

ISSN 1583-2996

GHID AL COMITETULUI PENTRU STUDIUL MORTII SUBITE CARDIACE
AL SOCIETATII EUROPENE DE CARDIOLOGIE

S. G. Priori, E. Aliot, C. Blomstrom-Lundqvist, L. Bossaert, G. Breithardt,
P. Brugada, A. J. Camm, R. Cappato, S. M. Cobbe, C. Di Mario, B. J. Maron,
W. J. McKenna, A. K. Pedersen, U. Ravens, P. J. Schwartz, M. Trusz-Gluza,
P. Vardas, H. J. J. Wellens si D. P. Zipes

De ce un Comitet pentru studiul mortii subite cardiace?.....	5
Recomandarile Societatii Europene de Cardiologie pentru prevenirea mortii subite cardiace.....	6
Moartea subita cardiaca: definitie si impactul asupra studiilor clinice.....	6
Moartea subita cardiaca in populatia generala.....	7
Bazele genetice ale mortii subite cardiace.....	10
Moartea subita cardiaca in infarctul miocardic acut si in insuficienta cardiaca.....	11
Preventia mortii subite cardiace post-infarct miocardic si in insuficienta cardiaca	17
Preventia primara.....	17
Preventia secundara.....	22
Aplicabilitatea in practica clinica curenta a datelor din studiile randomizate asupra ICD.....	24
Cardiomiopatia hipertrofica.....	26
Cardiomiopatia ventriculara dreapta.....	28
Cardiomiopatia dilatativa.....	31
Sindromul de QT lung.....	33
Sindromul Brugada.....	35
Tahicardia ventriculara polimorfa catecolaminergica.....	36
Stenoza aortica.....	38
Prolapsul valvei mitrale.....	39
Originea anormala a arterelor coronare.....	40
„Puntile” miocardice.....	41
Sindromul Wolff-Parkinson-White.....	42
Afectarea nodului sinusal si a conducerii atrioventriculare.....	43
Cordul athletic.....	45
Moartea subita cardiaca cu cord normal.....	47
Miocardita.....	47
Traumatismul toracic.....	48
Moartea subita cardiaca si torsada de varfuri determinate de medicatie.....	48
Resuscitarea in afara spitalului.....	51
Recomandarile de folosire a ICD, a amiodaronei si a beta-blocantelor pentru prevenirea mortii subite cardiace	58
Referințe	60
Apendice 1 si 2	
Lista acronimelor studiilor clinice cardiovasculare citate in document.....	76
Lista abrevierilor folosite in document.....	76
Actualizări.....	78

De ce un Comitet pentru studiul Mortii Subite Cardiace?

Acest document educativ cuprinzător despre moartea subită cardiacă (MSC) reprezintă o sinteză în extenso care a fost considerată necesară din două motive: în primul rând, studiile importante au îmbogățit cunoștințele noastre despre istoricul natural, predicția și evaluarea riscului și despre prevenirea tahiaritmiilor și a morții subite la pacienții cu boala cardiacă ischemică sau cu insuficiență cardiacă; în al doilea rând, în afecțiunile rare sau necunoscute anterior, recunoașterea pacienților cu risc crescut este mai dificilă deoarece studiile fie lipsesc, fie este puțin probabil să se realizeze.

Procedurile urmate pentru crearea Comitetului

Procedurile folosite pentru elaborarea și emiterea acestui ghid au fost în concordanță cu „Recomandările pentru crearea Comitetelor și scrierea rapoartelor” (http://www.escardio.org/scinfo/guidelines_recommendations.htm) recent publicate și care reprezintă un document cadru al Comisiei pentru Ghiduri Practice și Conferințe de Politici al Societății Europene de Cardiologie.

Desemnarea membrilor

Formarea Comitetului pentru studiul morții subite cardiace a fost inițiată de fosta Comisie pentru inițiative științifice prezidată de Jean-Pierre Bassand. Experții au fost desemnați de Comisie și aprobați de conducerea Societății Europene de Cardiologie. Comitetul a lucrat sub supervizarea Comisiei pentru Ghiduri Practice și Conferințe de Politici prezidată de Werner Klein.

Comitetul de experți a fost compus din medici, cercetători științifici implicați în practica clinică în spitale universitare și non-universitare și cercetători științifici în domeniile de bază. Membrii au fost selectați pentru a reprezenta experții din diferite țări europene și pentru a include componenta ai următoarelor Grupuri de Lucru ale Societății Europene de Cardiologie ale caror activități și domenii de interes au legătură cu scopul Comitetului: Grupul de lucru pentru aritmii, Grupul de lucru pentru pacing cardiac, Grupul de lucru pentru afecțiunile miocardice și pericardice, Grupul de lucru pentru circulația coronariană, Grupul de lucru pentru electrofiziologia celulară cardiacă.

Mai mult decât atât, au fost incluși reprezentanți ai următoarelor grupuri de studiu: Grupul de studiu al bazei moleculare a aritmiilor din cadrul Grupului de lucru pentru aritmii și Grupul de studiu al indicațiilor defibrilatoarelor implantabile (ICD) din cadrul Grupurilor de lucru pentru aritmii și pentru pacing cardiac. Au fost incluși 2 membri din afara Europei pentru experiența lor în domeniul electrofiziologiei și defibrilatoarelor implantabile. De asemenea a fost inclus un membru al Consiliului european de resuscitare. Comitetul a fost prezidat de Silvia G. Priori.

Seleția dovezilor

Membrii Comitetului au încercat să furnizeze recomandări bazate pe dovezi pentru predicția și prevenirea MSC; oricum, trebuie subliniat că aceste recomandări nu trebuie privite ca un ghid extensiv de tratament pentru afecțiuni ca infarctul miocardic sau insuficiența cardiacă în care MSC este doar una din cauzele de moarte. În aceste afecțiuni obiectivul terapiei trebuie să influențeze mortalitatea totală. Este admis că acest ghid nu tratează toate stările fiziopatologice asociate cu MSC. Dar, intervențiile care se cunosc ca previn MSC sunt identificate și prezentate.

A fost trecută în revista literatura de specialitate prin căutarea în bazele de date (Ovid, Medline). Un mare număr de lucrări în limba engleză au fost revazute de membri Comitetului de-a lungul dezbaterilor. Bibliografia selectată pentru acest document este compusă din publicații revizuite atent fiind reprezentativă dar nu exclusivă. Comitetul a revizuit și clasificat dovezile ce pledează pentru actualele recomandări în conformitate cu „Recomandările pentru crearea Comitetelor și scrierea rapoartelor” ale SEC (http://www.escardio.org/scinfo/guidelines_recommendations.htm).

Taria dovezilor împotriva sau în favoarea unei proceduri diagnostice sau a unui tratament specific a fost clasificată pe trei nivele:

Dovezi de nivel A = date provenite din mai multe studii clinice randomizate sau din meta-analize,

Dovezi de nivel B = date provenite dintr-un singur studiu randomizat sau din mai multe studii nerandomizate,

Dovezi de nivel C = opinia consensuală a experților.

În anumite situații a fost prezentată opinia membrilor Comitetului, fapt precizat clar în tabele.

Clasa I = condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri specifice sau a unui parametru de stratificare a riscului.

Clasa II = condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie între membrii comitetului asupra beneficiului investigației sau tratamentului.

Ia: dovezile/opiniile pledează pentru beneficiu/eficiență.

Ib: beneficiu/eficiență este mai puțin concludentă.

Clasa a III-a = condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim că investigația/tratamentul nu are un beneficiu/nu sunt eficiente.

Registrele observaționale și studiile retrospective au fost clasificate ca dovezi de nivel B sau C în funcție de design-ul și mărimea acestora.

Au fost stabilite consensuri prin acordurile la care s-a ajuns în cadrul comitetului de experți după dezbateri amanunțite asupra subiectelor de controversă și asupra aspectelor fără alte dovezi în afara practicii clinice obișnuite.

Acest document a fost revizuit de Comisia pentru Ghiduri Practice și Conferințe de Politici și de către experți din afara acesteia. A fost aprobat de conducerea Societății Europene

de Cardiologie si reprezinta pozitia oficiala acesteia asupra acestui subiect. Acest ghid va fi revizuit la 2 ani dupa publicarea sa si va fi considerat ca actual pana la revizuirea sa de catre Comisia pentru Ghiduri sau pana la retragerea sa din circulatie.

Documentul este compus din doua parti: prima inculde o sinteza a celor mai importante conditii clinice asociate cu MSC; a doua prezinta recomandarile pentru stratificarea riscului si pentru preventia MSC.

Comitetul pentru studiul mortii subite cardiace a fost finantat din bugetul fostei Comisii pentru initiative stiintifice si clinice si al Comisiei pentru Ghiduri Practice si Conferinte de Politici al SEC fiind independent de orice institutii comerciale, sanitare sau guvernamentale.

Recomandarile Societatii Europene de Cardiologie pentru prevenirea Mortii Subite Cardiace

La sfarsitul fiecarui capitol din document sunt furnizate recomandari pentru stratificarea riscului si pentru preventia MSC. Atunci cand se studiaza acest document este important sa fie reamintit faptul ca recomandarile nu sunt concepute pentru managementul detaliat al pacientilor cu diverse afectiuni, ci urmaresc doar sa sublinieze valoarea diferitelor elemente de stratificare a riscului si sa clasifice valoarea diferitelor interventii pentru prevenirea MSC. In cadrul terapiei pacientilor, aceste recomandari trebuie integrate in contextul clinic adecvat.

Comitetul doreste sa reaminteasca cititorului ca in tabele (la fel ca si in textul documentului) folosirea termenilor de preventie „primara” si „secundara” este necoventionala, folosindu-se referitor la pacientii cu/fara istoric de aritmii ventriculare sustinute sau fibrilatie ventriculara.

In Apendicele 1 si 2 sunt enumerate acronimele respectiv abrevierile folosite in document.

Moartea Subita Cardiaca: definitie si impactul asupra studiilor clinice

Termenul de moarte subita cardiaca este folosit de cateva secole si de-a lungul acestui timp diferiti autori au avut controverse asupra celei mai adecvate definitii. MSC se defineste dupa cum urmeaza: „Moartea naturala datorata cauzelor cardiace, anuntata de pierderea brusca a starii de constienta in decurs de o ora de la debutul simptomatologiei acute; boala de cord pre-existenta poate fi cunoscuta dar momentul si modul decesului sunt neasteptate”^[1]. Un subiect de perpetua controversa a fost reprezentat de circumstanta in care o moarte neasteptata poate sa fie numita „subita” si de felul in care natura cardiaca a cauzei mortii poate sa fie probata. Mai multe criterii au fost propuse pentru a lega MSC de un mod specific de deces.

Prezentarea clinica a MSC este frecvent folosita ca substitut al mecanismului specific de producere. Cu cat un mecanism specific este mai bine precizat cu atat se pot institui masuri de preventie mai eficiente. Desi este adevarat ca in

majoritatea cazurilor de deces instantaneu cauza este o tahiaritmie, de exemplu dupa infarctul miocardic acut, exista si alte cauze de moarte subita precum ruptura de aorta, ruptura de anevrisme subarahnoidiene, ruptura si tamponada cardiaca, embolia pulmonara masiva si altele. Pe de alta parte un deces poate sa fie de cauza aritmica dar fara a se produce subit - spre exemplu decesul unui pacient care a suferit un episod de tahicardie ventriculara sustinuta survenit in spital datorita colapsului hemodinamic si complicatiilor consecutive acestuia.

Conceptele fundamentale pe care se bazeaza definitia mortii subite sunt natura non-traumatica a evenimentului, si faptul ca decesul trebuie sa fie neasteptat si instantaneu. Pentru a limita cauzele de moarte subita la afectiunile cardiace a fost adaugat cuvantul „cardiaca”, formand termenul de „moarte subita cardiaca”. A fost propusa o subclasificare ulterioara care face distinctia dintre cea „coronariana” si cea „non-coronariana”. Intervalul de timp folosit pentru descrierea evenimentului terminal a fost initial de 24 de ore fiind ulterior redusa la o ora sau chiar la un eveniment instantaneu pledand pentru un mecanism aritmie. In consecinta exista o inconsecventa pronuntata in definitiile utilizate in diferitele studii clinice. Problemele determinate de definirea modului de deces au constituit un subiect de ingrijorare pentru numerosi autori^[2-4]. Un aspect foarte dificil il reprezinta clasificarea deceselor survenite fara martori precum decedatul gasit in pat. Multi autori au opinat eronat pentru clasificarea unor astfel de decese ca MSC desi este deseori imposibil sa se determine ultimul moment din viata al pacientului sau durata simptomatologia premergatoare decesului.

Acest document propune recomandari de preventie a MSC bazate pe rezultatele studiilor clinice si de aceea vor fi afectate de limitarile inevitabile impuse de compararea unor studii care au folosit definitii diferite ale mortii subite. Mai mult decat atat, studiile recente nu au analizat efectele asupra „mortii subite cardiace” folosind termenul alternativ de „moarte aritmica”; asa cum s-a precizat anterior, cei 2 termeni nu sunt identici deoarece un pacient poate sa decedeze datorita aritmiilor chiar daca evenimentul terminal nu este „subit” (instantaneu sau neasteptat). Invers, nu toate mortile subite sunt determinate de aritmii, specific de tahiaritmiile ventriculare.

In analiza studiilor, am folosit, atunci cand a fost posibil, datele specifice obtinute de sub-grupele care au avut MSC ca end-point. Cand acestea nu au fost disponibile, au fost folosite datele despre decesele clasificate ca aritmice, iar atunci cand singurele date disponibile au fost cele referitoare la mortalitatea cardiaca generala s-a presupus ca o proportie semnificativa din aceasta este reprezentata de decesle aritmice.

Moartea Subita Cardiaca in populatia generala

Anatomopatologie

Deși există tendința de a considera toate mortile subite non-traumatice la indivizii senescenti și de vârstă medie ca fiind datorate afecțiunilor cardiace, studiile bazate pe autopsii efectuate la pacienți neselectați sugerează ca aproximativ 2/3 din aceste decese sunt de cauză cardiacă, boala cardiacă ischemică și complicațiile acesteia fiind responsabile pentru majoritatea covârșitoare a acestor decese^[5, 6]. Acuratețea certificării bolii cardiace ischemice ca și cauza a deceselor extra-spital a fost evaluată prin expertiza medicală și revizuirea autopsiilor^[7]. Confidența în diagnosticul din certificatul de deces a arătat o subestimare cu 5% a incidenței reale a proporției reale a bolii cardiace ischemice, pe când folosirea acestor certificate ca substitut pentru diagnosticul de boala cardiacă ischemică a arătat o supraestimare cu 16% a proporțiilor reale. Probabilitatea descoperirii unei leziuni coronariene acute (placă ruptă sau tromboză) variază în limite largi conform studiilor publicate, dar crește odată cu durata simptomatologiei prodromale^[6, 8].

Epidemiologie

Amploarea problemei

Cea mai importantă și neegalată cauză de deces în populația adultă din lumea industrializată este moartea subită cardiacă determinată de boala coronariană. Cel mai frecvent ritm înregistrat la pacienții care sunt aduși cu colaps cardiovascular brusc instalat este fibrilația ventriculară (la 75 - 80% din cazuri), în timp ce bradiaritiile sunt credite ca determinante pentru o minoritate a cazurilor de MSC. În aproximativ 5 - 10% din cazuri, MSC survine în absența bolii cardiace ischemice sau a insuficienței cardiace congestive.

Conform raportărilor^[9-12], moartea subită cardiacă are o incidență între 0.36 și 1.28 la 1000 de locuitori. În aceste studii au fost incluse doar victimele examinate sau resuscitate de serviciile medicale de urgență. De aceea, aceste date subestimează incidența reală în cadrul populației generale.

Incidența MSC apărută în afara spitalului variază în funcție de vîrstă, sex și prezența sau absența istoricului de boală cardiovasculară. La bărbații cu vîrstă cuprinsă între 60 și 69 de ani și care prezintă istoric de boală cardiovasculară, au fost raportate cifre de până la 8 la 1000 pe an^[13]. În Maastricht^[14], un studiu populațional a urmărit toate cazurile de stop-cardiac apărute la victime între 20 și 75 de ani. A fost înregistrată o incidență totală anuală a MSC de 1 la 1000 pe an. În ansamblu, 21% din totalul deceselor la bărbați au fost subite și neașteptate față de 14.5% la femei. Optzeci de procente din cazurile survenite extra-spital s-au produs la domiciliu și aproximativ 15% pe stradă sau în spații publice. Patruzeci de procente din totalul cazurilor de MSC s-au produs fără martori.

Myerburg și colegii^[15] au revăzut aspectele referitoare la riscul de MSC în cadrul subgrupurilor populaționale și contribuția acestora la ansamblul problematicii MSC. Luînd în considerare un număr total de 300.000 de MSC pe an în Statele

Unite, incidența în populație este puțin peste 1 la 1000 pe an. Deci, orice intervenții realizate pentru populația generală pentru reducerea riscului de MSC trebuie aplicate asupra a 999 de indivizi care nu vor deceda subit pentru a putea preveni decesul unui singur individ. Raporturile cost-eficiență și risc-beneficiu arată că doar recomandările generale asupra stilului de viață pot fi furnizate pe scară largă în populație. Desigur, se pot identifica subgrupuri cu risc crescut. Indivizii asimptomatici cu factori de risc multipli pentru boala cardiacă ischemică au un risc crescut față de populația generală, pe când indivizii cu boala cardiacă ischemică manifestă un risc și mai mare. Așa cum se va discuta mai jos, aceste subgrupe de pacienți cu un risc și mai mare de MSC sunt identificate pe baza antecedentelor de infarct miocardic, ischemie, disfuncție de ventricul stâng și a antecedentelor de tahiaritmii ventriculare amenințătoare de viață. Identificarea și managementul adecvat al acestor pacienți este în centrul preocupărilor cardiologiei moderne și reprezintă obiectivul celei mai importante părți a acestui document. Cu toate acestea, subgrupurile cu risc de MSC crescut progresiv anual, sunt responsabile o proporție progresiv scăzută din numărul total de MSC din populația generală. Concluzia logică a acestor statistici este că cea mai importantă șansă de scădere a impactului social al MSC este reprezentată de reducerea prevalenței bolii ischemice cardiace în populația generală^[16].

Cele mai multe populații vestice au o prevalență înaltă a bolii cardiace ischemice la indivizii de vîrstă medie și cei senescenti. Întrucât boala cardiacă ischemică este deseori asimptomatică sau nu este identificată, în populația generală va exista o proporție necunoscută de indivizi cu boala cardiacă ischemică avansată. Studiile epidemiologice^[17, 18] au arătat și o prevalență înaltă în comunitate pentru infarctul miocardic nedagnosticat și pentru disfuncția ventriculară stângă. Prin definiție, indivizii cu boala cardiacă ischemică nedagnosticată nu vor face obiectul măsurilor de prevenție adresate indivizilor cu boala simptomatică. Cu toate acestea, ei pot să fie identificați dacă se realizează screening-ul pentru factorii de risc ai bolii cardiace ischemice în maniera sistematică sau direcționată.

Factorii de risc pentru moartea subită coronariană în cadrul comunității

Studiile populaționale din multe țări industrializate au demonstrat că factorii de risc pentru MSC sunt în principal aceiași cei pentru boala cardiacă ischemică, adică - vîrstă înaintată, sexul masculin, istoricul familial de boală cardiacă ischemică, nivelul crescut al LDL-colesterolului, hipertensiunea, fumatul și diabetul zaharat^[19-22]. Un număr de studii au încercat să identifice factorii de risc care pot prognoza specific producerea MSC distinct de producerea infarctului miocardic sau a altor manifestări ale bolii ischemice cardiace în subgrupurile fără boala cardiacă diagnosticată. Dintre factorii de risc specifici studiați, au fost raportați în mai multe studii: frecvența cardiacă crescută^[20, 23-25] și consumul excesiv de alcool.

Hipertensiunea și hipertrofia ventriculară stângă

Hipertensiunea este un factor de risc binecunoscut pentru boala cardiacă ischemică dar mai multe studii au sugerat că are un rol neobisnuit de mare în creșterea riscului de

MSC^[26, 27]. Principalul mecanism prin care hipertensiunea predispune la MSC este prin intermediul hipertrofiei ventriculare stangi (HVS). Alti factori ce determina HVS sunt reprezentati de varsta, obezitatea, talie, intoleranta la glucoza^[28] si factorii genetici. Prevalenta crescuta a hipertensiunii la populatia neagra comparativ cu cea alba poate explica incidenta crescuta a MSC in cadrul primeia in pofida unei prevalente mai mici a bolii cardiace ischemice la cea din urma. Prezenta semnelor electrocardiografice de HVS manifestata prin cresterea amplitudinii voltajului ai anomalii ale repolarizarii se asociaza cu o mortalitate de 33% la barbati si de 21% la femeii^[28]. Riscul de MSC in prezenta modificarilor Ecg de HVS a fost comparabil cu cel existent in cazul prezentei bolii ischemice cardiace sau a insuficientei cardiace. Studii recente au indicat ca masa crescuta a ventriculului stang determinata prin ecocardiografie determina deasemenea o crestere a riscului de MSC. In studiul Framingham, dupa ajustarea pentru alti factori de risc, fractia de risc pentru MSC a fost 1.45 (95%, interval de conficenta 1.10 - 1.92, P=0.008) pentru fiecare gram/m2 de crestere a masei ventriculare stangi. Hipertrofia ventriculara stanga decelata ecografic sau electrocardiografic contribuie independent la riscul cardiovascular si prezenta HVS determinate prin ambele metode induce un risc mai mare decat in cazul determinarii acesteia doar printr-una din cele doua.

Efectul reducerii tensiunii arteriale asupra incidentei MSC a fost dificil de estimat corect in urma studiilor clinice randomizate controlate deoarece acestea au fost de cele mai multe ori de mica amploare sau au fost realizate asupra unei populatii cu risc insuficient de mare pentru MSC. Intrucat la barbatii varstnici cu hipertensiune sistolica izolata se cunoaste riscul crescut de MSC^[27], este important de subliniat faptul ca o sinteza a rezultatelor studiilor in domeniul hipertensiunii sistolice izolate, a indicat o reducere cu 17% a mortalitaii generale si o reducere cu 25% a mortalitatii prin infarct miocardic, incluzand MSC^[31]. O meta-analiza a studiilor controlat randomizate de reducere a tensiunii arteriale in special la indivizii de varsta medie cu hipertensiune diastolica a descoperit o reducere cu 14% (95 C.I. 4 - 22%, P<0.01) a deceselor de cauza coronariana si a infarctului miocardic non-fatal.

In ultimele 4 decenii, s-a inregistrat un trend descendent in prevalenta HVS, in corelatie cu controlarea mai buna a hipertensiunii. In pofida acestui fapt, hipertensivii tratati inca au un risc mai mare de MSC decat cei netratati, chiar si dupa corectarea valorilor tensionale sub tratament.^[26]

Lipidele

Corelatiile epidemiologice dintre nivelul crescut al LDL-Colesterolului si riscul pentru toate manifestarile bolii cardiace ischemice, inclusiv MSC sunt demonstrate cu precizie. Studiile clinice asupra hipolipemiantelor in preventia primara a bolii cardiace ischemice nu au studiat specific MSC si nu au suficienta putere statistica pentru a putea indica o reducere semnificativa a acesteia. Daca se presupune ca reducerea riscului pentru MSC se produce in paralel cu cea pentru boala cardiaca ischemica si pentru infarctul mocardic non-fatal, atunci se poate estima o reducere a riscului relativ cu 30-40% in urma tratamentului cu statine^[33, 34].

Dieta

Multe studii epidemiologice au aratat asocierea dintre un consum crescut de grasimi saturate si un consum scazut de grasimi polinesaturate cu riscul crescut de boala cardiaca ischemica si de aceea, indirect cu MSC^[35]. Nu exista dovezi care sa arate ca un consum crescut de grasimi creste specific riscul de MSC. In comparatie, studiul US Physicinans, realizat pe 20551 barbati cu varste intre 40 si 84 de ani fara infarct miocardic in antecedente a aratat ca cei care au consumat peste cel putin o data pe saptamana au avut un risc relativ pentru MSC de 0,48 (95% C.I. 0,24 - 0,96; P=0.004) fata de cei care au consumat peste mai rar de o data pe luna. Acest efect a fost independent de prezenta celorlalti factori de risc si a contrastat cu absenta reducerii riscului pentru infarctul miocardic sau pentru celelalte afectiuni in afara MSC^[36]. De asemenea, aportul de acizi grasi polinesaturati (n-3) din alimente marine s-a corelat cu reducerea riscului pentru MSC.

Activitatea fizica

Asocierea dintre activitatea fizica intensa si moartea subita cardiaca este unanim recunoscuta, dar mecanismele acesteia sunt neelucidate. Un studiu necroptic asupra mortii subite la barbati a comparat 25 de indivizi care au murit subit in conditii de efort fizic intens cu 116 indivizi de aceeasi varsta care au murit in repaus. Dovezi ale rupturii placii de aterom au fost evidentiate la 17 (68%) dintre cei 25 de barbati care au murit in timpul efortului fizic, fata de 27 (23%) dintre cei 116 (P<0.001). Majoritatea barbatilor care au decedat in timpul efortului fizic nu faceau exercitii fizice regulate^[37].

Intrucat riscul de MSC si infarct miocardic sunt temporar crescute in timpul reprizelor de activitate fizica intensa, o intrebare importanta din punctul de vedere al politicilor de sanatate publica este daca participarea la activitati fizice de intensitate moderata confera, in ansamblu, protectie fata de MSC. Un studiu populational caz-control realizat in Washington, King County, a comparat activitatea fizica la 333 de victime ale opririi cardiace primare cu cea desfasurata in cadrul unui grup de control format din 503 indivizi din cadrul aceleiasi comunitati, echivalenti din punct de vedere al varstei si sexului^[38]. Toti pacientii si toti indivizii din grupul de control nu aveau antecedente de boala cardiaca, co-morbiditati majore si nici afectarea declarata personal a starii de sanatate. Dupa ajustarea in functie de ceilalti factori de risc pentru boala cardiaca ischemica, la indivizii cu activitatea fizica moderata (gradinarit, plimbare) sau intensa desfasurata peste 60 de minute pe saptamana, odds ratio pentru MSC a variat intre 0,27 - 0,34 in comparatie cu indivizii care nu desfasurau nici una din aceste activitati. Un studiu din Auckland, Noua Zeelanda, a indicat dupa ajustarea in functie de de hipertensiune, fumat si consum de alcool, ca 43% (95% C.I. 26 - 60) din accidentele coronariene pot fi atribuite lipsei de activitate fizica^[39].

Consumul de alcool

Ca și în cazul efortului fizic, există o corelație între consumul de alcool și riscul de MSC. Consumul excesiv de alcool, în special abuzurile bahice intense, cresc riscul de MSC^[20, 40]. Aceasta asocieră poate să fie explicată de obiectivarea prelungirii intervalului QT la alcoolici^[41]. Spre deosebire de cele menționate anterior, studii caz control au arătat un efect protector împotriva MSC determinat de consumul de alcool în cantități moderate. În studiul prospectiv British Heart Survey, consumul moderat de alcool a fost asociat cu o scădere a riscului de producere a unui prim accident coronarian major (odds ratio 0,61, $P < 0,05$)^[20].

Frecvența cardiacă și variabilitatea frecvenței cardiace

Frecvența cardiacă crescută a fost raportată ca factor de risc independent pentru MSC^[20, 22, 22 - 24]. Asocieră dintre frecvența cardiacă crescută și MSC a fost observată atât la indivizii cu, cât și la cei fără o afecțiune cardiacă diagnosticată și este independentă de indexul masei corporale și de nivelul de activitate fizică^[25, 43]. Mecanismul acestei asocieri este necunoscut dar se poate datora tonusului parasimpatic redus. Într-un studiu pe 6693 pacienți și la care s-a înregistrat electrocardiograma în ambulator, a fost comparată variabilitatea ritmului cardiac la 245 pacienți care au decedat subit de-a lungul următorilor 2 ani cu cea de la 268 pacienți - control care au fost selectați aleator. După ajustarea în funcție de vârstă, disfuncție cardiacă documentată și istoricul de infarct miocardic, riscul relativ pentru MSC a fost de 2,6 (95% C.I. 1,4 - 5,1) pentru pacienții cu variabilitate de interval RR anormală pe termen scurt și de 2,2 (95% C.I. 1,2 - 4,1) pentru cei cu variabilitate de interval RR anormală pe termen lung. După ajustare, riscul relativ pentru o frecvență cardiacă minimă ≥ 65 bătăi pe minut a fost de 2,1 (95% C.I. 1,3 - 3,6).

Un studiu dintr-o comunitate din Olanda a investigat folosirea măsurătorii variabilității ritmului cardiac prin înregistrarea Ecg standard în 12 derivații, pentru corelația cu mortalitatea totală și cea cardiacă^[44]. După ajustarea în funcție de vârstă, mortalitatea totală relativă la 5 ani, la bărbații de vârstă medie cu variabilitatea ritmului cardiac (SDNN) < 20 ms a fost de 2,1 (95% C.I. 0,9 - 2,2) față de cei cu variabilitatea ritmului cardiac între 20 - 39 ms iar la bărbații vârstnici a fost de 1,4 (95% C.I. 0,9 - 2,2). Oricum, întrucât la acest risc relativ înalt a contribuit semnificativ mortalitatea de cauză non-coronariană, în special prin cancer, asocieră dintre variabilitatea scăzută a ritmului cardiac și MSC sau boala cardiacă ischemică a fost mai puțin probată. Autorii au concluzionat că variabilitatea scăzută a ritmului cardiac este un indicator de afectare a sănătății în populația generală.

Fumatul

În studiile comunitare, fumatul de țigăre este un factor de risc independent pentru MSC ca și pentru infarctul miocardic^[20, 22, 23]. Aceasta observație se aplică și pentru indivizii fără boala cardiacă ischemică diagnosticată, la care fumatul reprezintă mai mult un factor de risc pe termen lung decât pe termen scurt. Mai multe studii au încercat să răspundă la întrebarea dacă fumatul este un predictor mai puternic

pentru moartea subită decât pentru moartea non-subită de cauză coronariană. O parte din cercetători^[21, 47] au găsit dovezi în favoarea acestei ipoteze dar în alte studii nu s-a demonstrat un efect predilect al fumatului asupra MSC^[20, 45]. Continuarea fumatului este un factor de risc pentru recurența MSC la supraviețuitorii opririi cardiace survenite în afara spitalului^[48].

Diabetul zaharat

Ca și în cazul fumatului de țigăre, există o dezbatere în literatura de specialitate dacă toleranța alterată la glucoză sau diabetul zaharat sunt factori de risc independenți pentru MSC. În cadrul Honolulu Heart Program au fost înrolați 8006 participanți americani de origine japoneză și au fost urmărit pe o perioadă de 23 de ani. După ajustarea în funcție de celelalte variabile, riscul relativ pentru MSC în 24 de ore pentru indivizii cu hiperglicemie asimptomatică (≥ 225 mg/dl) și pentru indivizii diabetici comparativ cu cei cu valori ale glicemiei < 151 mg/dl, a fost de 2,22 respectiv de 2,76 ($P > 0,05$). Un studiu australian a arătat că diabetul zaharat este un factor de risc important pentru MSC (Odds Ratio = 4,2, 95% C.I.: 1,39 - 12,81)^[22], similar cu datele din Paris Prospective Study, care a exclus indivizii cu boala cardiacă ischemică diagnosticată^[27]. Spre deosebire de acestea, un studiu american asupra a 18733 MSC a arătat că diabetul a fost un factor de risc pentru MSC, doar pentru indivizii cu boala cardiacă ischemică diagnosticată^[46] și chiar în această situație nu a fost un factor de risc specific pentru caracterul subit al decesului față de cel non-subit. În alte studii prospective din Finlanda și Marea Britanie, diabetul nu a fost un factor de risc independent.

Modificările Ecg

Înregistrarea Ecg în 12 derivații este o investigație simplă, non-invazivă care poate fi aplicată pe scară largă în asistența medicală primară pentru evaluarea riscului cardiovascular. Evoluția algoritmilor computerizați de analiză a făcut ca interpretarea să fie accesibilă și celor fără specializare în cardiologie. Modificările electrocardiografice precum subdenivelarea de segment ST și modificările undei T sunt de obicei sugestive pentru boala cardiacă ischemică necunoscută sau pentru hipertrofia ventriculară. Mai multe studii prospective au indicat o asocieră dintre subdenivelarea de segment ST sau modificările undei T și riscul crescut pentru deces de cauză cardiovasculară. De exemplu, un studiu belgian pe 9917 bărbați și femei fără istoric de angină pectorală sau infarct miocardic a arătat că prevalența standardizată în funcție de vârstă a unui ECG „ischemic” (codurile Minnesota 1 - 3, 4 - 1 la 4 - 3, 5 - 1 la 5 - 3) a fost de 8,4% la bărbați și 10,6% la femei. După ajustarea în funcție de ceilalți factori de risc pentru boala cardiovasculară, riscul relativ pentru decesul de cauză cardiovasculară a fost la bărbați de 2,45 (95% C.I. 1,70 - 3,53) și la femei de 2,16 (95% C.I. 1,30 - 3,58)^[51]. Alte studii au confirmat valoarea prognostică a subdenivelării de segment ST și a inversiunii undelor T ca markeri de risc pentru decesul de cauză cardiovasculară în general și pentru MSC în special. În Rotterdam Study, realizat pe 5781 pacienți, riscul relativ pentru MSC la cei cu undă T anormală a fost de 4,4 (95% C.I. 2,6 - 7,4). În ansamblu, riscul cardiovascular asociat cu o axă a undei

T anormala a fost mai mare decat pentru orice alt factor de risc^[52].

Luind in considerare riscul recunoscut de MSC in sindroamele de QT lung congenitale sau dobandite, a existat un interes crescut pentru folosirea masuratorilor intervalului QT si a dispersiei de QT in studiile populationale. Interpretarea datelor este dificila datorita posibilitatii de prelungire a intervalului QT de catre boala cardiaca de baza sau datorita hipertrofiei ventriculare stangi. De asemenea, exista probleme in masurarea intervalului QT si mai ales a dispersiei^[53, 54] ce pot limita interpretarea acestuia. O problema suplimentara de metodologie este aceea ca formula Bazett de corectare in functie de frecventa ce este folosita de obicei, nu inlatura variatia determinata de frecventa iar frecventa cardiaca in sine este un predictor de MSC, asa cum s-a aratat mai sus. Aceasta limitare apare la frecvente cardiace foarte rapide sau foarte lente.

Studii prospective din Olanda asupra indivizilor fara boli cardiace au demonstrat o asociere semnificativa intre intervalul QT prelungit si riscul de MSC sau deces de cauza cardiovasculara de-a lungul unei perioade de 15 - 28 de ani de urmarire^[55]. Studiul Dutch Zutphen a demonstrat ca barbatii cu un interval QT > 420 ms au avut un risc mai mare pentru decesul de cauza cardiovasculara decat barbatii cu interval QT mai scurt^[54]. Un studiu de urmarire pe 28 de ani a angajatilor din administratia olandeza a arata ca un QTc > 440 ms a prognosticat semnificativ statistic decesul cardiovascular cu un risc relativ de 2,1^[54]. Ambele studii au concluzionat ca QTc contribuie independent la riscul cardiovascular.

Studii comunitare ale dispersiei intervalului QT nu au demonstrat ca acest parametru sa aiba valoare pentru predictia MSC. In studiul Rotterdam^[56], dispersia de QT in tertila cea mai inalta s-a asociat cu un risc de doua ori mai mare pentru decesul de cauza cardiaca (rata de hazard 2,5; 95% C. I., 1,6 - 4,0) dar riscul pentru MSC s-a situat la limita semnificatiei statistice (rata de hazard 1,9; 95% C. I., 1,0 - 3,7). O analiza caz control din studiul Helsinki Heart Study a aratat ca dispersia de QT de referinta a fost similara la pacientii cu MSC sau cu infarct miocardic fata de cazurile de control. Analiza ultimului Ecg inregistrat in medie cu 14 luni inainte de deces a aratat ca riscul de MSC poate fi estimat prin masurarea dispersiei de QT pana la varful undeii T dar nu pana la sfarsitul acesteia. Aparitia modificarilor cu valoare predictiva aproape de evenimentul fatal, absente anterior, a indicat in acest studiu ca marirea dispersiei de QT a putut fi marker de producere a unei afectiuni cardiace.

Bazele genetice ale Mortii Subite Cardiace

MSC poate sa apara ca urmare a unei anomalii genetice mostenite ce afecteaza proteine-cheie ale cordului. Afectiuni precum sindromul de QT lung, sindromul Brugada, cardiomiopatia hipertrofica obstructiva, cardiomiopatia ventriculara dreapta, tahicardia ventriculara polimorfa catecolaminergica sau cardiomiopatia dilatativa sunt cele mai cunoscute afectiuni monogenice care predispun la MSC. Intrucat aceste afectiuni vor fi descrise in detaliu in capitolele

urmatoare ale acestui document, aici se vor evalua dovezile existente in prezent pentru existenta unei predispozitii genetice pentru MSC, necorelata cu o afectiune monogenica. Dovezile in sprijinul existentei unui factor de „susceptibilitate genetica” ce predispoaze la MSC au aparut din studii epidemiologice pe scara larga ce au demonstrat asocierea familiala pentru MSC. Doua studii importante^[22, 58] ce au fost recent publicate vor modifica stratificarea riscului pentru MSC. Primul a fost realizat ca un studiu caz-control in care au fost inrolati peste 500 de supravietuitori ai MSC si demonstreaza ca printre factorii de risc „conventionali”, istoricul familial este relevant (Odds Ratio 1,57) ca predictor independent de MSC. Al doilea studiu (Paris Prospective Study I) a inclus 7000 de subiecti urmariti pentru 28 de ani si a inregistrat 118 MSC; studiul confirma ca istoricul familial este un predictor independent puternic pentru susceptibilitatea de MSC (Odds Ratio = 1,8 dupa ajustarea pentru factorii conventionali). Este de interes observatia ca in familiile unde istoricul familial de MSC a fost prezent concomitent atat pe linie materna cat si pe linie paterna, riscul relativ de MSC a crescut la 9,4. De aceea, cele doua studii duc la o despartire majora de viziunea conventionala ce considera markerii biochimici si clinici ca cei mai importanti predictorii pentru MSC. Evident, termenul de „asociere familiala” sugereaza dar nu demonstreaza ca acesta predispozitie este transmisa genetic. Este posibil ca factori independenti de ADN sa fie responsabili pentru predispozitia familiala. Mediul familial, incluzand „factori de dieta, psihologici si de dezvoltare” pot totii sa joace un rol in determinarea acestei susceptibilitati agregate la membrii de familie. Este probabil ca dintre factorii genetici ceea ce se transmite genetic sa nu fie o varianta „rara” de ADN, asa cum se intimpla in bolile genetice, ci una sau mai multe polimorfisme (variante comune de ADN) care pot sa fie prezente la o proportie importanta din populatie fara sa determine un teren dezavantajat in sensul susceptibilitatii la MSC. Polimorfismele mono-nucleotidice (single nucleotide polymorphisms = SNPs) sunt variante ADN care pot sau nu sa fie asociate cu o consecinta functionala: polimorfisme, precum cele identificate la receptorii beta-2 adrenergici, nu determina o boala specifica, dar afecteaza functionalitatea proteinei, modificand functia ei biologica. Intrucat milioane de SNPs sunt prezente in ADN-ul fiecarui individ, este probabil ca un factor de risc este rezultatul unei „combinatii” specifice a polimorfismelor diferitelor gene care determina un teren dezavantajat. Cercetarea bazelor predispozitiei genetice pentru MSC va fi mult mai complicata decat indentificarea unei gene in cazul unei boli monogenice. Va necesita dezvoltarea echipamentelor tehnice necesare caracterizarii miilor de polimorfisme ale fiecarui individ pentru a studia asocierea dintre diferitele combinatii si MSC. Disponibilitatea tehnologiei speciale face ca acest tip de studiu sa devina fezabil.

Pentru acest moment, este important sa definim implicatiile practice ale cunostiintelor noastre curente asupra bazelor genetice ale MSC. Pare adecvata sustinerea evaluarii istoricului familial pentru supravietuitorii MSC. In prezenta agregarii familiale de stop cardiac, trebuie evaluata cu atentie existenta unei anomalii monogenice (Sindrom Brugada, sindrom de QT lung, cardiomiopatia hipertrofica...), mai ales in cazul stopurilor cardiace la tineri. Din pacate, atunci cand nu se poate stabili diagnosticul de boala transmisa genetic, se pot

intreprinde putine pentru identificarea cauzelor predispozitiei genetice pentru MSC. In aceste familii este recomandabila informarea membrilor familiei ca pot avea un teren vulnerabil pentru aritmiile cardiace si din aceasta cauza trebuie sa se realizeze riguros preventia bolii ischemice cardiace.

Moartea Subita Cardiaca in Infarctul miocardic acut si in Insuficienta cardiaca

Cauze si date clinice in moartea subita cardiaca in infarctul miocardic

La pacientii cu ocluzie acuta trombotica a unui ram coronarian major, in absenta unui infarct miocardic vechi, oprirea cardiaca se datoreaza cel mai frecvent fibrilatiei ventriculare, dar poate fi cauzata si de blocuri cardiace sau asistola, in special in cazul implicarii arterei coronare drepte. Desi evenimentul terminal determinant al mortii subite cardiace dupa infarctul miocardic este de obicei o aritmie cardiaca aceasta poate fi datorata unui nou episod ischemic, sau altui infarct in prezenta unui miocard cicatriceal sau combinatiei a acestor factori. Contributia relativa a fiecarui mecanism poate fi indirect estimata prin: studii anatomopatologice la victimele MSC, monitorizare Holter la pacientii care mor subit in timpul inregistrarii si din datele epidemiologice ale pacientilor inclusi in studii clinice dupa un infarct miocardic acut.

Epidemiologie

In era pretrombolitica mortalitatea asteptata in primii 2,5 ani dupa un IM era ceva mai mare de 15%^[60], cu doua treimi din decese de cauza aritmica, din care aproximativ 70% au avut loc in prezenta unui martor. In cazul mortilor aritmice, simptome sugestive pentru ischemia miocardica au precedat episodul terminal in aproximativ 60% din cazuri. In consecinta, la pacientii aflati in convalescenta dupa un infarct miocardic, moartea aritmica poate apare in pana la 10% din cazuri in urmatoorii 2,5 ani si ischemia nou aparuta poate fi o cauza importanta.

Datele din studii mai recente, desfasurate in era trombolitica, au aratat ca incidenta mortii cardiace si aritmice dupa IM, a fost substantial redusa pana la 5 % si respectiv 2%, la 2,5 ani de urmarire^[61, 62]. In plus TV si FV fara ischemie miocardica precedenta pot fi asteptate a se produce la 2,5 % si respectiv 0,5% din pacienti.

La pacientii postinfarct cu risc inalt (EMIAT, CAMIAT, TRACE, SWORD, si DIAMOND-MI), incidenta cumulativa a mortii aritmice la un an a fost de aproximativ 5% si de aproape 9 % la 2 ani, in timp ce incidenta mortii cardiace nonaritmice a fost de 4% si respectiv 7% in aceleasi intervale de timp. Este interesant de remarcat ca raportul intre decesele aritmice si cele nonaritmice nu s-a modificat odata cu introducerea trombolizei eficiente.

Date anatomopatologice

Frecventa leziunilor active coronariene observate cu ocazia autopsiei la victimele MSC a variat de la < 20% pana la > 80%. Intr-un studiu efectuat pe 90 inimi, infarctul miocardic acut a fost gasit la 21%, IM cicatriceal la 41% si nici un IM la 38% din speciunile examinate^[63]. Leziunile coronariene active (ruptura de placa si/sau tromboza coronariana) au fost identificate la 57% din intregul grup de victime ale mortii subite coronariene. Leziunile active coronariene au fost gasite in 89% din inimile celor cu IMA, 46% din cele cu IM cicatriceal, si 50% din cele fara infarct acut sau cicatriceal^[63]. Aceste date sugereaza ca ischemia miocardica este o cauza majora de MSC la pacientii cu boala coronariana. Poate fi cauza unica in absenta unui infarct miocardic vechi sau prezenta sa poate declansa FV. Studiile experimentale au sugerat o predispozitie crescuta pentru FV, daca ischemia miocardica a fost indusa intr-o zona aflata la distanta de un infarct vechi^[64]. Cu toate acestea, intr-o alta serie, tromboza coronariana vizibila macroscopic a fost raportata numai la 13,4% din 500 cazuri de MSC datorata bolii coronariene, mai mult un alt studiu a raportat prezenta unui tromb coronarian acut la 49% din 206 cazuri de MSC suspectata a fi de origine ischemica^[6, 65]. Diferentele mari ale incidentei leziunilor coronariene acute in seriile raportate rezulta probabil din variabilitatea selectiei cazurilor, definitia MSC in raport cu intervalul de timp de la debutul simptomatologiei pana la deces, protocolul de autopsie si tehnica histopatologica. De asemenea, rezultatele studiilor permit intelegerea cauzelor MSC la pacientii cu boala coronariana. Tratamentul actual a putut reduce incidenta leziunilor coronariene active, studiile anatomopatologice pretrombolitice raportand o incidenta semnificativ mai mare a leziunilor active coronariene (81 la 95%)^[8, 66].

Date Holter ECG

Inregistrările la declansarea colapsului (episod terminal) sunt rare. Totusi interpretarea datelor ECG obtinute in timpul procedurilor de resuscitare are valoare limitata. De exemplu, un episod de fibrilatie ventriculara inregistrat in timpul resuscitarii putea fi precipitat de o bradiaritmie. Similar, asistola la momentul opririi cardiace nu exclude posibilitatea ca aceasta sa fie precedata de fibrilatie ventriculara.

Dintr-un total de 157 pacienti din ambulator care au prezentat MSC in timpul unei inregistrari Holter la indicatie clinica, 62,4% din decese s-au datorat fibrilatiei ventriculare, 16,5% unei bradiaritmii, 12,7% torsadei de varfuri (TdV) si 8,3% tahicardiei ventriculare ca eveniment initial^[67]. Modificarile ischemice de ST-T precedand aritmia nu au fost frecvente. Modificarile de ST-T au fost observate la 12,6% din cazuri. Acest procent mic poate sa nu reprezinte adevarata frecventa a aritmiilor provocate de ischemia acuta deoarece studiul a inclus numai pacienti care au fost monitorizati Holter pentru ratiuni clinice, probabil pentru evaluarea aritmiilor, si nu reprezinta populatia generala postinfarct.

Incidenta si importanta bradiaritmiilor ca mecanism al MSC este dificil de evaluat. Chiar si evaluarea memoriei cardioverter-defibrilatoarelor implantabile nu va ajuta, atata timp cat aceste dispozitive vor stimula in mod normal

perioadele de asistola impiedicand dezvoltarea completa a bradiaritmiei. Bradicardia severa, asistola sau disociatia electromecanica sunt in general responsabile pentru aproximativ 25% din MSC^[68]. La pacientii cu insuficienta cardiaca severa, care au fost programati pentru transplant cardiac acest procent poate merge pana la 62%^[69]. Datele care sugereaza bradiaritmia ca mecanism la un sfert din pacientii care sufera MSC au fost obtinute in special de la mici grupe de pacienti la care se facea o inregistrare ECG pe termen lung la momentul decesului. Panidis si Morganroth^[70] au gasit bloc cardiac complet provocand oprirea cardiaca la 3 din 15 pacienti in timpul inregistrarii ECG ambulatorii. Roelandt si colab.^[71] au gasit o incidenta a bradiaritmii degenerand in asistola in 2 din 10 cazuri de MSC in timpul inregistrarii ambulatorii ECG, in timp ce Kempf si Josephson^[72] au gasit o bradiaritmie in 7 din 27 pacienti cu MSC in timpul Holter ECG. Desi prezenta unui bloc de ramura bifascicular si trifascicular este inalt predictiva pentru MSC^[73] mecanismul decesului poate sa nu fie bradicardia deoarece boala sistemului excitoconductor reflecta mai curand injuria miocardica extensiva, crescand in acest fel riscul de tahiaritmii. Din 2021 pacienti cu un pacemaker permanent implantat, 220 (11%) au murit dupa un interval mediu de stimulare de 50,5±7 luni. Totusi, dintre pacientii cu bloc bifascicular si trifascicular, 35% au murit subit in perioada de urmarire comparativ cu 18% la pacientii fara bloc de ramura. Pacientii cu bradicardie severa (MSC 28%), bloc atrioventricular sever (25%) sau fibrilatie atriala cu raspuns ventricular lent (25%) inainte de implantarea pacemakerului au fost mai susceptibili de a suferi un episod de MSC decat pacientii cu antecedente sincopale (MSC 15%) sau sindrom de sinus bolnav (17%).

Cauze si date clinice pentru MSC din insuficienta cardiaca

Identificarea mecanismelor si a trasaturilor MSC la pacientii cu insuficienta cardiaca este complicata de faptul ca pacientii cu insuficienta cardiaca reprezinta un spectru larg populational de pacienti postinfarct, pacienti cu CMD primara, si pacienti cu insuficienta cardiaca de alte cauze. Pentru a complica aceasta problema si mai mult, diversele studii au inclus proportii diferite de indivizi cu CMD idiopatica si CMD postinfarct. Date recente din trialul MERIT-HF^[74] au aratat o mortalitate in insuficienta cardiaca cu tratament standard (fara beta blocante) de 11% pe an, care a fost redusa la 7% pe an la cei care au primit beta blocante. In acest studiu, au fost inclusi 50% pacienti cu un IM anterior, si MSC a reprezentat 60% din totalul deceselor. Desi pacientii cu insuficienta cardiaca pot suferi MSC atat de cauza cardiaca cat si non cardiaca majoritatea vor suferi un deces de cauza cardiaca^[75] Uretsky si colab.^[76] au raportat recent ca in studiul ATLAS, pacientii cu insuficienta cardiaca prin CI au murit subit ca o consecinta a reinfarctizarii.

Intr-o subanaliza a investigatorilor MERIT-HF, proportia pacientilor care au murit subit a fost mai mare la grupul cu insuficienta cardiaca cronica mai putin severa (clasa NYHA mai mica) decat la cei cu forme mai avansate. Date similare au fost raportate si intr-o metaanaliza mare^[77].

Stratificarea riscului

Stratificarea riscului dupa infarctul miocardic (IM) urmareste sa identifice pacientii cu risc inalt de deces. Utilizarea betabloacantelor, inhibitorilor HMG-CoA reductazei (statinele) pentru hipercolesterolemie si a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei pentru pacientii cu fractie de ejectie redusa si/sau insuficienta cardiaca clinica au aratat scaderea mortalitatii dupa IM. Aceasta sectiune se va concentra in special asupra acelor pacienti la risc pentru moartea aritmica sau MSC care impun instituirea tratamentului profilactic. Mai multe teste clinice simple, unele de rutina, pot ajuta in precizarea evenimentelor aritmice ceea ce inseamna MSC si aritmii ventriculare amenintatoare de viata.

Terapia moderna postinfarct a redus mortalitatea cardiaca si a modificat valoarea predictiva a majoritatii acestor factori de risc. Deci extrapolarea rezultatelor obtinute in era pretrombolitica la situatia actuala nu mai este oportuna. In consecinta, acest document se va focaliza asupra studiilor realizate dupa introducerea trombolizei. In plus, scaderea mortalitatii reduce posibilitatea gasirii unor markeri cu o valoare predictiva ridicata.

Variabile demografice

Desi utilizarea unor parametrii complecsi a imbunatatit identificarea pacientilor la risc pentru MSC dupa IM, factorii demografici de baza sunt si ei predictorii puternici ai MSC sau ai evenimentelor aritmice dupa un IM, dar au fost in general neglijati. Aceasta se datoreaza in parte lipsei de informatie actualizata deoarece majoritatea studiilor asupra acestor factori au fost realizate in era pretrombolitica.

Datele cumulate de la pacientii placebo din studiile EMIAT, CAMIAT, SWORD, TRACE si DIAMOND-MI au aratat ca datele demografice au o valoare predictiva semnificativa pentru evenimentele aritmice (inclusiv MSC) la pacientii post IM si cu FE≤40% sau cu extrasistole ventriculare frecvente^[78] (Tabel 1). Retinem ca istoricul de infarct miocardic sau angina pectorala se coreleaza cu un prognostic prost, care este probabil consecinta prezentei bolii plurivascularare.

Fractia de ejectie a ventricului stang (FEVS)

FEVS scazuta ramane cel mai important factor de risc singular pentru mortalitatea generala si MSC. Totusi, atunci cand FEVS este sever deprimata (<15-20%), modalitatea prevalenta de deces este non-subita, iar cand decesul este subit are ca substrat mai curand bradiaritmii si disociatia electromecanica, decat tahiaritmii ventriculare.

Metaanaliza datelor de la pacientii placebo din trialurile EMIAT, CAMIAT, SWORD, TRACE si DIAMOND-MI a evaluat riscul de deces la pacientii ce au supravietuit cel putin 45 zile unui IM^[78]. Valoarea prognostica a FE a fost ajustata pentru tratament si alti factori demografici asociati supravietuirii. Metaanaliza a confirmat ca FEVS a prezis semnificativ mortalitatea de orice cauza, aritmica si cardiaca la 2 ani. O crestere absoluta cu 10% a FE a redus mortalitatea la 2 ani cu o rata de hazard de 0,61 (I.C. 95%:0,48-0,78, p<0,001)

Tabelul 1 Valoarea independenta predictiva a factorilor de risc pentru mortalitatea la 2 ani la supravietuitorii la 45 zile dupa IM

Factori de risc	Toate cauzele de mortalitate		Mortalitatea aritmica	
	HR (95% CI)	Valoarea P	HR (95% CI)	Valoarea P
Virsta (>10ani)	1,41(1,26-1,57)	<0,001	1,28(1,08-1,52)	0,005
Sex masculin	1,25(0,99-1,58)	0,06	1,62(1,10-2,38)	0,01
Fumator (actual/fost)	1,25(0,96-1,62)	0,1	1,04(0,70-1,53)	0,9
IM in istoric	1,63(1,33-1,99)	<0,001	1,70(1,25-2,30)	0,001
Istoric de HTA	1,35(1,08-1,67)	0,006	1,70(1,23-2,34)	0,001
Istoric de angina	1,63(1,31-2,04)	<0,001	1,59(1,13-2,23)	0,007
Diabet	1,29(1,01-1,64)	0,004	1,30(0,89-1,88)	0,2
TAS (>10%)	0,91(0,85-0,97)	0,002	0,84(0,77-0,92)	<0,001
Ritm cardiac (>10%)	1,14(1,08-1,21)	<0,001	1,12(1,03-1,22)	0,009
NYHA		<0,001		0,01
I	1,41(0,83-2,39)		1,72(0,80-3,73)	
II	2,18(1,30-3,67)		2,77(1,28-6,01)	
III	2,70(1,53-4,75)		3,21(1,38-7,47)	
IV	3,86(1,86-8,02)		3,53(1,09-11,45)	
Unda Q	0,68(0,55-0,84)	<0,001	0,67(0,49-0,92)	0,01
Fibrilatia atriala	0,90(0,66-1,23)	0,5	0,99(0,60-1,63)	0,99

*informatii disponibile numai pentru 4 din 5 studii
FE<35%are o sensibilitate de 40%, o specificitate 78% si acuratete

(Tabel 2)[78]. Ratele de mortalitate aritmica pe persoana si pe an au fost 3,2%, 7,7% si 9,4% pentru FE de 31-40%, 21-30% si respectiv <20% (Tabel 3). Un alt studiu a aratat ca mortalitatea supravietuitorilor dupa un infarct miocardic cu FE<40% a fost de 20% pe o perioada de urmarire de 3,5 ani si jumatate din decese au fost subite[79]. Pentru predictia unei morti cardiace o FE< 35% are o sensibilitate de 40%, 78% specificitate si 14% acuratete predictiva pozitiva[80].

FE este combinata uzual cu alti factori de risc. Deoarece este neclar ce combinatie de variabile noninvazive confera cea mai puternica valoare predictiva a riscului in era trombolitica, pare logica utilizarea unei combinatii de variabile ce reflecta diferiti factori legati de MSC, de exemplu, substratul (FE), declansatorul (extrasistolele ventriculare, tahicardia ventriculara nesustinuta) sau modulatorul (disfunctia autonoma). Studiul ATRAMI[81] a demonstrat ca o asociere de valori scazute ale markerilor autonomi cu FE scazuta a identificat un grup de

Tabelul 2 FE si riscul de mortalitate dupa IM⁷⁸

Efectul pe mortalitate a fiecarei cresteri a FE cu 10%	Mortalitatea la 45zile-2 ani Hazard (95% C.I.)
Mortalitate de toate cauzele	0,58 (0,49-0,68), p<0,001
Mortalitate aritmica	0,61 (0,48-0,78), p<0,001
Mortalitatea cardiaca	0,51 (0,39-0,66), p<0,001

Tabelul 3 Frecventa deceselor pentru fiecare tip de mortalitate la intervale variabile ale FE⁷⁸

FE	Nr pacienti	Frecventa (%) per persoana-an (a tuturor evenimentelor)		
		Toate cauzele	Cauze aritmice	Cauze cardiace
<20%	193	23,1%	9,4%	10,6%
21-30%	881	17,5%	7,7%	6,3%
31-40%	1432	6,8%	3,2%	2,2%

pacienti postinfarct cu riscul cel mai inalt de MSC si moarte cardiaca nonsubita (vezi mai jos).

Rezultatele unui studiu mai vechi din era pretrombolitica, au fost recent confirmate, aratand ca volumele ecocardiografice end-sistolic si respectiv end-diastolic erau predictorii puternici ai mortalitatii postinfarct la 6 luni dupa IMA[83]. Raspunsul la intrebarea daca acestia sunt superiori FE, asa cum s-a sugerat anterior, implica efectuarea unor studii ulterioare.

Extrasistolele ventriculare

Valoarea prognostica a aritmiilor ventriculare in stratificarea riscului postinfarct, clar demonstrata in era pretrombolitica, a fost recent reevaluat de mai multe studii. Intr-un studiu[62], 680 pacienti dintre care 379 au primit tratament trombolitic precoce, au fost monitorizati Holter-ECG, fara a se afla sub influente farmacologice intre zilele 6 si 10 postinfarct si au fost urmariti pentru 1 pana la 8 ani. Numarul mediu de ESV a fost semnificativ mai mare la pacientii care au decedat de cauze cardiace, la cei care au decedat subit, si la cei cu evenimente aritmice in primul an de urmarire. Aceasta descoperire nu a fost afectata de tromboliza, dar valoarea predictiva pozitiva a frecventei ESV a fost mai mare la pacientii trombolizati. La o sensibilitate de 40%, valoarea predictiva pozitiva a ESV pentru mortalitatea cardiaca si evenimentele aritmice la grupul cu tromboliza a fost de 19,4% si respectiv 25,8%.

Studiul GISSI-2 a aratat ca ESV frecvente sunt factori de risc independenti pentru MSC in primele 6 luni dupa IM in era trombolitica. Dupa ajustarea pentru alti factori de risc, prezenta ESV>10/ora a ramas un predictor semnificativ independent al mortalitatii totale si al MSC la 6 luni postinfarct (mortalitate totala: RR = 1,62; 95% I.C.= 1,16 - 2,26; MSC: RR=1,20; 95% I. C. = 0.80 - 1,79)[84].

Tabelul 4 Sensibilitatea si specificitatea pentru predictia evenimentelor aritmice dupa IM

Studiul	N	Criteriul	Sensibilitatea	Specificitatea
Farrell si col [85]	416	ESV>10/h	54	82
McClements & Adgey [86]	301	ESV>10/h sau repetitive	42	74
Richards si col [87]	358	ESV>60/h sau repetitive	82	40

Pentru ESV>10/ora sensibilitatea si specificitatea au fost de 42-54% si respectiv 74-82% pentru predictia evenimentelor aritmice postinfarct (Tabelul 4). Specificitatea ESV poate fi imbunatatita prin cresterea pragului pentru numarul de ESV/ora, dar cu pretul scaderii sensibilitatii.

Tabicardia ventriculara nesustinuta

In era pretrombolitica TV nesustinuta era un bun predictor al mortalitatii generale si aritmice postinfarct. In era trombolitica riscul asociat cu prezenta TV nesustinuta a devenit incert. De exemplu, trialul amplu GISSI-2 a raportat o prevalenta a TV nesustinite de doar 6-8% si prezenta sa nu a fost predictiva pentru MSC la 6 luni postinfarct^[84]. Intr-un alt studiu care a uramrit 325 pacienti pentru 30±22 luni s-a inregistrat de asemenea o prevalenta scazuta (9%) a TV nesustinite imediat dupa IMA. La analiza multivariata, spre deosebore de HRV, FE sau de statusul arterei responsabile de infarct, TV nesustinuta nu a fost un predictor independent^[61]. In prezent exista relativ putine date privind valoarea prognostica a TV nesustinite in contextul terapiei moderne postinfarct.

Cu toate acestea, combinatia TV nesustinite cu alte variabile incluzand FE scazuta si testarea electrofiziologica postinfarct a fost eficienta in identificarea pacientilor postinfarct cu risc inalt pentru moartea aritmica. Acestia, ulterior au beneficiat de implantarea profilactica a unui cardioverter-defibrilator implantabil, asa cum au demonstrat studiile MADIT si MUSTT. In trialul MADIT - Multicenter automatic defibrilator implantation trial - trialul multicentric cu defibrilator automat implantat -, terapia profilactica a salvat vietii la pacientii post IM cu risc inalt cu FE<35%, TV nesustinuta si tahicardie ventriculara inductibila nesupresibila cu antiaritmice la testarea electrofiziologica (Rata de Hazard pentru mortalitatea generala 0,46; I.C. 95%: 0,26 la 0,82, p=0,009)^[88]. Trialul MUSTT a demonstrat ca la pacientii cu boala coronariana si risc inalt stratificati prin FE<40%, TVNS si tahicardie ventriculara inductibila, riscul de oprire cardiaca sau deces aritmice a fost semnificativ scazut (76%) atunci cand pacientii au primit un defibrilator implantabil (Risc Relativ 0,24; 95% I.C. 0,13-0,45, p<0,001). Mortalitatea totala estimata la 5 ani a fost de 42% la grupul tratat cu defibrilator cardioverter implantabil (risc relativ, 0,80; I.C. 95%, 0,64 la 1,01).

Numarul de pacienti idenitificati prin combinatia FE scazuta si TV nesustinuta a fost de 3,2% printre toti supravietuitorii unui IM^[90]. Cu toate acestea, studiile MADIT si MUSTT reprezinta singura dovada certa ce demonstreaza valoarea parametrilor de risc, plecand de la impactul favorabil asupra supravietuirii al unei interventii la pacienti selectionati utilizind un asemenea parametru.

Potentialele tardive

Majoritatea studiilor utilizand SAECG dupa IM au fost realizate in era pretrombolitica. O metaanaliza a tuturor studiilor prospective disponibile asupra utilizarii SAECG dupa IM, in era pretrombolitica a aratat ca SAECG a prezis o crestere de 6 ori a evenimentelor aritmice independent de functia ventriculara si o crestere de 8 ori a evenimentelor aritmice independent de rezultatele monitorizarii Holter^[91]. Tromboliza reduce frecventa aparitiei anomaliiilor SAECG cu 37%^[92] si, in aceasta circumstanta, valoarea predictiva a potentialelor tardive a fost diminuat^[93].

Studii mai recente sustin ca SAECG este un predictor independent al evenimentelor aritmice postinfarct^[86, 93, 94]. Intr-o serie consecutiva de supravietuitori post IM, dintre care 68 % au primit trombolitice, 301 au fost examinati SAECG^[86]. La o medie de urmarire de aproximativ 1 an, 13 pacienti (4,3%) au avut un eveniment aritmice (MSC sau TV sustinuta). SAECG la externare a avut o sensibilitate de 64% (I.C. 95%:36-92%), o specificitate de 81% (I.C. 95%: 96-100%) si o valoare predictiva negativa scazuta de 11% (I.C. 95%:3-19%) pentru predictia evenimentelor aritmice. Intr-un alt studiu prospectiv cu 222 pacienti postinfarct din epoca trombolitica, prezenta potentialelor tardive la externare a fost predictiva pentru evenimentele aritmice (MSC, TV nesustinuta, sincopa), in primul an dupa IM, cu o sensibilitate de 94% si o specificitate de 72%^[94].

Utilitatea SAECG^[95] este limitata de valoarea predictiva pozitiva scazuta; prin contrast, absenta potentialelor tardive are o valoare predictiva negativa inalta.

Markeri autonomi

Acesti markeri ofera informatii asupra echilibrului autonom. De obicei riscul este crescut atunci cand exista semne de scadere a activitatii vagale a inimii.

Conceptul traditional potrivit caruia o frecventa cardiaca ridicata creste riscul a fost validat de studiul GISSI-2^[96]. Din 1815 pacienti postinfarct, frecventa cardiaca la externare a fost un predictor independent al mortalitatii totale din care MSC reprezinta aproximativ 50%.

Doi markeri au fost evaluati in studiul prospectiv ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) ce a inclus 1284 pacienti. HRV (variabilitatea ritmului cardiac) si SBR (sensibilitate baroreflexa) determinate in prima luna postinfarct sunt predictorii semnificativi ai mortalitatii^[81]. ATRAMI a demonstrat pe parcursul a 21 luni de urmarire ca HRV scazuta (SDNN<70ms) si SBR scazuta conduc la cresterea semnificativa a riscului multivariat de mortalitate cardiaca de 3,2 si respectiv 2,8 ori. Combinatia HRV scazuta si BR deprimata cresc suplimentar riscul;

mortalitatea la 1 an a crescut de la 1% atunci cand ambii markeri erau in limite normale, pana la 15% atunci cand ambii parametri erau deprimati. De importanta practica deosebita, este asocierea unei FE<35% cu HRV scazuta, si mai mult, asocierea cu SBR scazuta creste suplimentar riscul. Peste varsta de 65, ani valoarea predictiva a SBR a scazut mai mult comparativ cu HRV; pentru acest motiv, valoarea prognostica specifica a fost mai mare sub 65 ani pentru SBR si peste 65 ani pentru HRV.

ATRAMI a demonstrat ca dupa IM, analiza markerilor autonomi are o semnificatie prognostica independenta fata de factorii predictorii clinici consacratii cum ar fi FE sau aritmiile ventriculare. Combinatia de valori scazute ale markerilor autonomi si FE scazuta identifica un grup de pacienti postinfarct cu risc inalt pentru MSC si moartea nonsubita. Aceasta este sustinuta si de datele studiului EMIAT ce a inclus pacienti post IM cu FE 40% si HRV scazut, considerati a avea risc inalt pentru MSC. La acesti pacienti tratamentul cu amiodarona a redus semnificativ mortalitatea cardiaca aritmica cu 66% comparativ cu placebo (4,4% vs 12,8%, P=0,005)^[97]. Desi amiodarona a redus mortalitatea generala cu 23,2%, aceasta nu a atins semnificatie statistica (17,5 vs 22,8%, P=ns).

Turbulenta frecventei cardiace (adica variabilitatea in lungimea ciclurilor dupa o pauza postextrasistolica spontana) reprezinta o alta masura a activitatii vagale si a fost aplicata la datele din studiile MPIP si EMIAT; retrospectiv el reprezinta un predictor independent puternic al mortalitatii totale^[98].

Totusi datele din studiul MPIP provin din era pretrombolitica, iar populatia studiului EMIAT a cuprins pacienti preseleccionati cu FE scazuta. Deci valoarea prognostica a turbulentei frecventei cardiace in populatia generala postinfarct va necesita reevaluare printr-un studiu prospectiv.

Informatiile preliminare subliniaza importanta reducerii activitatii vagale la cresterea riscului de MSC si non-MSC.

Variabilele repolarizarii

Prelungirea intervalului QT este asociata cu risc crescut de MSC dupa IM^[99, 100]. Totusi, valoarea prognostica a acestui factor vine din masuratori repetate, cu fezabilitate si validitate limitata, conducand la utilizarea dispersiei de QT un marker posibil a heterogenitatii repolarizarii care a fost recent investigat. Valoarea clinica si prognostica a dispersiei de QT este limitata de reproductibilitatea slaba intra si interobservatori (eroare relativa de 25-42%) precum si de lipsa unor tehnici standardizate de masurare. Pana acum un singur studiu prospectiv a fost publicat, acesta a aratat ca dispersia de QT are o valoare mica in stratificarea riscului^[101].

Alternanta undei T in microvoltaj, un fenomen prefibrilator, a prezis semnificativ prima utilizare adecvata a terapiei cu ICD pentru TV sau FV documentata intr-o cohorta mixta de pacienti cardiaci cu ICD^[102]. In ciuda interesului crescand, alternanta in microvoltaj a undei T a fost testata pana acum numai intr-o cohorta mica de pacienti postinfarct. Intr-o cohorta prospectiva de 102 pacienti postinfarct analiza univariata a aratat ca alternanta undei T in microvoltaj a prezis tahicardia ventriculara sustinuta sau fibrilatia ventriculara dupa

o perioada de urmarire de 13±6 luni (sensibilitate 93%, valoare predictiva negativa 98% si valoare predictiva pozitiva 28%). Cea mai inalta valoare predictiva pozitiva a fost atinsa atunci cand alternanta in microvoltaj a undei T a fost combinata cu potentialele tardive^[103].

Testarea electrofiziologica

Testarea electrofiziologica, ce ramane inca un instrument invaziv util in stratificarea riscului imediat dupa infarct, a pierdut progresiv teren in era trombolitica. Obiectivul studiului consta in inducerea TV monomorfe sustinute, care depasea 5% in era pretrombolitica dar acum a scazut considerabil. Aproape jumatate din toate trialurile raportate au descoperit ca inductibilitatea TV sustinute in timpul stimulării programate nu este utila in predictia mortalitatii ulterioare sau a evenimentelor aritmice^[104]. Numerosi pacienti postinfarct cu MSC au teste electrofiziologice negative la externare, aceasta rezultand intr-o valoare predictiva negativa scazuta^[105]. Mai mult, atunci cand este luata in considerare singura, FE este superioara testarii electrofiziologice in precizarea evenimentelor aritmice dupa IMA^[106]. Deci stimularea electrica programata singura ca predictor al MSC in populatia generala postinfarct, fara TV nu poate fi recomandata^[105].

O strategie in doi timpi utilizand initial FE≤40% si aritmiile ventriculare la monitorizarea Holter (≥20ESV/ora, ≥10 dublete ventriculare/zi sau TV cu lungimea ciclului ≤600ms) si apoi testarea electrofiziologica au imbunatatit semnificativ acuratetea predictiva pozitiva a procesului de stratificare a riscului, dar pana la un nivel scazut de 18,2%^[107]. In plus, dovezile din studiile MADIT si MUSTT au confirmat ca stratificarea riscului in doi pasi, utilizand FE redusa (<40%) si TV nesustinuta drept criterii de selectie primara, urmand apoi testarea electrofiziologica, a fost utila in selectarea unui subgrup de pacienti cu risc inalt care au beneficiat de implantarea profilactica a unui ICD pentru preventia MSC, desi valoarea precisa a inductibilitatii TV este neclara.

Patenta arterei coronare responsabile de infarct

Succesul reperfuziei arterei responsabile de infarct reduce incidenta tahiaritmiilor ventriculare si a MSC, probabil prin cresterea stabilitatii electrice la periferia zonei infarctizate. Intr-o analiza multivariata a 173 pacienti postinfarct dupa examinarea rolului ocluziei unei artere responsabile de infarct, a FE ≤40%, potentialelor tardive, aritmiilor ventriculare si a variabilelor clinice, numai prezenta sau absenta unei artere responsabile de infarct patente a fost un predictor independent al evenimentelor aritmice (MSC, FV resuscitata, TV sustinuta) pe parcursul unei perioade de urmarire de 12 luni^[108]. Intr-un studiu, ocluzia arterei responsabile de infarct, evaluata prin coronarografie a avut o sensibilitate de 78% si o specificitate de 58% in a prezice evenimente aritmice (MSC, TV sustinuta si sincopa inexplicabila)^[94]. Un alt studiu cu 244 pacienti consecutivi postinfarct a aratat ca ocluzia arterei responsabile de infarct are valori predictive similare pentru end-point-ul combinat TV si MSC, dar are o valoare predictiva scazuta si mai slaba decat FE (Tabel 5)^[109].

Tabelul 5 Valoarea predictiva a ocluziei arterei coronare responsabile de infarct si FE pentru TV si MSC

	Sensibilitatea	Specificitatea	Val predictiva poz	Val predictiva neg
Obstrucția arterei responsabile de infarct	78%	61%	14%	97%
FE<40%	56%	83%	21%	96%

În prezent nu există nici o dovadă directă care să susțină utilizarea de rutină a angiografiei coronariene după infarct. Trialul TIMI-IIb a arătat că utilizarea de rutină a cateterismului cardiac a condus la creșterea de trei ori a procedurilor de revascularizare cu o mortalitate și o rată de reinfarctizare similară la 1 an comparativ cu strategia conservatoare^[110]. În plus, o metaanaliză a trialurilor randomizate a confirmat că revascularizarea prin PTCA ca adjunctiv al trombolizei nu a îmbunătățit mortalitatea la 6 săptămâni și la 1 an sau rata reinfarctizării non-fatale comparativ cu tromboliza singură la pacienții postinfarct^[111]. Deci coronarangiografia după IM nu este indicată doar pentru evaluarea riscului de MSC.

Concluzii

Atât testele non invazive cât și cele invazive au fost introduse pentru a ajuta în stratificarea pacienților post IM după riscul de MSC. Declinul mortalității cardiace în era trombolitică a accentuat limitarea inerentă în stratificarea riscului, adică valoarea predictivă scăzută. Această limitare este parțial depășită când aceste teste nu sunt utilizate împreună, deși o scădere inevitabilă în sensibilitate se produce. Deși o combinație a diferitelor teste îmbunătățește valoarea lor predictivă pozitivă această rar depășește 40% la nivele rezonabile de sensibilitate. O limitare adițională pleacă de la faptul că anumite variabile se corelează (ex. Există numeroși markeri autonomi ce investighează aspecte ale controlului vagal al funcției nodului sinusal); deci, aceștia se află în competiție atunci când sunt supuși unei analize multivariate sau unui model regresiv.

Acestea sunt variabile a căror valoare specifică crește atunci când ne deplasăm atenția de la populația generală postinfarct la grupe specifice de pacienți. Un exemplu este reprezentat de SEP (PES), care nu poate fi recomandată pentru toți pacienții postinfarct dar care poartă o valoare prognostică deosebită atunci când este utilizată la pacienți cu FE scăzută în prezența TV nesustenută, în special la cei cu infarcte mari.

Datele disponibile sugerează că rezultă combinații puternice dacă se asociază un marker ce reflectă o leziune structurală, cum ar fi FE scăzută cu markeri ai dezechilibrului autonom corelați cu instabilitatea electrică cum ar fi deprimarea HRV sau SBR.

Utilizarea inteligentă și echilibrată a parametrilor de stratificare a riscului va permite utilizarea cu succes a strategiilor terapeutice adecvate pentru a reduce incidența MSC.

Recomandări pentru stratificarea riscului de MSC: infarctul miocardic și insuficiența cardiacă

	Recomandări	Nivel de evidență	Referință
Variabile demografice	Clasa I	A	[78]
Fracție de ejecție a VS	Clasa I	A	[78–80]
Variabilitatea ritmului cardiac și sensibilitatea baroreflexă	Clasa I	A	[81, 96, 97]
Volumul VS	Clasa I	A	[83]
Extrasistole ventriculare	Clasa IIa	A	[62, 84]
Tahicardie ventriculară nesustenută	Clasa IIa	A	[61, 88, 89]
Frecvența cardiacă de repaus	Clasa IIa	A	[84]
Potentiale tardive	Clasa IIb	A	[85, 86, 91, 103]
Interval QT	Clasa IIb	B	[99]
Studiul electrofiziologic	Clasa IIb	A	[104–107]
Alternanța undei T	Clasa IIb	B	[61, 103]
Turbulența frecvenței cardiace	Clasa IIb	B	[98]
Patenta arterei responsabile de infarct	Clasa IIb	B	[108, 109]
Dispersia QT	Clasa III	B	[101]

Acest tabel conține doar stratificarea riscului pentru MSC: alte evenimente clinice au fost anticipate utilizând metode de stratificare diferite

Prevenția Mortii Subite Cardiace post Infarct Miocardic și în Insuficiența Cardiaca

Datorită mecanismelor complexe ce duc la MSC, în principal datorate tahiaritmilor ventriculare, pot fi luate în considerare o varietate de tinte terapeutice^[112,113]. Acestea pot varia de la limitarea dimensiunilor infarctului și prevenirea de noi evenimente ischemice (rezultate din progresia bolii arteriale coronariene și instabilitatea plăcii) la modularea activității neuroendocrine, acțiuni antiaritmice și de prevenire a fibrilației, toate desemnate să prevină sau să oprească tahiaritmiile ventriculare.

Termenii în profilaxie „primară” și „secundară” nu sunt folosiți în mod curent în contextul aritmiei ventriculare. La pacienți care nu au suferit încă o aritmie ventriculară amenințătoare de viață, dar care sunt cu risc înalt de a avea o asemenea aritmie, terapia care este folosită pentru a preveni o aritmie ventriculară sustinută, este descrisă în mod obișnuit ca profilaxie primară. Terapia profilactică similară recomandată pentru pacienții care au suferit deja o oprire cardiacă sau o tahicardie ventriculară sincopală/hipotensivă este cunoscută ca „profilaxie secundară”. Este important de arătat că studiile despre eficacitatea medicamentelor/intervențiilor în „mecanismele” specifice de deces din infarctul miocardic și insuficiența cardiacă sunt dependente de fiabilitatea și validitatea clasificării utilizate. Diferențele în clasificarea decesului adoptate în trialuri diferite pot fi responsabile de unele dintre discrepanțele observate. ZIESCHE și colab.^[114] au raportat recent că atunci când 10 descrieri folosite pentru clasificarea decesului în trialul V-HeFT^[115] au fost clasificate independent de 21 investigatori SOLVD^[116], concordanța a fost observată în 50% din cazuri. Ei au concluzionat că interpretările discrepante ale modalității de deces pot fi socotite responsabile pentru datele divergente ale celor 2 studii despre incidența MSC și despre eficacitatea enalaprilului pentru reducerea acesteia. Mai mult, dovada adusă de MERIT-HF că MSC este o cauză mai frecventă de moarte la pacienții cu disfuncție mai puțin severă de VS este în contrast cu dovada adusă de trialurile ce au utilizat ICD care au demonstrat că aceste dispozitive sunt mai eficiente la pacienții cu disfuncție mai severă de VS^[74]. Este interesantă presupunerea că această discrepanță poate să depindă, de asemenea, de sistemul de clasificare utilizat pentru stabilirea modalității de moarte.

Această discuție sprijină părerea că mortalitatea totală este probabil unicul „end point” important în trialurile de infarct miocardic și insuficiența cardiacă. Ca o consecință, secțiunea următoare și tabelele cu recomandări prezentate la sfârșitul documentului furnizează o analiză și o ordonare a datelor disponibile despre reducerea MSC și de aceea este afectată de limitările descrise mai sus; oricum, tratamentul pacienților trebuie să urmărească reducerea mortalității totale.

Prevenția primară

Medicamente fara proprietati electrofiziologice

Cativa agenți fără efecte directe sau numai cu efecte indirecte pe substratul electrofiziologic cardiac s-au dovedit eficiente pentru ameliorarea evoluției clinice la pacienți după IM sau cu ICC^[112]. În cele mai multe studii controlate, prospective, care au testat eficacitatea unor astfel de agenți, „end point”-ul primar a fost reprezentat de toate cauzele de mortalitate.

Tabelul 6 arată rezultatele privind toate cauzele de mortalitate în diferite metaanalize (modificat de HENNEKENS și colab.^[117]) și în studiile placebo controlate asupra agenților trombolitici și anti-trombotici (vezi paragraful de mai jos) prezentând efectul diferitelor medicamente non antiaritmice utilizate pentru prevenția primară.

Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA)

Utilizarea IECA a fost investigată la pacienți cu infarct miocardic recent^[128 – 134] și la pacienți cu disfuncție cronică asimptomatică de VS^[135], insuficiența cardiacă moderată^[136] și severă^[116]. Tratatamentul cu IECA a determinat o reducere a progresiei către insuficiența cardiacă manifestă și o scădere a deceselor determinate de IC progresivă și MSC. De notat, reducerea MSC prin IECA a fost cuprinsă între 30-54%, care a fost statistic semnificativă în unele studii^[128, 131]. În alte studii^[132, 135], contribuția IECA a fost probabil subestimată, deoarece pacienții care au avut o oprire cardiacă în timpul IC manifeste s-a considerat că au murit din cauza IC progresive.

Blocanți ai receptorilor aldosteronici

În cursul insuficienței cardiace congestive, hiperstimularea sistemului RAA conduce nu numai la nivele plasmatiche crescute de angiotensina II, dar și de aldosteron circulant. Nivelele crescute de aldosteron nu sunt inhibitate de terapia cronică cu IECA. RALES^[119] a arătat că terapia cu spironolactona la pacienții care primesc diuretice, IECA și, în cele mai multe cazuri, digoxin a fost asociată cu scăderea semnificativă a deceselor prin IC progresivă și MSC. Explicatia pentru ultimul efect este neclară, dar poate consta în prevenirea hipokalemiei și scăderea fibrozei interstițiale determinate de aldosteron^[137].

Agenti hipolipemianți

Studiile 4S^[138], CARE^[139] și LIPID^[140] nu au recrutat pacienți cu IC manifestă dar populația lor postinfarct a inclus pacienți cu disfuncție de VS asimptomatică. În aceste studii, scăderea mortalității generale la pacienți care au primit tratament cu agenți hipolipemianți a fost paralelă cu scăderea MSC. În 4S tratamentul cu simvastatin a fost asociat, de asemenea, cu scăderea insuficienței cardiace, care a fost atribuită în principal prevenirii recurenței infarctului miocardic^[138]; deși nu sunt furnizate date despre contribuția specifică a MSC la mortalitatea globală, este probabil că o parte a beneficiului la pacienții tratați este datorată puternicei asocieri între ocluzia coronariană acută și acest mod de deces.

Tabelul 6 Impactul agentilor/interventiilor fara proprietati electrofiziologice cardiace directe in general sau pe MSC la pacienti post IM cu sau fara disfunctie de VS

Clasa de medicamente	Nr. de pacienti	Riscul relativ de deces (95% CI)	Riscul relativ de MSC (95% CI)	Referinte
IECA				[113]
In timpul IM	100 963	0.94 (0.8-0.98)		[117]
Dupa IM	15 104	0.83 (0.71-0.97)	0.80 (0.70-0.92)	[118]
Blocanti ai receptorilor de aldosteron	1663	0.70 (0.60-0.82)	0.71 (0.54-0.95)	[119]
Agenti hipolipemianti				
Statine	30 817	0.71 (0.64-0.80)		[120]
Acizi grasi n-3 polinesaturati	11 324	0.70 (0.56-0.86) ^{oo}	0.55 (0.40-0.74)	[121]
Nitrati				
Tratament precoce	81 908	0.94 (0.90-0.98)	na	[117]
Magneziu				
Tratament precoce	61 860	1.02 (0.96-1.08)	na	[117]
Trombolitice			na	
In timpul IM	58 600	0.82 (0.77-0.87)	na	[122]
Aspirina			na	
Dupa IM	17 187	0.75 (0.71-0.79)	na	[123]
Abciximab	2399	0.43 (0.19-0.97)	na	[124]
Anticoagulante orale ^{**}	10 056	0.78 (0.69-0.87)	na	[125]
Heparina ^{***}	5130	0.90 (0.62-0.90)	na	[126]
PTCA ^{****}	2606	0.66 (0.46-0.94)	na	[127]

*Dupa stentare coronariana

**Reducere semnificativa a mortalitatii in terapia anticoagulanta orala intensa definita ca 2.8<INR<4.8

***Toate datele (dozaj mare si scazut) in absenta aspirinei

****PTCA vs. terapie trombolitica

^{oo}Mortalitate globala testata prin unul sau mai multi parametri combinati in ceea ce priveste „end point”-ul primar al studiilor

Recent, suplimentarea cu acizi grasi n-3 polinesaturati (850/882mg de acid eicosapentanoic - EPA si docosahexanoic acid - DHA ca ester de etil in raport EPA/DHA=1/2) a fost eficienta in ameliorarea evolutiei clinice a pacientilor cu boala coronariana dar nu si cu vitamina E (300mg).

Nitrati

Cateva studii au aratat ca eficacitatea antiischemica a nitratilor nu se traduce printr-o reducere a mortalitatii si morbiditatii la pacienti cu IM acut. Intr-adevar datele colectate in era pretrombolitica au sugerat un beneficiu potential al acestor medicamente atunci cand sunt administrate intravenos in faza precoce a IMA, cu o reducere de pana la 35% a mortalitatii generale^[142]. Date mai recente, adunate, din era trombolitica au aratat ca nitratii influenteaza minim supravietuirea in prima luna dupa IMA^[134], cu 3 pana la 4 decese pentru fiecare 1000 pacienti tratati^[133]. De aceea, nitratii nu sunt propusi pentru administrarea de rutina la pacienti post IMA, desi aceste medicamente sunt indicate pentru calmarea durerii anginoase si ca vasodilatatori la pacienti cu IM asociat cu IVS.

Terapia cu magneziu

Eficacitatea administrarii suplimentare intravenoase a magneziului este controversata. Metaanalizele trialurilor controlate, au aratat o scadere cu 45% a riscului de mortalitate globala asociata cu administrarea precoce a magneziului^[143, 144]. In cele mai multe asemenea studii, reducerea mortalitatii pare sa fie mediata de scaderea dezvoltarii IC congestive. Studii

mai recente au esuat in a confirma un beneficiu de la magneziu. Datele contradictorii dintre primele studii si cele mai recente par sa fie asociate cu profilul de risc scazut al pacientilor selectati^[133] si intarzierea tratamentului (mediana de 12h) de la debutul simptomelor^[145, 146], in mai multe studii recente.

Terapia trombolitica si antitrombotica

In timpul ultimelor decade, a devenit indiscutabil ca tratamentul trombolitic in stadiul acut al IM reduce riscul ulterior de deces cu 18 pana la 50%^[122, 123, 147 - 150]. Cea mai importanta limitare a terapiei trombolitice este reprezentata de ineligibilitatea acestui tratament pentru aproape jumatate pana la doua treimi din pacientii cu IMA, in principal datorita contraindicatiilor, prezentarii tardive sau modificarilor ECG nondiagnostice^[123, 147].

O proportie variabila a beneficiului trombolizei este secundara unei reduceri a MSC, desi date specifice in aceasta privinta nu sunt prezentate in diferitele trialuri. Beneficiul terapiei trombolitice creste pana la 25% cand este administrata aspirina oral^[123]; de asemenea, in faza precoce, in timp ce utilizarea aditionala a heparinei nu pare sa fie eficienta^[151-153]. Dupa compararea directa a agentilor trombolitici disponibili in trialuri mari, nu au fost dovedite avantaje majore distincte pentru vreunul dintre acestia^[147, 152 - 154].

Tratamentul cronic cu aspirina este asociat cu o scadere cu 25% a mortalitatii globale la pacientii post IM. Desi aceste rezultate sunt sustinute de datele acumulate de la mai multe trialuri^[155] si nu dintr-unul singur, utilizarea de rutina a aspirinei dupa IMA este justificata de impactul sau suplimentar

in prevenirea reinfarctizarii non fatale si AVC^[156]. Cu toate ca ticlopidina nu a crescut supravietuirea la pacienti cu boala ischemica cardiaca, tratamentul cu acest medicament pare justificat ori de cate ori aspirina nu poate fi administrata, deoarece scade incidenta AVC-urilor^[157]. Anticoagularea cronica pare sa fie mai putin eficienta decat terapia antitrombotica in prevenirea decesului, dar nu si in prevenirea evenimentelor cardiovasculare viitoare^[158 – 160].

Revascularizarea coronariana

Revascularizarea poate fi benefica in scaderea MSC prin doua mecanisme principale: prevenirea ischemiei acute si modificarea substratului miocardic declansator de aritmii ventriculare. Revascularizarea poate fi efectuata fie prin interventii coronariene percutane (PCI), fie prin by-pass coronarian (CABG). In acest capitol, revascularizarea va include ambele modalitati de tratament cu selectia bazata pe pacient sau pe factori ce tin de leziune care nu vor fi discutati aici.

Angina cronica stabila

Singura dovada certa ca revascularizarea reduce riscul de deces in angina cronica stabila deriva din trialuri cu tratament medical vs. chirurgical realizate cu mai mult de 20 de ani in urma^[161]. Aceste studii nu au privit MSC ca un aspect distinct de mortalitate generala, dar intrucat majoritatea deceselor tardive la pacienti la care s-a facut terapie de revascularizare sunt cardiace este justificat a se presupune ca CABG reduce riscul de moarte de origine cardiaca subita/nonsubita.

Angina instabila

Studii recente au aratat ca tratamentul agresiv al acestor pacienti prin arteriografie coronariana precoce si revascularizare poate scadea suplimentar riscul pentru un „end-point” combinat reprezentat de decesul precoce, infarctul miocardic sau ischemia recurenta^[162]. Intr-un singur studiu a existat o scadere semnificativa a mortalitatii la 1 an in grupul tratat invaziv^[163], dar MSC nu a fost raportata in mod special. Aceasta ar fi fost de asteptat sa se traduca printr-o reducere a prevalentei substratului MSC tardive asociata cu disfunctie ventriculara stanga post IM. Oricum, interpretarea acestor studii este complicata de faptul ca in grupurile tratate conservator si invaziv, criteriile de diagnostic pentru IM au fost diferite, putand inclina informatiile asupra infarctului miocardic in favoarea strategiei invazive.

Infarctul miocardic acut

Fibrilatia ventriculara primara in IMA apare, de obicei, ca un eveniment precoce, tipic in timpul primelor 2h de la debutul simptomelor. Daca pacientul nu se prezinta la spital foarte rapid, rolul terapiei de reperfuzie in prevenirea FiV primare fie prin medicamente fibrinolitice, fie prin revascularizare mecanica, este limitat. Oricum, terapia de reperfuzie are un rol clar in scaderea mortalitatii intraspitalicesi in timpul IM, prin reducerea atat a mortii aritmice datorate FiV primare, cat si a deceselor de cauze „mecanice” precum socul cardiogen, FiV secundara sau ruptura cardiaca. Mai mult decat

atat, realizarea cu succes a patentei vasculare si fluxului TIMI 3 determina mentinerea functiei ventriculului stang, reducerea dilatarii ventriculare^[164, 165] si a substratului pentru tahiaritmii ventriculare tardive si MSC. Recenta clasificare a IMA propusa de comitetul asociat ESC/ACC^[166] a considerat ca prezenta unei cresteri a CK-MB de 2 ori mai mare dupa PCI este un criteriu suficient pentru diagnosticul de IMA. S-a aratat ca aceste microinfarcte sunt asociate cu o proportie crescuta de evenimente adverse in perioada de urmarire, inclusiv mortalitate crescuta. Unul din mecanismele de baza pentru MSC a fost propus ca fiind reprezentat de TV-urile initiate in ariile de necroza parcelara dupa embolizari difuze in timpul PCI. Utilizarea inhibitorilor de GP IIB-IIIa scade incidenta evenimentelor adverse post procedurale la 30 de zile si in particular, reduce incidenta IMA non Q. Acest efect poate explica beneficiul prelungit al acestor medicamente in urmarirea pe termen lung, observat foarte bine pana la 3 ani dupa PTCA si pana la 1 an dupa implantarea de stent^[124, 167], cu scaderea semnificativa a mortii cardiace in general, dar antrenand probabil si o scadere a incidentei MSC. A ramas sa fie confirmat beneficiul altor metode de a preveni embolizarea distala (embolectomia sau sistemele de aspirare, filtre) atunci cand inhibitorii de GP IIB-IIIa par inefficienti din cauza trombusului prea mare care incarca placa degenerata, cum ar fi leziunile din graft-urile venoase.

Cu toate ca trialurile randomizate discutate mai sus sugereaza un avantaj potential al PCI primare, exista o dezbatere in desfasurare daca aceste beneficii pot fi transferate la intreaga populatie spitalizata^[168]. Doua imbunatatiri tehnice recente au potential pentru ameliorarea tardiva a evolutiei clinice. Utilizarea stent-urilor a crescut succesul in leziunile complexe, a scazut ocluzia precoce^[169] si re-stenoza tardiva, dar nu a scazut mortalitatea tardiva^[171]. Invers, inhibitorii GP IIB-IIIa amelioreaza perfuzia miocardica si fluxul TIMI 3 si scad afectarea VS dupa PCI in IMA^[172–174]. Efectele lor pe mortalitatea precoce si tardiva in aceasta indicatie n-au fost inca bine studiate in trialuri de marime adecvata. Nici un studiu nu a analizat separat MSC dupa PTCA primara pentru IMA, dar la fel cum PCI determina o scadere mare a decesului fata de tromboliza dupa IMA, deasemenea este probabil ca MSC, componenta principala a mortalitatii tardive, sa fie afectata.

Supravietuitori ai mortii subite cardiace.

Boala arteriala coronariana aterosclerotica severa este o descoperire patologica frecventa la supravietuitorii unei MSC si ischemia miocardica acuta este adesea un factor declansator. La pacienti cu TV polimorfa inductibila, FiV sau cu un substrat anatomic cunoscut pentru aritmii, cum ar fi anevrismele ventriculare, revascularizarea cu succes poate fi insuficienta pentru a preveni episoadele recurente de oprire cardiaca. Numai 50% din aritmiile ventriculare inductibile vor fi suprimate dupa simpla revascularizare coronariana si de asemenea, ramane un risc mare la pacienti cu teste electrofiziologice postoperatorii negative^[175]. Dovezi inregistrate la supravietuitorii unei morti cardiace cu defibrilator implantabil arata ca socuri adecvate sunt frecvente chiar in absenta aritmiei sustinute inductibile dupa revascularizare miocardica^[176].

Agenti inotropi pozitivi

Cativa agenti inotropi pozitivi au fost investigati la pacienti cu IC congestiva. Studii controlate care au testat eficacitatea acestor agenti au aratat rezultate dezamagitoare, aceleasi studii raportand o crestere clara a mortalitatii totale printre pacientii la care s-au administrat medicamente cum ar fi xamoterol si milrinona^[177]. Mecanismul decesului asociat cu administrarea de agenti inotropi pozitivi nu pare sa fie in legatura cu agravarea insuficientei cardiace ci cu o crestere a MSC. Digoxinul pare sa aiba un rol neutru asupra evolutiei clinice globale la pacienti cu IC congestiva. Studiul Digitalis Investigator Group (DIG)^[178] a raportat un efect neutru asupra mortalitatii totale si o scadere semnificativa in nevoia de spitalizare pentru agravarea IC. De notat ca in acest studiu o crestere semnificativa, cu 14%, a mortii cardiace nu s-a datorat unei IC progresive, desi numarul de MSC nu a fost raportat.

Medicamente cu proprietati electrofiziologice

In ultimii ani au fost furnizate dovezi solide ca oprirea unei aritmii ventriculare nesustinite spontane cu medicamente antiaritmice^[179] nu se traduce in scaderea riscului in cazurile obisnuite^[180]. In unele circumstante, de exemplu dupa IM, administrarea medicamentelor antiaritmice, cum ar fi blocantele ale canalelor de sodiu, poate fi nociva in mod special.

Tabelul 7 rezuma efectele medicamentelor antiaritmice cu proprietati electrofiziologice asupra evolutiei clinice.

Blocanti ai canalelor de sodiu

Administrarea intravenoasa de xilina in timpul IMA nu s-a dovedit a fi eficienta in prevenirea aritmiilor fatale ulterioare si, intr-adevar, utilizarea sa a determinat unele temeri asupra unei posibile actiuni periculoase a medicamentului atunci cand a fost comparat cu placebo^[181]. Administrarea profilactica a blocantilor canalelor de sodiu este asociata cu o crestere a riscului de mortalitate globala, bazata numai pe efectul proaritmie al acestei terapii. Desi cele mai solide date se refera la medicamente ca encainida, flecainida^[180] si moricizina^[191], acest pericol nu pare sa fie delimitat pentru un singur agent sau subclasa de agenti (tabelul 7)^[182]. Cel mai mare risc in actiunea blocantilor canalelor de sodiu se observa in timpul primei luni de tratament activ^[180, 191, 192]; dupa acest timp, poate fi prezent un exces de mortalitate rezidual.

In concluzie, blocantii canalelor de sodiu nu furnizeaza nici un beneficiu si sunt probabil un potential pericol in tratamentul profilactic la pacienti dupa IMA, cu aritmii ventriculare documentate.

Tabelul 7 Impactul agentilor cu proprietati electrofiziologice asupra decesului la pacienti post IM cu sau fara disfunctie de VS

Clasa de medicamente	Nr. de pacienti	Riscul relativ de deces (95% CI)	Valoarea P	Referinte
Blocanti ai canalelor de sodiu				
In timpul IM				
Lidocaina	9155§	1.38 (0.98-1.95)	<0.05	[181]
Dupa IM				
Clasa I a	6582§	1.19 (0.99-1.44)	0.07	[182]
Clasa I b	14 033§	1.06 (0.89-1.26)	0.50	[182]
Clasa I c*	2538§	1.31 (0.95-1.79)	0.10	[182]
Flecainida si encainida	1455^	3.6 (1.7-8.5)	0.0006	[180]
Betablocante**				
In timpul IM				
	28 970§	0.87 (0.77-0.98)	0.02	[183]
Dupa IM				
	24 298§	0.77 (0.70-0.84)	<0.001	[183]
Carvedilol***	1959	0.77 (0.60-0.98)	0.03	[184]
In ICC				
Carvedilol	1094	0.74 (0.51-1.06)	0.098	[184]
		0.44 (0.28-0.69)	<0.001	[185]
		0.51 (0.28-0.92)	na	
Bisoprolol	2647	0.66 (0.54-0.81)	<0.0001	[186]
		0.56 (0.39-0.80)	<0.01	
Metoprolol	3991	0.66 (0.53-0.81)	<0.0009	[74]
		0.59 (0.45-0.78)	<0.0002	
Amiodarona	6500§	0.87 (0.78-0.99)	0.03	[187]
		0.71 (0.59-0.85)	0.0003	
Blocanti ai canalelor de potasiu				
d-sotalol				
	3121	1.65 (1.15-2.36)	<0.006	[188]
		1.77 (1.15-2.74)	0.008	
Dofetilid in ICC	1518	0.95 (0.81-1.11)	>0.05	[189]
Dofetilid post IM		reducere nesemnificativa		[190]
Blocanti ai canalelor de calciu				
	20 342§	1.04 (0.95-1.14)	<0.41	[182]

*Datele furnizate cuprind CAST si alte studii mici

^Date despre MSC din CAST

**Comentarii asupra efectelor betablocantelor in MSC - studii textul

***Post IM cu FE<40%

§Date rezultate din metaanalize

Beta-blocante

Datele adunate in ultimii 20 de ani demonstreaza, cu convingere, ca tratamentul cu beta-blocante este asociat cu o ameliorare a evolutiei clinice la mai multe grupuri de pacienti[60, 183, 193, 194]. Eficacitatea acestui tratament la pacienti post-IM este corelata cu o scadere a mortalitatii totale asociata cu medicamentele si necorelata cu timpul cand a fost initiata terapia dupa evenimentul acut[183].

O analiza recenta a 31 trialuri cu beta-blocante[195, 196] a aratat ca doar 13 trialuri au raportat date despre scaderea MSC, aratand o scadere de la 51% la 43% la pacientii tratati cu beta-blocante (n=7219) fata de grupul netratat (n=6956).

Recent, trialul CAPRICORN la pacienti cu disfunctie ventriculara stanga (FE< 40%) dupa infarct miocardic a demonstrat un efect benefic al carvedilolului pe mortalitatea totala si o tendinta de scadere a MSC[184].

Pacientii cu istoric de IC congestiva[74, 186, 193, 197-200] sau functie VS scazuta[201] tind sa arate cel mai mare beneficiu in scadererea mortalitatii. Desi selectivitatea nu pare sa fie un determinant critic al beneficiului, selectia medicamentului trebuia sa ia in considerare ca cele mai multe date provin din studii care investigheaza mai multi agenti lipofili[183]. O contributie importanta pentru ameliorarea evolutiei cu aceste medicamente este legata de o scadere substantiala (intre 40-55%) in rata MSC (vezi tabelul 7)[202]. De asemenea, betablocantele reduc riscul de reinfarctizare. Introducerea recenta a unor noi categorii de medicamente, ca tromboliticele, IECA, blocanti ai receptorilor de aldosteron ca si revascularizarea concomitenta sau aspirina nu pare sa limiteze beneficiul independent asupra evolutiei clinice dat de betablocante, asa cum este sugerat de evidenta scaderilor de risc rezidual intre 30-50%[203].

In concluzie, betablocantele trebuie privite ca obligatorii in tratamentul profilactic al pacientilor cu IMA, in faza post IM si la pacienti cu IC congestiva. Sunt necesare eforturi suplimentare pentru a creste rata de administrare a betablocantelor (in prezent de 35%) la pacienti post IMA[203-205].

Amiodarona

Amiodarona are multiple actiuni, incluzand blocarea canalelor de potasiu si sodiu, efecte antiadrenergice, vasodilatatie coronariana si efecte pe metabolismul hormonilor tiroidieni. Are un profil de siguranta favorabil, in masura in care sunt avute in vedere efectele sale pe substratul electrofiziologic si functia de pompa[206].

Amiodarona a fost investigata extensiv pentru tratamentul profilactic al pacientilor cu risc, inclusiv la cei cu functie ventriculara afectata. Desi studiile initiale au sugerat o evolutie clinica pozitiva asociata tratamentului cu amiodarona, trialuri randomizate, mai recente, au aratat ca amiodarona are efecte minime sau nule pe mortalitatea totala[187]. Acest efect neutru pare sa nu depinda de selectia pacientilor, rezultate similare fiind gasite la pacientii dupa IMA[207-211] si la cei cu IC congestiva. Totusi, amiodarona furnizeaza protectie substantiala (30%) impotriva MSC, dar din motive ramase necunoscute, acest beneficiu este contrabalansat de o crestere a deceselor non-subit legat de medicament. Frecventa mare a

intreruperii tratamentului, de pana la 41% (in trialurile 'oarbe', dar nu si in trialul „open-label” GESICA), poate subestima beneficiul medicamentului. Analize retrospective au sugerat ca in prevenirea primara a mortii dupa IM cel mai mare (daca nu intregul) beneficiu al amiodaronei a derivat din combinarea cu un beta-blocant[208, 216].

In concluzie, avand in vedere efectul sau neutru pe mortalitatea totala, amiodarona poate fi administrata in siguranta la pacientii cu aritmii ventriculare nesustinite simptomatice sau cu fibrilatie atriala, chiar si in prezenta ICC. Eficacitatea sa pe evolutia clinica la subsetul de pacienti post-IM este subiectul unor trialuri prospective in desfasurare. Totusi, nu este indicata de la inceput pentru ameliorarea prognosticului.

Blocantii canalelor de potasiu

Blocantii canalelor de potasiu au fost investigati extensiv si dovezile sugereaza ca au efect neutru asupra mortalitatii generale in cazul dofetilidului[189, 190] si chiar nocive in cazul d-sotalolului[188]. Un avantaj mic, surprinzator pe mortalitate a fost demonstrat dupa IM cu d,l-sotalol, un antiaritmie care combina actiunea beta-blocanta cu cea blocanta a canalelor de potasiu, atunci cand este comparat cu clasa I de agenti antiaritmici. Totusi, datele comparative adunate de la pacienti cu TV sustinute au aratat ca d,l-sotalolul este mai eficient (sau mai putin nociv) decat blocantii canalelor de sodiu in prevenirea MSC[217]. Pe baza acestei informatii utilizarea d,l-sotalolului, este o alternativa rezonabila la amiodarona, ori de cate ori amiodarona este contraindicata sau netolerata. Totusi, trebuie luat in considerare potentialul sau proaritmie de a produce tahicardia TdP (torsada vanturilor)[218].

Blocantii canalelor de calciu

Datele adunate din studii controlate au aratat ca, in general, tratamentul cu blocanti de calciu la pacienti dupa IM poate fi asociat cu o usoara crestere in mortalitatea generala. In ciuda dovezilor experimentale ale unui efect antiischemic al blocantilor de calciu, lipsesc date convingatoare despre beneficiul acestor agenti in tratamentul IMA. Tratamentul bolii arteriale coronariene cu blocanti de calciu care scad frecventa cardiaca par sa reduca riscul de IM ulterior, dar fara efecte asupra mortalitatii globale[219-222]. Invers, agentii care cresc frecventa cardiaca administrati la populatii similare de pacienti au aratat o tendinta catre scaderea mortalitatii globale[182]. Nu au fost adunate date despre eficacitatea acestor agenti la pacientii cu IC congestiva. In concluzie, tratamentul cu blocanti ai canalelor de calciu nu este recomandat ca tratament profilactic la pacientii cu risc de aritmii ventriculare amenintatoare de viata.

Defibrilatorul implantabil (ICD)

ICD a fost proiectat initial pentru a preveni MSC la pacienti cu aritmii ventriculare sustinute amenintatoare de viata[223-226]. S-a demonstrat repede ca ICD-urile sunt eficiente in conversia TV sustinute si a FiV[227-230]. Totusi, valoarea clinica completa a acestor dispozitive nu a fost demonstrata pana cand au fost facute studii clinice care au

Tabelul 8 Impactul ICD asupra altor terapii incluzind ICD ca preventie primara a MSC

Trialul	Funcția VS	Alte criterii	Grup de control	Grup de studiu	Nr.de pacienti	Risc de deces (95% I.C)	P
MADIT	FE<36%	clinic TVNS TVS induct.la SEP	AA ghidate EF (80% amio)	ICD	196	0.46(0.26-0.92)	0,009
MUSTT	FE<40%	clinic TVNS TVS induct.la SEP	fara terapie	EF-ghidat (AA sau DI)	704	0.73(0.53-0.99)	0,04
CABG-Patch	EF<36%	potentiale tardive, CABG	fara tratament	ICD	900	1.07(0.81-1.42)	0,64

AA=antiaritmice, CABG=By-pass coronarian, IC=interval de siguranta, EF=fracție de ejectie, EF= electrofiziologic, DI=defibrilator implantabil, SEP=stimulare electrica programata, TVNS=tahicardie ventriculara nesustinuta, TVS=tahicardie ventriculara sustinuta

utilizat mortalitatea totala ca „end-point” primar. Asemenea trialuri sunt esentiale, deoarece conditiile subiacente care prin ele inele poarta un prognostic amenintator, cum ar fi IC congestiva severa sau ischemia acuta, pot fi documentate la 30-50% din toti pacientii care decedeaza printr-o moarte aritmica^[60].

Tabelul 8 rezuma datele din trei trialuri prospective randomizate (MADIT^[231], CABG-Patch^[232] si MUSTT^[89]) care au investigat impactul ICD-urilor in preventia primara a MSC.

In toate studiile au fost inrolati numai pacienti cu boala coronariana, predominant pe baza unui IM in antecedente, pana la 60% dintre ei suferind de IC.

Primul trial controlat de preventie primara, MADIT, a selectat pacienti cu FE<36% si TVNS asimptomatice. Daca TVS a fost inductibila si nu a fost oprita de administrarea intravenoasa de procainamida in timpul SEP, pacientii au fost randomizati cu DI sau terapie medicala optima. Studiul a fost stopat, incheiat prematur datorita faptului ca terapia cu DI s-a asociat cu o scadere de 54% a mortalitatii totale. A fost prima dovada ferma in favoarea efectului benefic al terapiei cu DI vs. medicamente asupra mortalitatii generale.

Constatările din MADIT au fost recent sustinute de cele din MUSTT, care a inclus pacienti cu FE<40% si TVNS. Daca TV a fost inductibila, pacientii au fost randomizati catre cea mai buna terapie medicala (antiaritmice selectate prin testari seriate sau DI daca selectia medicamentelor esua) sau fara terapie. Ipoteza a fost ca terapia ghidata de testarea electrofiziologica a fost superioara lipsei de terapie, in scaderea incidentei mortii aritmice si opririi cardiace la aceasta populatie. Din toti pacientii testati prin testarea EF, 46% au primit in final un DI. Studiul a aratat o reducere totala de 27% a mortii aritmice si a opririi cardiace (cu o semnificatie statistica la limita, p=0,04) la pacientii la care s-a efectuat testare EF. De notat ca, analiza ce a comparat pacientii care au primit un DI (in final, implantat la 46% din pacientii care au primit tratament antiaritmice) cu grupul de control sau cu subgrupul ce a primit medicamente, a aratat o scadere foarte mare a mortalitatii atat aritmice, cat si totale in grupul cu DI. Utilizarea beta-blocantelor si a IECA a fost egal distribuita in grupurile studiate.

Studiul CABG-Patch a folosit prezenta potentialelor tardive pe ECG cu semnal mediat si FE scazuta ca indicatori de risc si a randomizat pacienti programati pentru CABG electiva,

pentru DI sau fara terapie. Studiul a fost terminat prematur deoarece o analiza intermediara nu a aratat nici o diferenta intre grupuri. Mortalitatea la 2 ani a fost 18%, comparativ cu 32% in trialul MADIT si 28% in studiul MUSTT. Evolutia neutra in acest studiu ridica intrebari asupra valorii potentialelor tardive ca factor de risc. Pe de alta parte, revascularizarea poate juca un rol important in modificarea riscului aritmice. In concluzie, studiile interventionale primare privind DI vs. cea mai buna terapie medicala furnizeaza dovezi convingatoare pentru o reducere in mortalitatea generala prin terapia cu DI vs. medicamente, in grupurile selectate cu risc crescut (de exemplu, pacienti cu FE a VS scazuta, TVNS si TVS induse prin stimulare programata). Aceasta reducere este datorata unei scaderi foarte semnificative a mortii aritmice. Prezenta potentialelor tardive nu indica un risc suficient de moarte aritmice pentru a justifica implantarea profilactica a unui DI. Atunci cand studiile in desfasurare (DINAMIT: MADIT II; SCD-HeFT; BEST plus ICD) se vor incheia, va fi stabilit clar daca alti indicatori de risc (scaderea variabilitatii frecventei cardiace, ectopie ventriculara crescuta fara inductibilitate sau prezenta IC combinate cu FE scazuta) identifica grupurile cu risc inalt de MSC care au indicatie pentru terapia cu DI.

Preventia secundara

Medicamente cu proprietati electrofiziologice

Pacientii cu TVS sau resuscitati pentru FV dupa IM sau ICC au fost tratati conventional folosind medicamente cu proprietati electrofiziologice. Tratamentul medicamentos adesea bazat pe abilitatea de a suprima aparitia si inductibilitatea TV a fost administrat intr-un mod mai curind empiric decat controlat. In studiul ESSEM, un studiu controlat care investigheaza eficacitatea comparata a diferitelor agenti antiaritmici ghidati de teste medicamentoase seriate, utilizind stimulare electrica programata sau monitorizare Holter pe 24 ore, s-a stabilit ca sotalolul a avut drept rezultat o incidenta semnificativ mai scazuta a evenimentelor aritmice comparativ cu un numar de agenti antiaritmici de clasa I la pacienti cu aritmii ventriculare anterioare documentate sau suspectate^[217]. Alte date sugereaza ca sotalolul este eficient in TVS, dar ca nu este eficient in prevenirea MSC^[238]. In studiul CASCADE, care a inrolat supravietuitorii unui stop cardiac cu risc inalt^[239] a fost testata prospectiv eficacitatea comparata a amiodaronei

administrata empiric versus terapie medicamentoasa conventionala (in special clasa IAA de medicamente) ghidata de teste medicamentoase seriate. Desi, in acest studiu, evaluarea rezultatului clinic a fost compromisa de decizia de a folosi suplimentar terapie defibrilatorie implantabila la aproximativ 50% din pacientii inrolati, s-a stabilit ca amiodarona a fost asociata cu o reducere semnificativa a mortalitatii globale si ca a combinat endpoint-urile aritmice.

Rezumind, aceste date si altele din studii randomizate privind defibrilatoarele implantabile^[240-242] au condus la concluzia ca amiodarona este cel mai eficient medicament pentru preventia secundara a MSC. Utilizarea sotalolului este privita frecvent ca o alternativa rezonabila la amiodarona. Oricum, adevaratul impact al acestor medicamente pe supravietuire la aceasta categorie de pacienti nu poate fi estimata datorita lipsei grupului de control. La acesti pacienti utilizarea de medicamente antiaritmice ca optiune terapeutica primara pentru preventia secundara a MSC a fost limitata substantial de datele recente furnizate de terapie prin defibrilator implantabil.

Defibrilatorul implantabil

Preventia secundara

Datele de la trei studii prospective randomizate care au intentionat sa investigheze impactul defibrilatoarelor implantabile in preventia secundara la pacienti cu risc inalt de MSC sunt rezumate in tabelul 9^[240-242].

In aceste studii cca 80% din pacienti au avut boli ale arterelor coronare (mai mult de jumătate din cazuri a suferit un IM anterior), aproximativ 10% au avut cardiomiopatie nonischemica (predominant dilatativa) si cca 5% nu au avut boli cardiace subiacente.

precisa estimare a beneficiului defibrilatorului implantabil versus amiodarona in preventia mortalitatii globale a fost o reducere a riscului relativ de de 0,27 (95% C.I., 0,11-0,41) pe o perioada de urmarire de 6 luni de la evenimentul initial.

Dupa introducerea recenta in practica clinica, ablatia prin cateter a substratului pentru TV a fost curativa in 60 pana la 90% din formele refractare la medicamente la pacientii post IM; aceasta terapie a fost asociata cu o rata a recurentei de cca 40% si o rata a complicatiilor de cca 2%^[244, 245]. Aceasta terapie a fost recomandata in TVS, refractara la medicamente si tolerata hemodinamic; succesul sau clinic este putin probabil dat de ameliorarea supravietuirii pe termen lung.

Tratamentul chirurgical al TV in contextul unei boli coronariene a fost initial introdus cu scopul unei posibile reduceri a riscului de MSC asociata cu aceasta afectiune. Oricum, prin introducerea recenta a terapiei ICD, rolul ablatiei chirurgicale a fost reconsiderat. Deoarece ablatia chirurgicala poate conduce la o buna calitate a vietii pe termen lung, aceasta terapie poate fi avuta in vedere la categoriile de pacienti cu risc chirurgical scazut, la care aritmia clinica s-a dovedita refractara la alte terapii, desi nu s-a asteptat sa influenteze semnificativ prognosticul pacientilor.

Pacienti cu sincopa si TV documentata si pacienti cu TV stabila

Datele de la CIDS^[248] si AVID^[249] sugereaza ca pacientii cu sincopa si TV documentata, precum si pacientii cu TV stabila hemodinamic prezinta un risc inalt de mortalitate globala in timpul perioadei intermediare de urmarire. In primul studiu, mortalitatea globala anuala a fost 13,4% la 91 de pacienti cu sincopa si 8,7% la toti ceilalti 568 de pacienti. Desi

Tabelul 9 Impactul terapiei DCI sau a altor terapii incluzind DCI pentru preventia secundara a MSC

Studiu	Funcția VS	Alte criterii de includere	Grupul de control	Grupul de studiu	Nr. pacienti	P
AVID ^[240]	Oricare daca FE <40% daca TV sau simptome	FV, TV netolerata	Amiodarona (si sotalol in <5%)	DCI	1016	0,009
CASH ^[242]	Oricare	Stop cardiac	AA -Propafenona -Metoprolol -Amiodarona	DCI	289	0,081*
CIDS ^[241]	FE<36%	FV, TV netolerata, sincopa si alte TV	amiodarona	DCI	659	0,142

AVID, cel mai mare din aceste studii, a raportat o reducere semnificativa statistic de 31% a mortalitatii cu terapie DCI comparativ cu amiodarona (si sotalol la mai putin de 5% din pacienti) pe o perioada de urmarire de 3 ani. Pe de alta parte, desi, in alte 2 studii au fost observate reduceri ale mortalitatii cu DCI (18% pe o perioada de urmarire de 5 ani in CIDS si 23% pe o perioada de urmarire de 9 ani in CASH), nici unul din aceste studii nu a avut semnificatie statistica^[241, 242]. Oricum, o metaanaliza recenta, bazata pe adunarea datelor din cele trei studii intr-o singura baza de date unitara, a comparat 934 de pacienti tratati prin DCIs versus 932 de pacienti cu amiodarona. S-a aratat ca rezultatele de la toate cele 3 studii sunt comparabile unul cu celalalt^[243]. In acest studiu, cea mai

excesul a fost datorat in principal mortii aritmice (6,3% vs 3,4%), beneficiul terapiei DCI fata de amiodarona nu a fost evident la acesti pacienti (RR 0,94; 0,47-1,91). Mai recent, o revizuire a registrului AVID a aratat ca absenta simptomelor severe in TVS nu prezice un prognostic benign; din contra, mortalitatea la 3 ani de urmarire la 440 de pacienti cu TV stabila a tins sa fie mai mare decat cea observata la 1029 de pacienti cu TV instabila (33,6% vs 27,6%; RR 1,22) si s-a mentinut astfel dupa ajustarea diferentelor de tratament (RR 1,25). Aceste date sugereaza ca sunt indreptatite studii suplimentare cu terapie DCI la pacienti cu sincopa si TV documentata, precum si la pacientii cu TV stabila.

Aplicabilitatea datelor din studiile randomizate DCI in practica clinica curenta

Exista un consens larg bazat pe datele obtinute de la studii randomizate conform caruia tratamentul DCI imbunatateste prognosticul la pacientii cu risc inalt de MSC selectati adecvat. Preventia primara eficace poate fi obtinuta la pacientii care au supravietuit unui IM anterior, dar care au ramas cu o importanta disfunctie de VS si cu o TVNS asimptomatica care poate sa fie transformata in TVS prin stimularea electrica programata.

Datele din MUSTT sunt asemanatoare cu cele din MADIT si sustin implantarea unui DCI la pacientii post IM cu

TVNS si FEW 0,35. In prezent nu este clar daca o FE intre 0,36 si 0,40 justifica tratamentul ICD si daca pentru stratificarea adecvata a riscului este nevoie ca tahicardia sustinuta sa fie inductibila si supresia medicamentoasa antiaritmica a inductibilitatii tahicardiei sa nu fie posibila. La supravietuirii aritmiilor ventriculare sustinute si netolerate hemodinamic, utilizarea unui ICD ar putea fi de obicei considerata ca tratament de prima alegere in cele mai multe cazuri. Exceptii de la tratamentul ICD de rutina in preventia secundara sunt pacientii care refuza aceasta terapie sau la care speranta de viata este limitata de prezenta altor boli. De asemenea, tratamentul ICD ar putea fi descurajat la pacientii la care cauza precipitanta a aritmiei este datorata unui factor tranzitor si corectabil (de exemplu dezechilibru electrolitic, ischemie, efecte adverse ale medicamentelor, etc); aceasta

Recomandari pentru preventie primara a mortii subite cardiace: medicamente fara proprietati electrofiziologice la pacientii cu insuficienta cardiaca

Medicamente	Recomandari	Nivel de evidenta	Referinte
Beta-blocanti	Clasa I	A	[74, 186, 193, 197, 199, 202, 203, 203]
IEC	Clasa I	A	[116, 117, 128, 133-136]
Blocant de receptori de aldosteron	Clasa I	B	[119]
Agenti inotropi pozitivi inhibitori de fosfodiesteraza	Clasa III	B	[177]
Digoxin	Clasa III	B	[178]

Preventia primara se refera la preventia MSC la pacientii care nu au avut tahiaritmii ventriculare sustinute anterior terapiei.

*Recomandari pentru preventia primara a mortii subite cardiace: medicamente fara proprietati electrofiziologice in timpul si dupa infarctul miocardic**

Medicamente	Recomandari	Nivel de evidenta	Referinte
Beta-blocanti	Clasa I	A	[74, 186, 193, 199, 202, 203]
IEC	Clasa I	B	[116, 128, 133-136]
Agenti hipolipemianti	Clasa I	A	[128, 138-140]
PUFA(EPA+DHA)	Clasa IIa	B	[121, 141]
Nitrati	Clasa III	A	[128, 133, 134, 142]
Magneziu	Clasa III	A	[144-146]

*In acest tabel sunt prezentate doar medicamentele evaluate in studii cu MSC sau moarte aritmica ca endpoint primar sau secundar, impreuna cu interventiile care nu au avut beneficiu pe supravietuire sau care au inrautatit supravietuirea. La fel cum s-a discutat in text revascularizatia, antitromboticul, anticoagulatele reduc mortalitatea totala si sunt, deci, tratamente esentiale.

*Recomandari pentru preventia primara a mortii subite cardiace: medicamente cu proprietati electrofiziologice la pacientii post infarct miocardic**

Medicamente/interventii	Recomandari	Nivel de evidenta	Referinte
Amiodarona**	Clasa II a	A***	[187, 207-212]
Blocanti de canale de potasiu			
d-sotalol	Clasa III	B****	[188]
dofetilid	Clasa III	A	[189, 190]
Blocanti de canale de calciu	Clasa III	B	[182, 219-222]
Blocanti de canale de sodiu	Clasa III	B	[180-182, 191, 192]

*Betablocantele au fost incluse in tabelul anterior (medicamente fara proprietati electrofiziologice).

**De asemenea datele se refera la pacienti cu ICC.

***Reduc MSC, reducerea mortalitatii globale a aratat o reducere semnificativa la limita.

**** Prognostic agravat.

recomandare este bazata pe intuitie si poate sa nu fie intotdeauna corecta. Date observationale din registrul AVID sugereaza ca riscul unor evenimente aritmice viitoare intr-o astfel de populatie ramine mare chiar dupa corectarea factorilor precipitanti tranzitori.

O contributie importanta la cunoasterea suplimentara a rolului terapeutic al terapiei DCI a fost adusa de subanalize recente de la studiile AVID^[250], CIDS^[251] si MADIT^[252]. Datele AVID arata ca o ameliorare semnificativa a supravietuirii in bratul ICD a fost adusa la pacientii cu afectare moderata (0,20-0,34) pana la severa (<0,20) a FE, fara beneficiu substantial la pacientii cu FE relativ bine prezervata (>0,35)^[250]. Similar, o reducere de 50% a riscului relativ de moarte a fost gasit in subgrupele ICD reprezentative pentru riscul cel mai inalt in CIDS, pe cita vreme nu a fost evident nici un beneficiu in celelalte grupe de risc; in CIDS grupele de risc

au fost identificate pe baza reducerii FE, virstei avansate si clasei functionale NYHA mici^[251]. Caracteristici superpozabile au fost raportate in MADIT cand riscul relativ a fost analizat bazandu-se pe subdivizarea pacientilor conform nivelului mediu al FE(0,26). Beneficiul supravietuirii dat de terapia ICD a fost semnificativ mai mare in subgrupul cu FE<0,26 decat in subgrupul cu FE mai mare(0,26 pana la 0,35)^[252].

Recomandari pentru utilizarea unui defibrilator implantabil pentru preventia mortii subite cardiace la pacientii cu risc conform cu afectiunile clinice specifice subiacente

Conditii	Recomandari	Nivel de evidenta	Referinte
Post-IM, FE<40%, TVNS clinica, aritmie ventriculara sustinuta la SEP	Clasa I	B*	[89, 231]
Post-IM, FE<36%,potentiale tardive, indicatie pentru CABG	Clasa III	B	[232]

*Date adunate de la pacienti post IM cu BCI stabila si care ar putea sa nu se aplice la pacientii cu IM recent(<3 saptamini).

Recomandari pentru utilizarea medicamentelor cu proprietati electrofiziologice, defibrilatoare implantabile, ablatia prin cateter si chirurgie pentru preventia secundara la pacientii post infarct miocardic cu aritmii ventriculare sustinute documentate conform prezentarii lor clinice

Conditii	Recomandari	Nivel de evidenta	Referinte
TV/FV resuscitate, TVS spontana netolerata hemodinamic			
Defibrilator implantabil	Clasa I	A	[240, 242]
Beta-blocanti	Clasa IIa	C*	[242]
Amiodarona	Clasa IIa	C*	[239-242]
Blocanti de canale de potasiu	Clasa III	C	218, 238]
Blocanti de canale de calciu	Clasa III	Opinia Task Force Panel	
Blocanti de canale de sodiu	Clasa III	C	[217, 242]
TVS monomorfa, spontana, bine tolerata			
Beta-blocanti	Clasa IIa	Opinia Task Force Panel	
Amiodarona	Clasa IIa	Opinia Task Force Panel	
Defibrilator implantabil	Clasa IIb	B	[249]
Ablatie	Clasa IIb	C**	[244, 245]
Chirurgie	Clasa IIb	C	[246, 247]
Blocanti de canale de potasiu	Clasa III	Opinia Task Force Panel	
Blocanti de canale de calciu	Clasa III	Opinia Task Force Panel	
Blocanti de canale de sodiu	Clasa III	Opinia Task Force Panel	

*Ca o alternativa la defibrilator implantabil cind aparatul nu a fost implantat.

**Reduce posibil recurenta, reduce improbabil MSC

Nota: preventia secundara se refera la preventia MSC la pacientii care au avut tahiaritmie ventriculara sustinuta anterior debutului terapiei.

Cardiomiopatia hipertrofica

Cauze si date clinice

Cardiomiopatia hipertrofica (CMH) este o afectiune musculara cardiaca mostenita produsa de mutatii in genele care codifica proteinele sarcomerice cardiace^[253-255]. Prevalenta sa este estimata la 0,2%(1:500). CMH are un aspect antaomopatologic inalt caracteristic (hipertrofie miocardica, dezordine miocitara si fibroza) care contribuie la un spectru larg de anomalii functionale ce includ ischemia miocardica, disfunctia diastolica si obstructia la ejectia VS, avind drept rezultat insuficienta cardiaca congestiva, aritmii clinic semnificative (cum ar fi fibrilatia atriala) si MSC la unii pacienti^[253, 256-258]. In ciuda a patru decenii de cercetari, persista un numar de intrebari privind abordarea clinica a bolii, cea mai importanta dintre acestea este probabil identificarea si tratamentul pacientilor cu risc de MSC.

Istoria naturala a CMH este diversa, dar este relativ benigna pentru cei mai multi pacienti. MSC este cea mai frecventa la tineri (<30 de ani), dar poate aparea oricand in cursul vietii cu o frecventa anuala estimata la 2-4% in cohorte de pacienti indrumati la medicul specialist^[259-261] si de 1% in populatia generala^[262-264]. MSC in primul deceniu al vietii pare a fi neobisnuita, dar la acest grup de virsta datele sunt limitate.

Deoarece cele mai multe morti subite apar la indivizi tineri asimptomatici (sau usor simptomatici) principalul efort in managementul CMH este identificarea acelor persoane cu risc crescut de MSC. Intr-adevar, CMH pare a fi cea mai frecventa cauza de MSC la tineri, inclusiv atletii antrenati pentru competitii. Natura mostenita a tulburarii si usurinta relativa cu care cei mai multi pacienti cu CMH pot fi identificati sau suspectati clinic (EKG cu 12 derivatii si ecocardiografie bidimensionala) de asemenea justifica evaluarea cardiaca a rudelor de gradul unu.

MSC in CMH este probabil o consecinta a unor multiple mecanisme care interactioneaza si importanta fiecarui factor ca trigger sau ca factor determinant este de obicei dificil de stabilit retrospectiv.

Dezordinea miocitara, ischemia miocardica si cicatricea ulterioara contribuie important la substratul subiacent responsabil de MSC. Stopul cardiac poate fi declansat de factori intrinseci cum ar fi aritmia ventriculara, fibrilatia atriala paroxistica, blocul atrioventricular, conducerea ventriculara rapida pe o cale accesorie, alterari hemodinamice sau ischemia miocardica sau alti factori cum ar fi exercitiul fizic intens^[253, 256, 265]. Interactiunea triggerilor cu substratul poate fi modificata de raspunsurile vasculare periferice si de dezvoltarea ischemiei^[266].

Un mic subgrup de pacienti cu CMH (5-10%) prezinta un declin rapid al functiei VS cu insuficienta cardiaca congestiva progresiva, adesea acompaniata de aparitia fibrilatiei atriale.

Stratificarea riscului

Anomalii genetice

Studii genetice moleculare la familii selectate au confirmat 9 boli datorate genelor si peste 150 mutatii (de obicei deletii)^[268]. Multe defecte genetice ale Troponinei T si in special mutatii ale lantului greu beta al miozinei (de exemplu Arg403Gln, Arg453Cys) par a fi asociate cu risc mai mare pentru MSC prematura^[268, 269]. Oricum, aceste date necesita confirmare in cohorte largi de pacienti.

Istoric familial

Un istoric detaliat ajuta la evaluarea riscului si un istoric familial de MSC asociata cu CMH este prezent la aproximativ 10-20% din pacienti, in timp ce mai putin de 5% au istoric familial malign cu morti premature multiple. In ciuda unei acurateti predictive pozitive scazute a unui istoric familial advers, aceasta trasatura a bolii poate avea o putere predictiva mai mare la familii selectate unde se poate tine seama de proportia indivizilor afectati care au murit subit.

Simptome

Sincopa inexplicabila, in special cea recurenta, asociata cu efortul intens sau cea aparuta la copii sau adolescenti cu CMH, este simptomul amenintator, in special cand se asociaza cu alti factori de risc^[259-261]. Oricum, la adulti evenimentele sincopale izolate au o semnificatie prognostica mai mica. Copii si adolescentii cu simptome congestive severe pot avea un risc mai mare, desi datele disponibile nu sustin ca severitatea durerii toracice, dispneea si limitarea efortului prezic riscul de MSC la pacientii adulti^[259, 260, 270].

Predictori electrocardiografici

La cei mai multi pacienti, trasaturile hemodinamice si morfologice determinate electrocardiografic nu sunt predictori puternici ai MSC^[271-273]. Grosimea extrema a peretelui (dimensiunea maxima ≥ 30 mm) in special la tinar, este, de obicei, asociata cu alti factori de risc si duce la risc crescut de MSC^[272-274]; oricum valoarea sa prognostica in absenta altor factori de risc este inca discutabila^[271, 274]. Nu s-a demonstrat ca distributia precisa sau pattern-ul ingrosarii peretelui VS ar avea un impact asupra prognosticului. Desi s-a sugerat ca forma apicala (cu hipertrofie limitata la apexul VS) este mai benigna, dovada riguroasa pentru aceasta asertiune lipseste. Oricum, in general, indiferent de forma de CMH, ingrosarea localizata si usoara a peretelui VS este mai favorabila.

Istoria naturala a persoanelor purtatoare a genii fara hipertrofie nu a fost evaluata, dar pare a fi benigna, exceptie facand cei cu istoric familial de MSC prematura cu hipertrofie usoara sau absenta si, mai ales, cei cu boala de Troponina T dovedita^[269, 275].

Prezenta gradientului la tractul de ejectie a VS nu este asociata cu MSC desi sunt limitate datele, in special, de la pacienti cu gradient mare (>100 mmHg)^[259, 263]. Afectarea diastolica cu modele de umplere anormala la examenul Doppler si dilatare atriala poate fi asociata cu limitare simptomatice si prognostic modest dar nu pare a fi asociata cu MSC prematura.

Raspunsurile tensiunii arteriale la efort

Douazeci si cinci la suta din pacientii cu CMH au fie o aplatizare (deficit de crestere de >20 mmHg) sau, mai putin obisnuit, un raspuns hipotensor al presiunii sanguine in timpul simptomelor ce limiteaza testul de efort ortostatic^[276-279]. Acest raspuns vascular este folosit in aprecierea riscului de MSC in principal prin meritul testului normal ce identifica subgrupul de tineri cu risc scazut (acuratete predictiva negativa mare). Constatatarea unui raspuns anormal la efort al presiunii sanguine identifica pacientii tineri (<40 de ani) cu risc mare, dar acuratetea predictiva pozitiva este scazuta si izolat este insuficienta pentru a indreptati terapia profilactica^[272]. La majoritatea pacientilor cu cauza subiacenta pentru raspunsul anormal al presiunii sanguine in CMH este mai curind vasodilatata inadecvata decat incapacitatea de mentinere a debitului cardiac la efort. La o minoritate pot fi implicate: tratamentul farmacologic (betablocante), incompetenta cronotropa, obstructia tractului de ejectie al VS sau insuficienta cresterii debitului cardiac.

Tabicardia ventriculara nesustinuta

Constatatarea TVNS in timpul EKG Holter ambulator reprezinta un marker folositor de risc crescut la pacientii cu CMH^[280, 281]. Aceasta este prezenta la aproximativ 20% din adulti, dar este neobisnuita la adolescenti si rara la copii^[260, 282]. Similar utilitatii clinice a raspunsului normal al presiunii sanguine la efort, absenta TVNS pe EKG Holter la adulti are o valoare predictiva negativa mare, in felul acesta dovedindu-se o modalitate puternica pentru identificarea pacientilor cu risc scazut^[283]. Oricum, prezenta acestei aritmii confera un risc crescut de MSC^[280-283]. Acuratetea predictiva pozitiva a TVNS este 22%^[283] si este mai mare la tineri, precum si atunci cand se asociaza cu alti factori de risc, in special cu sincopa^[273, 274, 284]. Citeva investigatori au sugerat ca TVNS poate fi importanta clinic si exprima un risc mai mare la pacientii cu CMH cand este recurenta, frecventa sau prelungita^[253, 282], desi date in aceasta privinta sunt limitate.

Stopul cardiac si tabicardia ventriculara sustinuta

Citeva pacienti cu CMH care au prezentat stop cardiac (de exemplu fibrilatie ventriculara) in afara spitalului au fost resuscitati cu succes; in era pre-ICD mortalitatea anuala secundara prin MSC a fost aproximativ 4%^[285, 286]. Datele recente DCI sugereaza rate de interventie adecvata pentru preventia secundara de cca 10% pe an^[287]. TVS este neobisnuita in CMH, dar ar putea fi privita, de asemenea, ca factor de risc semnificativ.

Stimularea electrica programata

Citeva studii au sugerat ca TV/FV inductibila prin stimularea electrica programata in laboratorul electrofiziologic in CMH este asociata cu un risc crescut de evenimente cardiace^[286]. Oricum raspunsul la stimularea programata este inalt dependent de protocolul folosit; este de asteptat ca protocoalele agresive ce folosesc 3 stimuli prematuri sa produca TVS polimorfa pana la 40% din pacienti cu acuratete predictiva scazuta de MSC^[288, 289]. Deoarece cei mai multi pacienti cu

risc inalt pot fi identificati utilizand markeri clinici neinvazivi, riscul inherent si inconvenienta asociata cu stimularea programata determina ca aceasta sa nu fie utilizata de rutina in evaluarea riscului in CMH.

Alti factori de risc

Se poate afirma ca ischemia miocardica poate fi un determinant important al riscului de MSC, desi sunt limitari practice in identificarea si discriminarea semnificatiei dovezilor de ischemie, electrocardiografice si de perfuzie, in populatia cu CMH^[290]. Date preliminare sugereaza ca alte masuri electrofiziologice noninvazive incluzind dispersia QT, variabilitatea ritmului cardiac, semnalul mediat EKG si unda T alternanta ajuta putin in identificarea cohortei cu risc inalt^[291, 292].

Management-ul pacientilor cu risc inalt

La toti pacientii ar trebui sa se realizeze stratificarea neinvaziva riscului si evaluarea pentru prezenta triggerilor potentiali de MSC care, daca s-au identificat, furnizeaza bazele pentru terapie tintita, de exemplu identificand TVS monomorfa (tratament farmacologic si/sau defibrilator cardioverter implantabil), boala sistemului de conducere (pacemaker), cale accesorie (ablatie prin radiofrecventa), sincopa legata de efort cu obstructie severa (miotomie-miectomie), ischemie miocardica posibila (verapamil) si fibrilatie atriala paroxistica (amiodarona). De asemenea, efortul poate declansa MSC si sportul competitional ce implica efort fizic intens ar trebui sa fie evitat. Oricum, multi pacienti care au factori de risc cunoscuti de MSC nu au triggeri evidenti pasibili de terapii specifice.

Preventia MSC prin ICD este recomandata mai ales la pacientii care supravietuiesc unui stop cardiac si pentru preventia primara la pacientii cu 2 sau mai multi factori de risc (identificati in timpul stratificarii neinvazive a riscului) la care rata anuala a MSC este de 3-6% sau mai mare^[273, 274, 285, 287]. Prezenta unui singur factor de risc are o acuratete predictiva pozitiva mai scazuta si la cei mai multi pacienti deciziile privind tratamentul profilactic pentru preventie primara ar trebui sa fie individualizat in functie de virsta pacientului si de severitatea factorilor de risc^[273, 274, 282]. Citeva date sugereaza ca doze mici de amiodarona pot, de asemenea, reduce riscul de MSC, dar ICD reprezinta tratamentul cu eficacitate mai mare^[264, 287, 293, 294]. Date recente retrospective multicentrice raporteaza o rata anuala a externarilor corespunzatoare de 5% la pacientii cu CMH implantanti pentru preventie primara, fara MSC^[287].

Nu exista dovada ca reducerea gradientului la ejectie cu medicamente, ablatie septala cu alcool, pacing DDD sau miotomie-miectomie va reduce riscul de MSC. Totusi betablocantele si blocantii de calciu pot imbunatati simptomele, dar datele nu sugereaza ca acestea au rol major in prevenirea MSC^[253, 259].

Concluzii

CMH este o tulburare cardiaca relativ frecventa (prevalenta la adult de cca 1:500) la care moartea subita este componenta cea mai eradicabila, aparind oricand in cursul vietii, dar in special la tineri, adesea asimptomatici^[295]. O atentie deosebita este directionata catre identificarea subgrupului mic de pacienti cu CMH care au risc inalt, astfel ca pot fi realizate interventiile terapeutice pentru prevenirea MSC. Tratamentul profilactic pentru prevenirea MSC este mai indreptatit pentru acei pacienti fie cu stop cardiac anterior, fie cu 2 sau mai multi factori de risc. Deciziile privind tratamentul profilactic pentru preventie primara la pacientii cu CMH cu un singur factor de risc pot fi individualizate deoarece acuratetea predictiva pozitiva pentru MSC este relativ scazuta. Bazandu-se pe date observationale ICD ar parea in prezent cea mai adecvata modalitate de tratament pentru pacientii cu CMH considerati a fi la risc inalt, desi tratamentul cu amiodarona poate reprezenta o alternativa farmacologica la DCI la citiva pacienti selectati.

Desi CMH este cea mai frecventa afectiune genetica cardiovasculara nu este cu toate aceste neobisnuita in comparatie cu boala coronariana sau hipertensiunea sistemică. Datele comparative sunt limitate rezultind din studii observationale; ele vin sa valideze stratificarea riscului si strategiile de tratament pentru MSC. Dovada care conduce la recomandarile propuse este in principal bazata pe studii retrospective, mici studii prospective si pe opinia expertilor.

Recomandari pentru stratificarea riscului in moartea subită cardiacă: cardiomiopatia hipertrofica

	Recomandari	Nivel de evidenta	Referinte
Oprire cardiaca (sau TV sustinuta)	Clasa I	B	[285-287]
Istoric familial de moarta subita	Clasa IIa	B	[253, 256, 263, 268, 274]
Sincopa*	Clasa IIa	B	[259, 260, 261, 273, 274, 284]
HVS extrema (grosime max a peretelui >3 cm)	Clasa IIa	B	[271-274]
Raspuns hipotensor al presiunii sanguine la efort	Clasa IIa	B	[273-279]
TVNS (Holter)	Clasa IIa	B	[260, 273, 274, 280, 281-284, 295]
Mutatii cu risc inalt	Clasa IIb	B	[253, 256, 268, 269, 275]
Aritmii ventriculare inductibile prin SEP	Clasa III	C	[284-289]
Gradient la ejectia VS	Clasa III	B	[259]
Insuficienta mitrala (moderata-severa)	Clasa III	C	[259]
Durere toracica/dispnee	Clasa III	C	[259]
Fibrilatie atriala paroxistica	Clasa III	B	[266]

*Riscul pare a fi cel mai mare cind e repetitiva sau se asociaza cu efort sau la copii

**De obicei sept interventricular

HVS=hipertrofie ventriculara stinga; Max.=maxim; SEP=stimulare electrica programata; TV=tahicardie ventriculara;

ICD=implantabile cardioverter defibrillator

Recomandari pentru preventia mortii subite cardiace: cardiomiopatia hipertrofica

	Preventie primara		Preventie secundara		Referinte
	Recomandari	Nivel de evidenta	Recomandari	Nivel de evidenta	
DCI	Clasa IIa	B	Clasa I	B	[285, 287]
Amiodarona	Clasa IIb	B	-	-	[293, 294]
Beta-blocante	Clasa III	C	-	-	[253, 256, 257, 259]
Verapamil	Clasa III	C	-	-	[253, 256, 257]

Cardiomiopatia ventriculara dreapta

Etiologie si date clinice

Cardiomiopatia ventriculara dreapta (CMVD), initial denumita displazia aritmogena de ventricul drept^[296], este o afectiune a miocardului caracterizata prin substituirea fibrograsoasa, difuza sau localizata, a miocardului ventriculului drept, cu sau fara afectare ventriculara stanga si sept interventricular relativ neinteresat^[297, 298].

Prevalenta CMVD nu este bine stabilita, ea fiind estimata intre 1:1000 - 1:10000. Aspectele post mortem din CMVD pot fi discrete si strict limitate la portiuni ale ventriculului drept care nu sunt examinate de rutina la autopsie. Conform unor date recente, aceasta afectiune, ca si alte cardiomiopatii mostenite, este una din cauzele majore de MSC la grupa de varsta fara risc de afectare coronariana (<35 ani), aproximativ 25% din decesele la tinerii atleti fiind determinate de aceasta boala^[265, 299-302].

Afectiunea este familiala în cel puțin 30% din cazuri, avand transmitere autozomal dominanta si penetranta incompleta. Exista si o forma recesiva care asociaza anomalii tegumentare si ale parului (boala Naxos) si a carei cauza este deletia unei perechi de 2 baze de la nivelul plakoglobinei. Plakoglobina este o molecula de adeziune intercelulara implicata în apoptoza. Ea este un constituent important al

jonctiunii dintre celule si aduce informatii privind patogeniza CMVD transmise autosomal dominant, ale carei gene nu au fost inca identificate.

Aspectul electrocardiografic (ECG) sugestiv pentru CMVD este reprezentat de unde T inversate si de alungirea complexului QRS cu unde T in derivatiile precordiale drepte. Boala se manifesta la adolescenti sau la adulti tineri prin aritmii ventriculare^[305] in timp ce in copilarie manifestarea clinica este rara sau nu este descrisa. Simptomatologia de debut poate fi reprezentata de sincopa (29%) sau stop cardiac (7-23%)^[306-308]. Cea mai frecventa (70-92%) aritmie intalnita in CMVD este tahicardia ventriculara monomorfa cu morfologie de bloc de ramura stanga dar pot aparea de la batai premature ventriculare asimptomatice pana la tahicardie ventriculara polimorfa prost tolerata^[305, 307, 309, 310]. Ca si in cazul cardiopatiei hipertrofice, CMVD poate determina insuficienta cardiaca^[308] dar este mai frecvent asociata cu MSC^[301, 311, 312] si, daca aceasta poate fi prevenita, speranta de viata va fi normala sau cvasinormala.

Stratificarea riscului

Sunt disponibile putine informatii despre evaluarea riscului de MSC in CMVD. Markerii predictivi de MSC in CMVD nu au fost inca stabiliti prin studii mari prospective centrate pe evaluarea supravietuirii. Riscul indivizilor asipmtomatici identificati prin ancheta genetica nu a fost evaluat in mod sistematic.

Istoricul familial si variabile demografice

Ca si in cazul altor afectiuni aritmogene mostenite CMVD se caracterizeaza prin penetranta incompleta^[312]. Studii genetice sugereaza ca majoritatea purtatorilor de gene nu prezinta elemente diagnostice. Debutul la varste tinere (<20 de ani) este considerat un factor de risc datorita frecventei crescute a MSC in comparatie cu pacientii la care manifestarile clinice apar mai tarziu^[306], dar aceasta observatie nu a fost sustinuta de o serie de cazuri autopsiate. Acuratetea predictiva al antecedentelor familiale sugestive sau a manifestarilor clinice la varste tinere ramane incerta datorita „influentelor selective inevitabile” si a naturii heterogene a bolii.

Sincopa

Desi se apreciaza ca pacientii cu sincopa au un prognostic mai putin favorabil^[309], un studiu important nu a putut demonstra cresterea mortalitatii^[310]. Totodata, sincopa are o acuratete predictiva slaba pentru ca aproximativ 10% din pacientii fara episoade precedente decedeaza subit^[310].

Dispersia de QT si complexul ST-T

Analiza undei T si a intervalului QT si ST au o valoare incerta in stratificarea riscului in CMVD. Gradul de dispersie a QT nu s-a dovedit a fi un marker util pentru riscul de aritmii amenintatoare de viata intr-un studiu^[313], in timp ce in alt studiu analiza complexului ST-T a avut o valoare predictiva pozitiva de 86% pentru aparitia tahicardiei ventriculare la pacientii cu CMVD^[314]. Deoarece nici una din aceste

observatii nu a fost confirmata prin studii largi, utilizarea acestor parametri in stratificarea riscului este prematura.

Potentialele tardive

Prevalenta potentialelor tardive prin metoda SAECG variaza intre 47-91%^[315, 317]. In studii retrospective s-a aratat ca prezenta potentialelor tardive se coreleaza cu severitatea bolii^[315, 318], si ca reprezinta un predictor independent de tahicardie ventriculara sustinuta si fibrilatie ventriculara atunci cand apar in conditii de disfunctie ventriculara dreapta^[315].

Monitorizarea Holter si testul de efort

Aceste teste sunt utile pentru diagnosticul si evaluarea eficacitatii medicamentelor antiaritmice in profilaxia tahicardiei ventriculare la pacienti selectati^[319]. Totusi, se pare ca au putere predictiva scazuta in a identifica pacientii cu tahicardie ventriculara sustinuta sau/si MSC.

Modificarile ventriculare drepte si stangi

MSC apare mai frecvent la pacientii cu dilatare ventriculara dreapta difuza (55%) si la cei cu interesare ventriculara stanga (36-56%) fata de formele de boala cu localizare dreapta (8%)^[308, 311, 321]. Afectarea ventriculara stanga pare sa fie un factor de risc pentru fibrilatia ventriculara si MSC cu o sensibilitate de 56% si o specificitate de 86%^[321].

Aritmiile

Mecanismul MSC este reprezentat mai ales de tahiaritmii ventriculare, pentru ca atat tahicardia ventriculara cat si fibrilatia ventriculara au fost descrise la pacientii cu stop cardiac^[296, 311, 322, 323]. Tulburarile de conducere atrioventriculare sunt rare la pacientii cu CMVD.

Tipul aritmiei ventriculare nu pare sa fie un predictor al aparitiei MSC^[312]. Prezenta aritmiei ventriculare sustinute se asociaza cu anomalii morfologice de ventricul drept si/sau ventricul stang. Daca acesti pacienti nu sunt tratati ei vor prezenta o incidenta crescuta a MSC. Semnificatia prognostica a aritmiilor ventriculare nesustinute ramane incerta. Trebuie subliniat ca atunci cand mai multi factori de risc sunt prezenti valoarea prognostica se modifica.

Stimularea electrica programata

Valoarea SEP in aprecierea susceptibilitatii la aritmii ventriculare depinde de populatia studiata si de protocolul utilizat. Rata de inducere a tahicardiei ventriculare sustinute este de 57-94% la pacientii cu tahicardie ventriculara monomorfa^[307, 320, 324] si de 50-82% la pacientii cu forme localizate sau doar cu afectare dreapta^[308, 324]. Pacientii cu (1) dilatare neta de ventricul drept, (2) fractie de ejectie scazuta a ventriculului stang (< 40%), (3) hipo sau akinezia a \geq de 3 segmente ventriculare drepte si in > 2 segmente, care prezinta aritmii ventriculare sustinute inductibile prin SEP au un risc crescut de MSC^[321].

Managementul pacienților cu risc crescut

Exercițiile extenuante, sportul și stresul mental acut sunt triggeri majori (23-100%) de MSC la pacienții cu CMVD^[324-327]. Datorită acestui fapt practicarea sportului de performanță va fi contraindicată la acești pacienți. Evaluarea pentru CMVD a subiecților asimptomatici care doresc să participe la competiții sportive sau a rudelor de gradul I a pacienților cu CMVD va include o Ecg cu 12 derivații, un test de efort și o ecocardiografie.

Date privind eficacitatea unor medicamente în profilaxia aritmiilor sau a MSC provin din studii retrospective^[307, 320, 324] și prospective^[319] nerandomizate. Testarea medicației orale prin SEP a stabilit eficiența antiaritmice la 74% din pacienți în timp ce utilizarea monitorizării Holter și a testului de efort pe covor rulant pentru stabilirea eficienței medicamentelor antiaritmice la pacienții cu tahicardie ventriculară nesustenută a decelat un antiaritmie eficientă la 89% din pacienți^[319]. În același studiu, urmărirea pe termen lung a decelat o rată de recurență a tahicardiei ventriculare de 10 până la 12% dar fără apariția MSC. Dintre toate medicamentele antiaritmice testate sotalolul a dovedit eficiența cea mai mare fiind de aceea recomandat ca medicație de primă linie în profilaxia recurențelor de tahicardie

ventriculară. Pacienții cu tahicardie ventriculară monomorfa susținută au un prognostic mai bun atunci când sunt tratați medicamentos^[307, 320, 324].

Ablatia prin cateter cu radiofrecvență poate fi o procedură adjuvantă și paleativă în cazul tahicardiilor ventriculare refractare la pacienți selectați^[328, 329]; totuși, nu există informații privind eficiența acestei metode în profilaxia MSC.

La pacienții cu MSC abortivă, tahicardie ventriculară fără răspuns la terapia medicamentoasă antiaritmice și la pacienții cu risc înalt și cu tahicardie ventriculară și funcție ventriculară stângă compromisă, terapia ICD, deși nu a fost demonstrat, se pare că reduce mortalitatea. Problemele legate de amplitudinea scăzută a undelor R, pragurile înalte și perforația miocardică de către electrozi sunt bine cunoscute^[330, 331].

Nu este sigur dacă terapia ICD aduce beneficii în profilaxia primară la pacienții cu risc înalt.

Concluzii

CMVD este una din cauzele majore de MSC la grupa de vârstă fără factori de risc pentru boala coronariană. Deși markerii predictivi de MSC nu au fost încă confirmați prin

Recomandări pentru stratificarea riscului de moartea subită cardiacă: cardiomiopatia ventriculară dreaptă

	Recomandări	Clasa de evidență	Referințe
Dilatate difuze de ventricul drept	Clasa II a	C	[308, 311, 321]
Afectare ventriculară stângă	Clasa II a	C	[308, 311, 321]
Disfuncția/dilatata VD + TV susținută	Clasa II a	C	[308, 311, 321]
Antecedente de stop cardiac sau fibrilație ventriculară	Clasa II a	C	[308, 311, 321]
Antecedente familiale de CMVD sau MSC	Clasa II b	C	[306, 309-311, 315]
Sincopa	Clasa II b	C	[306, 309-311, 315]
Potentiale tardive și disfuncția de VD	Clasa II b	C	[306, 309-311, 315-318]
TV	Clasa II b	C	[306, 309-311, 315, 320, 324, 325]
Stimularea electrică programată	Clasa II b	Opinia comitetului	
Dispersia QT și complexul ST-T	Clasa III	C	[313, 314]
PVCs	Clasa III	C	[313, 314, 324]

* Inductibilitatea prin SEP identifică pacienții cu risc crescut de MSC când se asociază disfuncție și dilatația VD^[321].

Recomandări privind prevenția morții subite cardiace: cardiomiopatia ventriculară dreaptă

	Recomandări	Clasa de evidență	Referințe
Prevenția primară			
ICD	Clasa II a	Opinia comitetului	
Medicamente antiaritmice*	Clasa II b	C	[307, 319, 320, 324]
Ablatie prin radiofrecvență	Clasa III	C	[328, 329]
Asimptomatici cu risc crescut			
Medicamente antiaritmice	Clasa III	C	[307, 320, 324]
ICD	Clasa III	C	[330, 331]
Prevenția secundară			
ICD	Clasa I	C	[330, 331]
Medicamente antiaritmice	Clasa III	C	[307, 319, 320, 324]
Ablatie prin radiofrecvență	Clasa III	C	[328, 329]

* Date despre medicamentele antiaritmice provin în principal din analize retrospective. Într-un studiu prospectiv, tratamentul cu sotalol oral, ghidat prin încărcare rapidă orală în timpul testării electrofiziologice a demonstrat o eficiență mai mare decât alte medicamente ^[319].

studii largi prospective, MSC apare mai frecvent la pacientii cu modificari extensive ale ventriculului drept si la cei cu afectare ventriculara stanga. Conform unor studii nerandomizate, pacientii cu tahicardie ventriculara monomorfa au un prognostic mai bun daca primesc tratament. La pacientii cu MSC remisa, tahicardie ventriculara fara raspuns la terapia medicamentoasa antiaritmica si la pacientii cu risc crescut si tahicardie ventriculara, terapia ICD este probabil indicata. Dovezile care au dus la recomandarile propuse provin din studii mici sau din opiniile unor experti.

Cardiomiopatia dilatativa

Cardiomiopatia dilatativa idiopatica (CMD) este o afectiune cronica a muschiului cardiac caracterizata prin dilatatie ventriculara stanga si afectarea functiei sistolice. Studii epidemiologice, care sunt probabil subestimative, raporteaza o incidenta de aproximativ 20/100000/an si o prevalenta de 38/100000^[332]. Pana la 40% din cazuri este familiala; se transmite predominant autosomal dominant, dar sunt raportate cazuri familiale X-linkate (2-5%)^[333, 334]. Mortalitatea la 5 ani in CMD a scazut progresiv, consecutiv imbunatatirii tratamentului insuficientei cardiace, de la 70% in 1981 la aproximativ 20% conform unor raportari recente^[336, 337]. MSC este cauza a cel putin 30% din totalitatea deceselor prin CMD si poate aparea atat la pacientii cu boala avansata cat si la cei cu afectare minora sau la cei care par ameliorati din punct de vedere clinic si ecocardiografic. Desi aspectele clinice din CMD sunt, in multe privinte, asemanatoare cu cele ale insuficientei cardiace, exista multe diferente privind demografia, evolutia naturala si necesitatea examinarii clinice si de aceea stratificarea riscului in CMD este tratata separat de celelalte cauze de insuficienta cardiaca.

Cauze si date clinice

In CMD, ca de altfel in insuficienta cardiaca congestiva de orice cauza, aritmiile ventriculare maligne nu sunt singura cauza de MSC. Datele variaza in functie de importanta pe care o au celelalte mecanisme responsabile de MSC. In boala avansata, bradiaritiile, embolismul pulmonar sau sistemic sau disociatia electro-mecanica pot fi cauze de stop cardiac in pana la 50% din cazuri^[69, 338, 339]. Totusi, aritmia ventriculara maligna ramane cea mai obisnuita cauza de MSC in CMD, iar decesele prin acest mecanism sunt responsabile pentru majoritatea MSC la pacientii cu boala mai putin severa.

Stratificarea riscului

Frecventa MSC in CMD este strans corelata cu severitatea bolii si corespunde cu rata de deces prin insuficienta cardiaca progresiva. Astfel ca, pacientii cel mai sever afectati vor deceda cel mai probabil prin acest mecanism. Desi in insuficienta cardiaca in general si in CMD in particular, proportia de decese subite este mai mare la pacientii cu afectiune mai putin severa, totusi majoritatea MSC apar la pacientii cu boala avansata^[74, 340]. In consecinta, multi

predictori ai prognosticului general in CMD sunt utili si in prognoza MSC. Predictorii de mortalitate generala includ fractia de ejectie, dimensiunea sau volumul telediastolic, sexul masculin, varsta inaintata, hiponatremia, zgomotul III cardiac persistent, tahicardia sinusala, presiunea capilara pulmonara blocata crescuta, hipotensiunea sistemică si fibrilatia atriala.

Exista putine date despre relatia dintre manifestarile clinice si MSC. Fractia de ejectie reprezinta un predictor semnificativ al MSC in CMD^[341-344] chiar daca acuratetea predictiva (pentru o FE < 20%) variaza intre 13% si 59%^[344]. Cel mai important neajuns al fractiei de ejectie si a altor parametri care reflecta severitatea bolii este lipsa specificitatii in predictia mortalitatii aritmice fata de cea non-aritmica. Alte investigatii in aceasta directie se axeaza pe sincopa si aritmia ventriculara.

Sincopa

Sincopa este un predictor util al riscului de MSC. Intr-o evaluare prospectiva a 103 pacienti cu CMD^[345], pe o perioada medie de urmarire de 24 luni, 10 pacienti au prezentat tahicardie ventriculara sustinuta sau episoade de MSC dintre care 7 (70%) au avut antecedente de sincopa. Relatia dintre sincopa si MSC a fost cercetata la 491 pacienti cu insuficienta cardiaca avansata (NYHA III si IV); dintre acestia aproximativ jumatate aveau CMD^[346]. Sincopa se asociaza cu risc semnificativ crescut de MSC la 1 an, indiferent de etiologia sincopei. Acest factor de risc este specific pentru MSC dar nu este predictiv pentru riscul de deces prin insuficienta cardiaca progresiva. Recent, un raport privind prognosticul a 14 pacienti cu CDM si sincopa de cauza neelucidata pentru care s-a montat defibrilator implantabil^[347] a aratat ca 50% dintre acestia au necesitat socuri dupa o perioada medie de 32 de luni de la implantare.

Aritmiile ventriculare

Aritmiile ventriculare sunt de asemenea frecvente si reprezinta markeri de severitate a bolii. Tahicardia ventriculara nesustinuta survenita in timpul monitorizarii Ecg apare la aproximativ 20% din pacientii asimptomatici sau putin simptomatici si pana la 70% din pacientii cu afectare severa^[339, 348, 349]. S-a raportat ca TVNS este un marker sensibil (80%) dar nespecific (31%) de MSC. O asociatie semnificativa intre prezenta de cuplete, TVns si ESV >1000/zi si MSC a fost raportata intr-un studiu ce a investigat 74 de pacienti cu CMD (clasa II/III) dintre care 12 au decedat subit^[349]. Asocierea ectopiei ventriculare cu o FE < 40% a avut o valoare predictiva crescuta pentru MSC. Semnificatia prognostica a tahicardiei ventriculare este totusi controversata. Aparitia acesteia la debutul bolii, atunci cand functia ventriculara stanga este inca relativ prezervata, reprezinta probabil un marker independent al riscului de MSC, in timp ce markerii de severitate hemodinamica (de ex. fractia de ejectie, dimensiunea telediastolica, presiunea de umplere) sunt predictorii mai buni ai mortalitatii legate de boala si ai MSC.

Stimularea electrica programata

Utilitatea SEP in CMD este limitata datorita ratei scazute de inducere a tahicardiei ventriculare monomorfe sustinute si acuratetei predictive negative^[358]. Intr-o metaanaliza a 6 studii de stimulare programata ce au inclus 288 pacienti cu CDM, 75% dintre pacientii care au decedat subit nu au putut fi identificati prin SEP.

Alti factori de risc

Desi studii exista, informatia disponibila nu sugereaza ca SAECG, dispersia de QT, HRV, TWA (alternanta undei T) sau frecventa cardiaca ar avea un rol major in identificarea categoriei cu risc inalt.

Managementul pacientilor cu risc crescut

In cazul CMD, terapia bazata pe dovezi a insuficientei cardiace, cu cateva exceptii, nu a fost evaluata specific prin metode randomizate. Initial, trialurile clinice au inclus pacienti cu CMD si pacienti cu cardiomiopatie ischemica plecand de la supozitia ca eficienta terapiei este aceasi in ambele grupuri^[351]. Astfel ca, CIBIS-II^[186] si SOLVD^[116] au demonstrat ca beta-blocantele, inhibitorii enzimei de conversie si anticoagulantele orale au aceasi eficienta atat la pacientii cu insuficienta cardiaca ischemica cat si la cei cu insuficienta cardiaca non-ischemica. S-a sugerat ca amiodarona pare sa fie mai eficienta la pacientii cu CMD idiopatica decat la cei cu insuficienta cardiaca ischemica. In studiul GESICA^[213] (60% din pacienti aveau CMD), amiodarona a redus riscul de MSC in timp ce in studiul STAT-CHF^[212] (29% din pacienti aveau CMD idiopatica) nu s-a observat o reducere semnificativa a riscului de MSC. Trialurile ce au studiat profilaxia secundara cu ICD la pacientii cu CMD si aritmii ventriculare semnificative, dovedite sau suspectate, au decelat rate de descarcare de 15-20, 50-60 si

respectiv >75% la 1, 3 si 5 ani. Totodata, analize post-hoc ale datelor obtinute din studiile AVID, CIDS si CASH^[243] arata ca pacientii cu cardiomiopatie non-ischemica ar avea un beneficiu mai mare folosind ICD decat prin tratament cu amiodarona (hazard ratio 0.78; 0.45-1.37). Lipsa unui risc cert de MSC anuleaza recomandarile de profilaxie primara.

Concluzii

MSC prin aritmii ventriculare este cea mai frecventa cauza de deces in CMD. Au fost identificati putini parametri cu valoare predictiva buna a MSC si care sa poata fi utilizati in stratificarea riscului la pacientii cu CMD. Fractia de ejectie a fost in mod repetat identificata ca cel mai puternic predictor al prognosticului, insa acuratetea sa predictiva nu a fost inca bine definita^[343, 344]. Aparitia evenimentelor sincopale este celalalt indicator relativ precis al riscului de MSC.

Strategia terapeutica are ca obiectiv reducerea riscului de MSC la pacientii cu aritmii ventriculare documentate si utilizeaza IEC, betablocante, amiodarona si ICD. Putine studii au investigat in mod specific rolul medicamentelor non-antiaritmice la pacientii cu CMD insa se apreciaza de comun acord (dar nedemonstrat) ca tratamentul farmacologic utilizat la pacientii cu insuficienta cardiaca progresiva (cu sau fara substrat ischemic) are aceasi eficienta si la pacientii cu CMD.

Dovezile care au dus la recomandarile propuse provin din studii mici sau din opiniile unor experti.

Recomandari pentru stratificarea riscului de moartea subita cardiaca: cardiomiopatia dilatativa

	Recomandari	Clasa de evidenta	Referinte
Antecedente de stop cardiac/ FV	Clasa I	B	[69, 338, 339]
TV sustinuta	Clasa I	B	[345-347, 349]
Sincopa	Clasa II a	B	[74, 335-337, 340-343, 346, 347]
FE	Clasa II b	B	[74, 335-337, 340-344]
TV nesustinuta	Clasa II b	B	[340, 341, 348-350]
Inductibilitatea prin SEP	Clasa III	B	[346-349]

Recomandari pentru preventia mortii subite cardiace: cardiomiopatia dilatativa

	Recomandari	Clasa de evidenta	Referinte
Inhibitori ai enzimei de conversie	Clasa I	B	[117]
Beta blocante	Clasa I	B	[186]
ICD (preventie secundara)	Clasa I	Opinia Task Force Panel	
ICD (preventie primara)	Clasa II a	B	[241, 352]
Blocanti ai receptorilor de aldosteron	Clasa II a	B	[119]
Amiodarona	Clasa II b	B	[212, 213, 241]

Sindromul de QT lung

Cauze si date clinice

Sindromul de QT prelungit (SQTP) este o afectiune familiala caracterizata prin alungirea anormala a intervalului QT si, de obicei, prin aritmii ventriculare amenintatoare de viata dependente de stress^[353]. In mod caracteristic, primele manifestari clinice ale SQTP apar in copilărie sau in adolescenta. Au fost descrise doua variante de SQTP: o forma recesiva, rara, care asociaza surditate congenitala (sindromul Jervell-Lange-Nielsen, JLN) si o forma autosomal dominanta, mai frecventa (sindromul Romano-Ward, RW). 5 gene care codeaza subunitati ale canalelor ionice cardiace au fost asociate la SQTP iar corelatia dintre genotip si fenotip fiind stabilita, astfel incat este posibila realizarea epidemiologiei, stratificarii riscului si managementului SQTP pe baze genetice.

Din cele cinci variante genetice de SQTP identificate, in subtipurile SQTP1 si SQTP2 sunt implicate doua gene, KCNQ1 si HERG, care codifica proteinele celor doi curenti majori de potasiu.. (IKs si IKr). In SQTP3 este implicata SCN5A, gena care codeaza proteinele curentului cardiac de sodiu. SQTP5 si SQTP6 sunt subtipuri rare, in care sunt implicati tot curentii IKs si IKr.

Stratificarea riscului

Sincopa si stopul cardiac

Sincopa este cea mai frecventa manifestare in SQTP si apare prima data la varste cuprinse intre 5 si 15 ani. Baietii devin simptomatici mai devreme decat fetele^[357]. Varsta la care apare prima sincopa are implicatii prognostice; debutul bolii sub varsta de cinci ani prefigureaza o forma severa de boala, iar aparitia sincopei in primul an de viata se asociaza cu un prognostic foarte prost. Antecedentele de stop cardiac cresc de 13 ori probabilitatea de aparitie ulterioara a stopului cardiac sau a MSC si aduc argumente pentru utilizarea ICD in profilaxia secundara a MSC.

Antecedentele familiale

Date certe privind acuratetea predictiva a antecedentelor familiale de MSC nu sunt inca disponibile. Avand in vedere variabilitatea crescuta a manifestarilor clinice la membrii familiei^[359], lipsa antecedentelor familiale de MSC nu poate fi cert considerata drept predictor de prognostic favorabil. Pe de alta parte observatii descriptive asupra celor cu istoric familial malign, sugereaza ca in familiile selectate, MSC anterioara poate avea o puternica acuratete predictiva pozitiva crescand in acest fel riscul.

Parametrii electrocardiografici

Riscul este dependent de gradul de alungire al QT (de exemplu $QT_c > 600 \text{ msec}$)^[360]; cu cat QT_c este mai lung cu atat riscul de evenimente cardiace este mai mare. Cu toate acestea, date provenind din registrul international^[353] arata ca 5% din membrii familiilor cu interval QT normal (QT_c , 440 msec) au avut sincopa sau stop cardiac.

Dispersia intervalului QT pe o ECG cu 12 derivatii poate ajuta la stratificarea riscului. Diferentele in durata intervalului QT reflecta de obicei prezenta unor crossete ale undei T, modificari ce apar doar in anumite derivatii (de obicei V1-V4) si produc alungirea regionala a intervalului QT. Dispersia $QT > 100 \text{ msec}$ si lipsa scurtarii dupa beta-blocante au fost propuse ca factori de risc pentru evenimente cardiace recurente^[361]; totusi, valoarea lor in predictia MSC nu a fost inca bine stabilita.

Prezenta alternantei macroscopice a undei T (TWA) pe ECG de suprafata a fost primul marker sever de instabilitate electrica propus in cazul SQTP^[362] iar datele disponibile sustin aceasta observatie^[363]; este inca incert gradul riscului de MSC in cazul TWA.

Modificarile ECG din timpul testului de efort nu sunt utile in stratificarea riscului.

Parametrii demografici

Manifestarile apar mai devreme la barbati decat la femei iar barbatii care raman asimptomatici pana la varsta de 20 de ani au un risc scazut de a prezenta evenimente cardiace. Femeile pot deveni simptomatice si la varsta adulta. Deoarece s-a observat un risc crescut de evenimente cardiace in primul an post-partum^[364], tratamentul poate fi necesar si la femeile asimptomatice.

Anomalii genetice

Stratificarea riscului pe baza defectelor genetice individuale este inca in curs de evaluare, dar cateva opinii certe au fost deja stabilite^[365].

SQTP3 pare sa fie cel mai sever subtip si cel mai putin controlat prin beta-blocante^[366]. SQTP1 si SQTP2 prezinta o frecventa mai crescuta a evenimentelor sincopale, dar mortalitatea este mai mica iar protectia oferita de beta-blocante, mai ales in SQTP1 este mai buna^[358, 366]. Forma recesiva Jervell-Lange-Nielsen se asociaza cu manifestari clinice mai precoce si cu un prognostic mai sever decat forma autosomal dominanta Romano-Ward.

Asocierea sindactiliei apare intr-o alta varianta genetica a SQTP^[367] avand de asemenea un prognostic sever.

Studii recente privind corelatia genotip-fenotip au demonstrat existenta unor triggeri genetici ai evenimentelor cardiace^[366]. Identificarea lor poate duce la stabilirea unui mod de viata care sa reduca riscul. Pacientii cu SQTP1 au un risc foarte crescut in timpul efortului, in special al inotului. Pacientii cu SQTP2 sunt sensibili la zgomote puternice in special in timpul somnului.

Stimularea electrica programata

Majoritatea pacientilor cu SQTP nu sunt inductibili prin stimularea electrica programata^[368]; de aceea SEP nu va fi utilizata in stratificarea riscului

Managementul pacientilor cu risc inalt

Toti pacientii (simptomati, asimptomati sau purtatori sanatosi de gene) trebuie sa evite efortul fizic, mai ales sportul de performanta. Daca la pacientii cu SQTP1 aceasta recomandare este obligatorie, pacientii cu SQTP3 pot desfasura in anumite conditii activitati fizice, dar nu de performanta. Toti pacientii cu SQTP trebuie sa evite medicamentele care prelungesc repolarizarea. Este foarte important ca medicul lor curant sa cunoasca acele medicamente non-cardiovasculare care contin blocanti IKr si care pot precipita aparitia TdP la pacientii cu QSTP, chiar si la cei anterior asimptomati^[369].

Tratamentul farmacologic al SQTP se bazeaza pe utilizarea de beta-blocante. Totusi, datorita eficacitatii clinice evidente si considerentelor etice nu s-au realizat studii prospective, randomizate, placebo controlate. Din aceasta cauza lipseste o cuantificare a profilaxiei curente a MSC, trebuind sa ne bazam doar pe date retrospective, obtinute atunci cand, din cauza cunostintelor medicale incomplete numerosi pacienti nu au fost tratati si doar cazurile cele mai severe au fost diagnosticate. Mortalitatea la 15 ani dupa primul episod de sincopa a fost de 9% pentru pacientii tratati cu antiadrenergice (beta-blocante si /sau denervare simpatica) si de aproximativ 60% la pacientii tratati prin alte metode.

Mai recent, date privind mortalitatea au fost analizate la un numar mare de pacienti cu SQTP, multi dintre ei asimptomati, la care au fost recomandate beta-blocante^[358], dar la care tratamentul a fost inconstant. Incidenta la 5 ani a stopului cardiac sau MSC a fost sub 1% la pacientii asimptomati in momentul initierii tratamentului, 3% la cei care au prezentat sincopa si 13 % la cei care suferisera deja un stop cardiac. Aproximativ 20% din pacientii decedati intrerupsesera tratamentul beta-blocant de un interval mare de timp si multe dintre victime aveau varsta sub 1 an. Concluzia logica este ca beta-blocantele sunt cu adevarat foarte eficiente; totusi, ele nu pot asigura protectie totala, iar in cazul pacientilor cu antecedente de stop cardiac, riscul de MSC ramane redutabil.

Simpatectomia cardiaca stanga este indicata la pacientii care continua sa prezinte sincope in ciuda tratamentului beta-blocant cu doze maximale sau la pacientii necomplianti la terapia medicamentoasa^[371].

Pacing-ul cardiac este indicat la pacientii cu SQTP si bloc A-V sau aunci cand exista aritmii maligne dependente de bradicardie sau de pauze^[372]. Pace-maker-ul asociat cu terapie beta-blocanta poate fi utilizat in profilaxia bradicardiei excesive la pacienti selectati, precum cei cu subtipul SQTP3^[366, 373]. Desi nu exista inca date disponibile care sa demonstreze eficienta ICD in profilaxia MSC din SQTP, utilizarea sa este recomandata la supravietuitorii unui stop cardiac. Totodata poate fi indicat si la copii cu sindactilie, cu bloc A-V complet sau la pacientii cu forma JLN simptomatici.

Nu exista date disponibile care sa stabileasca rolul profilactic al terapiei farmacologice la indivizii cu interval QT prelungit, asimptomati sau la purtatorii de gene cu interval QT normal (purtatori sanatosi). Datorita numeroaselor dovezi de risc semnificativ de moarte la primul episod se recomanda initierea terapiei beta-blocante la pacientii asimptomati cu prelungire la limita a intervalului QT.

Concluzii

Sindromul de QT prelungit se asociaza cu risc crescut de MSC. Stratificarea riscului se bazeaza in principal pe antecedentele de evenimente sincopale, TdW sau stop cardiac. Durata intervalului QT corectat e un predictor slab de evenimente majore. Formele clinice care asociaza sindactilie sau surditate (sindromul Jervell-Lange-Nielsen) la fenotipul cardiac au un prognostic mai sever. Anomaliile genetice de la nivelul genei care codifica canalele de sodiu cardiace (SCN5A) prezinta deasemenea un risc crescut de MSC.

Profilaxia primara este bazata in principal pe tratamentul cu beta-blocant, utilizarea ICD este recomandata in profilaxia secundara (supravietuitorii unui stop cardiac). Studii randomizate nu sunt disponibile. Totusi exista registre prospective ample ce presupun urmarirea pe termen lung si care au furnizat baza informativa din care s-au desprins strategiile recomandate pentru stratificarea riscului si management.

Recomandari pentru stratificarea riscului de moarte cardiaca: sindromul de QT lung

Recomandari	Clasa de evidenta	Referinte
Sincopa		
TdP/FV/CA	Clasa I	B [353, 360]
Forma recesiva JLN	Clasa I	B [353, 360]
Subtipul genetic SQTP3	Clasa I	B [353, 360, 366]
QTc > 600 msec		
Evenimente cardiace in copilarie	Clasa II a	C [360]
Perioada post partum		
Sexul feminin	Clasa II a	C [364]
Sindactilie si bloc atrioventricular	Clasa II a	C [357]
Alternanta undei T (macroscopic)		
Antecedente familiale	Clasa II a	C [367]
Dispersia QT	Clasa II a	C [363]
Stimularea electrica programata	Clasa II b	Opinia comitetului
	Clasa II b	C [361]
	Clasa III	C [368]

**Recomandari pentru prevenirea mortii subite cardiace:
sindromul de QT lung**

	Recomandari	Clasa de evidenta	Referinte
Preventia primara			
<i>Evitarea medicamentelor care prelungesc QT/hipopotasemiantie</i>			
Simptomatici	Clasa II a	C	[353]
Purtatori sanatosi de gene	Clasa II a	C	[353, 369]
Asimptomatici	Clasa II a	C	[353, 369]
<i>Evitarea sporturilor de performanta/activitatilor extenuante</i>			
Simptomatici	Clasa I	C	[353]
Purtatori sanatosi de gene	Clasa II a	C	[353]
Asimptomatici	Clasa II a	C	[353]
<i>Betablocante</i>			
Simptomatici	Clasa I	B	[358]
Asimptomatici	Clasa II a	C	[358]
<i>Simpatectomia cardiaca stanga + betablocante</i>			
Simptomatic cu recurente cu betablocante	Clasa II b	B	[371]
<i>Pacemaker (plus betablocante)</i>			
Simptomatici cu aritmii dependente de pauze sau bradicardie	Clasa II b	C	[372, 373]
<i>ICD + betablocante</i>			
Simptomatic cu recurente sub betablocante	Clasa II a	C	[353, 365]
Preventia secundara			
<i>ICD + betablocante</i>			
Evitarea sporturilor de performanta/a activitatilor extenuante*	Clasa I	C	[353, 358]
Evitarea agentilor care prelungesc QT	Clasa I	C	[353]

* Modificarea stilului de viata asociata la implantarea de ICD la supravietuitorii unui stop cardiac

Sindromul Brugada

Cauze si date clinice

Sindromul Brugada^[374] este o afectiune aritmogena ce asociaza risc crescut de MSC si apare la pacientii cu cord indemn. Incidenta la 3 ani a stopului cardiac este de 30% atat la pacientii asimptomatici cat si la cei simptomatici. Boala se caracterizeaza prin bloc de ramura dreapta tranzitor si supradenivelare de ST in V1-V3. Bazele genetice pentru una din variantele de SB au fost identificate; s-a demonstrat ca SB este un defect alelic al LQT3 prezentand mutatii ale canalului de sodiu (SCN5A). Boala se transmite autosomal dominant. Evenimentele cardiace (sincopa sau stopul cardiac) apar in special la barbatii cu varste medii de 38 de ani (variind intre 6 luni si 74 de ani)^[375, 376].

MSC se datoreaza unor aritmii ventriculare polimorfe cu frecvente inalte, care apar predominant in repaus sau in timpul somnului. Febra poate fi un posibil factor de risc pentru SB deoarece cativa pacienti au dezvoltat stop cardiac in cursul unui episod febril si cel putin una din mutatii a prezentat afectare functionala severa la temperatura crescuta^[377].

Stratificarea riscului

Deoarece sindromul Brugada a fost descris relativ recent, intelegerea sa este inca incompleta si raman numeroase incertitudini atat in privinta algoritmurilor de stratificare a riscului cat si a managementului.

Parametrii demografici

Sexul masculin si varsta cuprinsa intre 30 si 40 de ani sunt factori de risc pentru MSC^[375, 376] desi au fost descrise si cazuri pediatrice.

Antecedente familiale

Istoricul familial de MSC este considerat un factor de risc pentru MSC. Ca si in cazul SQTP nu exista date care sa demonstreze ca istoricul familial este predictor de evenimente cardiace pentru membrii familiei. Supozitia ca indivizii afectati, dar fara antecedente familiale ar avea un risc mai scazut de evenimente cardiace nu este neaparat adevarata^[375, 376].

ECG

Identificarea supradenivelarii de ST pe ECG de suprafata este diagnostica pentru aceasta afectiune. Nu exista date care sa sustina o corelatie intre amplitudinea supradenivelarii ST, morfologia segmentului ST si prezenta sau absenta blocului de ramura dreapta si riscul de MSC.

Aspecte farmacologice

Se pare ca administrarea i.v. de blocante ale canalelor de sodiu precum flecainida (2mg/kgc) si ajmalina (1mg/kgc) demasca supradenivelarea segmentului ST in formele inaparente de boala^[378]. Sensibilitatea si specificitatea acestei metode nu sunt cunoscute.

Stimularea electrica programata

Rolul SEP in stratificarea riscului este inca discutat. Experienta initiala a aratat^[375] ca SEP are un rol major in stratificarea riscului, deoarece inductibilitatea in laboratorul de cateterism a reprezentat un predictor de aparitiei spontane a fibrilatiei ventriculare. Recent^[376] au fost prezentate dovezi care arata ca SEP are o acuratete predictiva scazuta de identificare a celor care vor suferi stop cardiac.

Managementul pacientilor cu risc crescut

Unii investigatori^[375] sustin ca atat pacientii simptomatici (episoade sincopale sau MSC remise) cat si cei asimptomatici care sunt inductibili prin SEP pot beneficia de implantarea unui ICD. Date mai recente recomanda, avand in vedere acuratetea predictiva scazuta a SEP, ca supravietuitorii unui stop cardiac si pacientii cu istoric de sincopa sau antecedente familiale de MSC juvenila sa beneficieze de ICD. Managementul pacientilor asimptomatici este inca discutat, nu exista inca dovezi clare care sa ghideze stratificarea riscului la aceasta categorie. Nici un medicament nu s-a dovedit eficient in profilaxia MSC.

Concluzii

Diagnosticul de sindrom Brugada se stabileste in prezenta de supradenivelare spontana sau indusa a segmentului ST in derivatiile V1-V3 cu sau fara bloc de ramura dreapta. Stratificarea riscului nu este inca bine definita. Stopul cardiac apare mai ales la barbati in decada a III-a-a IV-a de viata; pana la 80% dintre victimele stopului cardiac au prezentat un eveniment sincopal anterior. Valoarea predictiva a SEP pentru aparitia MSC este inca discutata. La supravietuitorii unui stop cardiac se recomanda implantarea de ICD. Datorita numarului limitat de studii asupra acestei boli, dovezile utilizate la stabilirea acestor recomandari provin din studii mici, multicentrice, nerandomizate, cu urmarire de scurta durata si se bazeaza mai ales pe opiniile expertilor.

Tahicardia ventriculara polimorfa catecolaminergica

Etiologie si date clinice

Tahicardia ventriculara polimorfa catecolaminergica (TVPC) este o entitate clinica descrisa initial de catre Coumel in 1978^[379] si, apoi, mai pe larg de catre Leenhardt in 1995^[380]. Aceasta afectiune se caracterizeaza prin tahicardie ventriculara polimorfa indusa adrenergic in absenta anomaliiilor structurale cardiace. Pacientii afectati de aceasta boala sunt indrumati de obicei la cardiolog pentru aparitia de episoade sincopale; in aproximativ 1/3 din cazuri sunt prezente antecedente familiale de sincopa si MSC^[380].

Aspectul ECG al aritmiilor din TVPC se caracterizeaza prin tahicardie ventriculara polimorfa care in mod specific prezinta un patern bidirectional al complexelor QRS. Aritmiile pot fi induse reproductibil in timpul testului de efort sau la administrarea de izoproterenol la frecvente cardiace peste 120 de batai/min^[380]. Absenta anomaliiilor structurale a fost raportata atat in studiul condus de Leenhardt et al^[380] pe o perioada de 7 ani cat si in rapoarte anterioare de TVPC^[381, 382], sugerand prezenta unei afectari electrice primare. In primele studii de TVPC nu s-au realizat analize genetice. Totusi, dovada unei transmiteri autosomale sugereaza o predispozitie genetica la baza patogenezei TVPC. Mai recent acest concept a fost sustinut de Swan si asoc.^[383] care au decelat un linkage intre fenotipul TVPC si locusurile cromozomiale 1q42-q43 in doua mari familii afectate.

Manifestarile clinice ale TVPC, care sunt foarte asemanatoare cu aritmiile induse prin supraincercare intracelulara cu calciu din intoxicatia digitalica si evidenta clara a aritmiilor mediate adrenergic arata ca postdepolarizarile intarziate (PDI) si activitatea declansata sunt mecanismele aritmogene probabile la acesti pacienti. Pe baza datelor publicate care arata ca PDI sunt declansate de supraincercarea intracelulara cu calciu^[384] s-a ridicat supozitia ca gena

Recomandari pentru stratificarea riscului de moarte subita cardiac: sindromul Brugada

	Recomandari	Nivel de evidenta	Referinte
Antecedente familiale de moarte subita cardiaca	Clasa II a	C	[375]
Sincopa	Clasa II a	C	[375, 376]
TV/FV inductibile	Clasa II b	C	[375, 376]

Recomandari pentru preventia mortii subite cardiace: sindromul Brugada

	Recomandari	Nivel de evidenta	Referinte
Preventia primara			
ICD			
Simptomatici cu sincopa/ TV	Clasa I	B	[375, 376]
Asimptomatici cu TV/FV inductibila	Clasa II b	C	[375, 376]
Asimptomatici cu TV/FV neinductibila	Clasa III	C	[375, 376]
Medicamente antiaritmice	Clasa III	C	[375, 376]
Preventia secundara			
ICD	Clasa I	B	[375, 376]
Medicamente antiaritmice	Clasa III	C	[375, 376]

receptorului uman cardiac pentru Ryanodina (hRyR2) localizata pe cromozomul 1q42-q43 poate fi implicata in determinismul TVPC. hRyR2 este o proteina-cheie in reglarea eliberarii de Ca din reticulul sarcoplasmic si in cuplarea excitatie-contractie a celulelor miocardice^[385].

Intr-un studiu recent, Priori et al^[386] a demonstrat prezenta mutatiilor hRyR2 la patru familii cu TVPC, aratand astfel ca o alterare a proteinei hRyR2 se asociaza cu fenotipul de TVPC. Aceste date sustin ferm ideea ca aritmiile din TVPC sunt cauzate de o supraincarcare intracelulara de Ca determinata genetic, posibil printr-o „scurgere” de Ca din reticulul sarcoplasmic.

Stratificarea riscului

In acest moment, datorita lipsei de trialuri clinice controlate, informatii privind stratificarea riscului la pacientii cu TVPC sunt relativ limitate. Cel mai mare studiu disponibil este cel raportat in 1995 de Leenhardt et al^[380] care a prezentat antecedentelor familiale de MSC in 33% din cazuri si o varsta medie de 7-8±4 ani la care a aparut primul episod sincopal. S-a observat ca exista o corelatie clara intre varsta la care apare prima sincopa si severitatea bolii, sugerand ca un debut precoce poate fi considerat un indicator de prognostic sever.

Pacientii cu TVPC nu sunt inductibili in mod obisnuit prin SEP^[380], de aceea aceasta metoda nu poate fi aplicata pentru stratificarea riscului. Evaluarea riscului de a dezvolta manifestari clinice severe consta in examinarea clinica, severitatea antecedentelor clinice si prin prezenta unor antecedente familiale severe de MSC neelucidate.

Managementul pacientilor cu risc inalt

Experienta privind tratamentul farmacologic la pacientii cu TVPC este limitata. In acest moment singura terapie care pare sa fie eficienta este interventia antiadrenergica cu beta-blocante^[380]. Acest lucru se bazeaza pe o analiza retrospectiva de cazuri publicate care au descris MSC la 4/38

(10,5%) si 10/21 (48%) din pacientii cu si respectiv fara terapie beta-blocanta^[380]. Majoritatea deceselor inregistrate apar in a doua decada de viata, la tineri aparent sanatosi. Cu toate acestea, aceste date nu pot fi considerate concludente datorita lipsei de studii controlate. Prezenta unei mortalitati relativ crescute chiar si la pacientii tratati cu beta-blocante (10,5%) poate indica necesitatea implantarii unui ICD cel putin la acei pacienti cu debut precoce al simptomatologiei si antecedente familiale pozitive de MSC.

Concluzii

Evolutia naturala a TVPC este putin cunoscuta deoarece studii largi nu sunt disponibile. Boala prezinta un risc crescut de MSC la varste tinere, insa parametrii utili in stratificarea riscului lipsesc. Inductibilitatea prin SEP nu este considerata un predictor precis al prognosticului. Antecedentele de sincopa sau stop cardiac, salve rapide si sustinute de TV la monitorizarea Holter sau in timpul testului de efort reprezinta predictori pentru riscul aparitiei de evenimente aritmice majore. Tratamentul se face cu beta-blocante, chiar daca a fost raportata o rata inalta de recurenta a aritmiilor ventriculare. Defibrilatorul implantabil este util in profilaxia secundara in timp ce valoarea sa in profilaxia primara este necunoscuta. Pentru ca nu sunt disponibile studii largi prospective, recomandarile prezentate se bazeaza pe opiniile unor experti.

Recomandari pentru stratificarea riscului de moarte subita cardiaca: tabicardia ventriculara polimorfa catecolaminergica

	Recomandari	Clasa de evidenta	Referinte
Fibrilatie ventriculara documentata	Clasa I	C	[380]
Istoric familial de moarte subita cardiaca	Clasa II a	C	[380]
Debutul simptomatologiei in copilarie	Clasa II a	C	[380]
Sincopa	Clasa II b	C	[380]

Recomandari pentru preventia mortii subite cardiace: tabicardia ventriculara polimorfa catecolaminergica

	Recomandari	Nivel de evidenta	Referinte
Preventie primara			
Beta blocante	Clasa IIa	C	[380]
ICD	Clasa IIb	Opinia grupului de lucru	
Preventie secundara			
ICD (si beta blocante)	Clasa I	Opinia grupului de lucru	
Beta blocante	Clasa IIa	C	[380]

Stenoza aortica

Cauze si date clinice

Stenoza aortica (SA) este fie congenitala, fie dobindita urmind carditei reumatismale sau a unui proces degenerativ (SA senila). Istoria naturala a SA este tipic caracterizata printr-o perioada asimptomatica lunga, timp in care se mareste gradul de stenoza. In 1968, Ross si Braunwald, au aratat ca riscul MSC este scazut (3-5%) la pacientii asimptomatici^[387]. Mai recent, un studiu prospectiv a aratat ca MSC nu a survenit la nici unul din cei 123 pacienti asimptomatici urmariti pentru o perioada de 2,5 ani^[388]. Manifestarile clinice ale SA cuprind: sincopa, angina pectorala si/sau dispneea. O data cu aparitia simptomelor, prognosticul se agraveaza dramatic, si incidenta MSC la pacientii simptomatici variaza intre 8 si 34% in diferite studii^[387, 389-391]. Mecanismele MSC in SA nu sunt bine documentate, desi date substantiale atribuie un posibil rol fie unui reflex Betzold Jarisch anormal, fie tahiaritmiilor ventriculare sau tulburarilor de conducere atrioventriculare. Analiza ECG Holter la sapte pacienti care au murit subit, a demonstrat prezenta tahiaritmiilor ventriculare la sase pacienti, doar unul a avut decesul asociat cu o bradiaritmie^[392]. La multi pacienti, atat sincopa cat si MSC apar la efort, dar nu este clar daca sincopa este un predictor pentru MSC. De asemenea stenoza aortica se asociaza cu tulburari de conducere ale fasciculului His si al sistemului trifascicular, care sunt mai importante cand valva este calcificata^[393].

Stratificarea riscului

Este dificila predictia istoricului natural al SA la pacientii asimptomatici deoarece riscul de MSC este scazut. Gradul de stenoza (gradientul sistolic, amplitudinea deschiderii valvulare) gradul de calcificare si severitatea hipertrofiei ventriculare stingi pot fi utilizate pentru a prezice viteza de progresie a stenozei necesitind interventia chirurgicala^[389].

Cu toate acestea determinarea riscului de MSC pe baza prezentei aritmiilor ventriculare frecvente si/sau complexe, a potentialelor tardive sau a scaderii variabilitatii ritmului cardiac este inca in discutie si nu este posibil a fi utilizata ca un predictor pozitiv de inalta acuratete pentru indicatia de inlocuire a valvei aortice^[388, 390-397]. Pentru pacientii cu aritmii ventriculare sustinute spontane, Martinez-Rubio et al^[397] au evidentiat ca tahicardia ventriculara inductibila presupune o probabilitate mult mai inalta de recurenta a evenimentelor tahiaritmice. Braunwald recomanda interventia chirurgicala la pacientii asimptomatici care au disfunctie de ventricul sting, cu raspuns anormal la efort (sincopa, hipotensiune) sau atunci cand sunt prezente aritmii ventriculare semnificative^[398]. Se pare ca inlocuirea valvei aortice trebuie sa fie luata in considerare daca exista o disfunctie importanta de VS, dar astfel de pacienti cu risc inalt sunt rareori asimptomatici.

Dupa inlocuirea valvei aortice, pacientul ramine cu un oarecare risc de MSC prin aritmii cardiace, bloc de ramura si bloc cardiac complet, prin diminuarea functiei ventriculului sting, hipertrofiei si fibrozei reziduale a ventriculului sting, boala coronariana ischemica coexistenta sau disfunctie de

proteza. In acest grup de pacienti MSC a avut o incidenta de 2-4% pe o perioada de urmarire de 7 ani^[399-401]. O incidenta mai mare a MSC a fost raportata la inceputul perioadei de recuperare (la trei saptamani) dupa inlocuirea valvulare^[402]. Blocul AV complet tranzitor perioperator nu prezice recurenta tardiva a tulburarii de conducere^[403]. Factori predictivi pentru blocul atrioventricular care necesita pacing permanent au fost: tulburari de conducere preexistente, fractie de ejectie scazuta si calcificarea subaortica a septului interventricular^[404].

Managementul pacientilor cu risc inalt

Pacientilor cu stenoza aortica moderata si in special cei cu stenoza severa li se va recomanda sa isi restranga activitatea fizica. Unul din obiectivele tratamentului chirurgical al SA il reprezinta preventia MSC. Desi se considera ca tratamentul chirurgical reduce riscul MSC, acesta trebuie apreciat comparativ si cu mortalitatea chirurgicala si cu complicatiile cunoscute ale protezelor valvulare^[390-399]. Multi clinicieni amina interventia chirurgicala pana la aparitia simptomatologiei. Pacientii trebuie invatati despre simptomele tipice ale bolii si despre necesitatea interventiei chirurgicale imediate dupa aparitia simptomelor. Daca un pacient este supus unei operatii de by-pass coronarian, inlocuirea concomitenta a valvei aortice poate fi luata in considerare pentru a se evita o reinterventie precoce.

Pacientii cu tahicardie ventriculara sustinuta sau fibrilatie ventriculara inductibile la studiul electrofiziologic trebuie sa fie luati in evidenta pentru implantarea unui cardioverter^[397]. Rolul amiodaronei ca terapie antiaritmica este neclar.

Concluzii

Dintre pacientii care decedeaza din cauza SA, moartea este subita la 20% din cazuri. In absenta simptomelor cardiace supravietuirea este excelenta fara inlocuirea valvei. Valoarea prognostica a testelor hemodinamice si electrofiziologice este limitata. Aceste informatii provin numai din mici studii observationale. Pacientii asimptomatici dar cu SA severa hemodinamic trebuie urmariti indeaproape si la aparitia simptomelor trebuie supusi cat mai rapid interventiei chirurgicale. La pacientii cu tahiaritmii ventriculare trebuie luata in considerare implantarea unui ICD. Recomandarile se bazeaza pe un numar mic de studii si pe opinia experților.

Recomandari pentru stratificarea riscului mortii subite cardiace: stenoza aortica

	Recomandari	Clasa de evidenta	Referinte
Inainte de inlocuirea valvei aortice			
Pacienti simptomatici	Clasa I	C	[387–391]
Pacienti asimptomatici			
Aritmii ventriculare semnificative (TV inductibila la SEP)	Clasa IIa	C	[397]
Disfunctie VS	Clasa IIa	C	[398]
Raspuns anormal la efort	Clasa IIa	C	[398]
Gradul de stenoza	Clasa IIb	C	[388]
Dupa inlocuirea valvei aortice			
Aritmii ventriculare semnificative	Clasa IIa	C	[397]

Recomandari pentru preventia mortii subite cardiace la pacientii cu stenoza aortica

	Recomandari	Nivel de evidenta	Referinte
ICD (preventie secundara)	Clasa I	C	[397]
Inlocuirea valvei aortice	Clasa I	B	[390, 399]
Amiodarona	Clasa IIa	Opinia grupului de lucru	

Prolapsul valvei mitrale

Cauze si date clinice

Prolapsul valvei mitrale (PVM) a fost considerat o boala cu prevalenta mare, mai ales datorita utilizarii initiale a unor criterii ecocardiografice nespecifice^[405]. Prevalenta a scazut semnificativ dupa propunerea unor criterii rafinate de diagnostic. Date recente din studiul Framingham, pe grup de pacienti neselectati din ambulator, indica o prevalenta scazuta a PVM de 1–3% din 3491 subiecti^[406]. PVM este in majoritatea cazurilor o conditie benigna^[406–408]. MSC a fost raportata in asociere cu PVM^[408–410]. Cu toate acestea cazuri bine documentate sunt rare iar atat detalii clinice ca si datele necroptice sunt absente sau sarace. Se presupune ca MSC din PVM este aritmica, fibrilatia ventriculara fiind probabil responsabila pentru MSC in majoritatea cazurilor. Zuppiroli et al. au raportat rezultatele unui studiu prospectiv in care 316 subiecti au fost urmariti pe o perioada medie de 102 luni^[408]. In acest interval au existat numai 6 decese de cauza cardiaca, numai 3 din cazuri cu MSC - iar un pacient a beneficiat de reparatia valvei mitrale cu 14 luni inainte de deces. Cu toate acestea trebuie subliniat ca datorita prevalentei relativ inalte a PVM in populatia generala, chiar un nivel scazut al complicatiilor poate conduce la un numar mare de persoane afectate. Dintre 163 morti subite cardiace la oameni tineri, PVM a fost singura patologie cardiaca la 17 pacienti (10% din cazuri)^[410].

Stratificarea riscului

Cuspele redundante si mixomatoase sunt cele mai importante elemente ecocardiografice asociate cu MSC. In studiul lui Nishimura et al. toti cei 6 pacienti cu PVM care au murit subit au avut cuspe redundante, in timp ce MSC nu a aparut la nici unul din cei 231 de pacienti cu valve non

redundante^[411]. Relatia dintre existenta si severitatea regurgitarii mitrale si MSC este neclara^[409, 411–413]. Nici in studiul lui Zuppiroli regurgitarea mitrala nu a fost un factor de risc evident pentru MSC^[408]. Boudoulas et al.^[412] si Campbell et al.^[414] au gasit o asociere intre modificarile segmentului ST in teritoriul inferolateral si prezenta fibrilatiei sau tahicardiei ventriculare. Din alte studii s-a decis ca prelungirea intervalului QT si cresterea dispersiei QT pot fi markeri utili ai mortalitatii aritmice^[415, 416]. Un factor de risc pentru MSC s-au considerat a fi extrasistolele ventriculare complexe sau frecvente, dar valoarea lor prognostica nu a fost dovedita^[417]. SAECG poate fi folositor in identificarea pacientilor cu PVM care au predispozitie pentru aritmii maligne^[413]. Inductibilitatea tahicardiei ventriculare in timpul SEP nu pare sa fie de ajutor^[413]. Cel mai important marker prognostic pentru MSC la acest grup de pacienti sunt stopul cardiac in antecedente, un istoric familial de MSC la o virsta tinara si redundanta de valva mitrala^[409, 411, 412].

Managementul pacientilor cu risc inalt

Nici un studiu prospectiv nu a evaluat eficacitatea betablocantelor sau medicamentelor antiaritmice in preventia MSC. Totusi agentii betablocanti sunt considerati prima linie de tratament la pacientii simptomatici. Pacientii cu stop cardiac in antecedente trebuie luati in considerare pentru implantarea ICD.

Concluzii

PVM este de obicei benign, legatura sa cu MSC a fost sugerata dar niciodata demonstrata. Ca urmare din lipsa informatiilor nu se poate stabili o interventie profilactica care ar putea reduce riscul de MSC. Nici o constatare individuala nu reprezinta un predictor substantial pentru oprirea cardiace. In majoritatea cazurilor de MSC sunt implicati pacienti cu stop

cardiac anterior sau cu sincopa, istoric familial de MSC la o virsta tinara si valva mitrala redundanta. Alti markeri clinici, ecocardiografici si electrocardiografici, inclusiv evaluarea electrofiziologica nu au valoare in determinarea unui subgrup de pacienti cu risc inalt. La supravietuitorii unui stop cardiac trebuie avuta in vedere implantarea unui ICD. Aceste concluzii sunt bazate doar pe date din mici studii observationale si pe consensul expertilor.

Recomandari pentru preventia mortii subite cardiace: prolapsul valvei mitrale

	Recomandari	Nivel de evidenta
ICD (preventie secundara)	Clasa I	Opinia grupului de lucru
Beta blocante*	Clasa III	Opinia grupului de lucru

*Beta blocantele pot fi folositoare prin diminuarea numarului ESV, dar valoarea lor in prevenirea MSC nu a fost inca demonstrata

Recomandari pentru stratificarea riscului mortii subite cardiace: Prolapsul de valva mitrala

	Recomandari	Nivel de evidenta	Referinte
Stop cardiac sau TV	Clasa I	C	[409, 412]
Cuspe redundante sau mixomatoase	Clasa IIa	C	[411]
Istoric familial de MS	Clasa IIa	C	[409, 412]
Intervalul QT si dispersia QT	Clasa IIb	C	[415, 416]
Aritmie ventriculara complexa si frecventa	Clasa IIb	C	[417]
Regurgitarea mitrala	Clasa IIb	C	[408, 411, 412]
Inducerea SEP	Clasa IIb	C	[413]
SAECG	Clasa IIb	C	[413]

Originea anormala a arterelor coronare

Cauze si date clinice

Anomaliile arterelor coronare sunt rare. Prevalenta acestor anomalii in populatia generala este necunoscuta, variata de la 0,3% pana la 1,2% la pacientii trimisi la angiografie coronara^[418-421]. Cea mai frecventa anomalie coronariana implica artera circumflexa - cel mai frecvent vasul isi are originea in sinusului coronar drept. La acest grup de pacienti supravietuirea nu a fost afectata^[421]. Totusi originea unei artere coronare stingi din portiunea dreapta sau non coronariana a sinusului Valsalva pare sa fie asociata cu cresterea incidentei MSC, mai ales cand artera trece printre radacina aortei si a arterei pulmonare^[419-420]. Originea anormala a coronarei drepte din sinusul Valsalva stinga a fost de asemenea asociata cu MSC dar pare sa nu asocieze acelasi risc ca in cazul unei anomalii de origine coronariana stinga^[419, 420, 422]. La bolnavii cu artera coronara stinga avind origine in artera pulmonara, care ajung la virsta adulta, MSC este cea mai frecventa cauza de deces^[423-424].

Stratificarea riscului

MSC apare tipic la barbati in timpul sau dupa un efort fizic. Din pacate datele din literatura arata ca diagnosticul acestor anomalii in timpul vietii este posibil doar la aproximativ 20% din pacienti. Prezenta unei anomalii a arterelor coronare trebuie sa fie luata in considerare la pacientii tineri, in special barbati, cu durere toracica la efort sau sincopa insotita de modificari neexplicate a QRS sau ST-T, sau la cei resuscitati cu succes. Testul de efort, harta de flux Doppler color si ecocardiografia transesofagiana sunt teste noninvazive utile

pentru diagnosticul originii anormale a arterei coronare stingi^[420, 422, 425, 426]. Cu toate acestea coronarografia este indicata la toti pacientii tineri supravietuitori ai unui stop cardiac chiar in cazul testului de efort negativ.

Managemnetul pacientilor cu risc inalt

La pacientii cu origine anormala a arterei coronare stingi in artera pulmonara, reimplantarea coronarei in aorta scade mortalitatea si morbiditatea pe termen lung^[424]. La pacientii cu origine aberanta a arterei coronare stingi sau drepte resuscitati cu succes din fibrilatie ventriculara, este oportuna interventia chirurgicala (de obicei bypass). La pacientii ramasi simptomatici cu ischemie miocardica dovedita, trebuie luata in considerare interventia chirurgicala^[419, 420, 422].

Concluzii

MSC survine in special la indivizii cu origine anormala a arterei coronare stingi din sinusul Valsalva drept sau non coronarian. De aceea se impune o atentie deosebita in evaluarea pacientilor tineri cu durere toracica sugerind angina. Interventia chirurgicala pare sa fie cea mai adecvata modalitate de tratament la pacientii cu risc inalt de MSC. Informatiile provin dintr-un numar limitat de mici studii observationale si din concluziile comisiei de experti.

Recomandari pentru stratificarea riscului mortii subite cardiace: origine anormala a arterelor coronare

	Recomandari	Nivel de evidenta	Referinte
Stop cardiac in antecedente	Clasa I	C	[419, 420, 422, 423]
Pacienti tineri, in special barbati cu durere toracica la efort sau sincopa si modificari ECG	Clasa IIa	C	[419, 420, 422, 423]

Recomandari pentru preventia mortii subite cardiace: origine anormala a arterelor coronare

	Recomandari	Nivel de evidenta	Referinte
Chirurgie	Clasa I	C	[419, 420, 422]

Puntile miocardice

Etiologie si date clinice

Puntile miocardice constau intr-un fascicul de fibre musculare care acopera o artera coronara epicardica pe o distanta variabila. Incidenta puntilor miocardice la angiografie (0,5% - 4,5%) este cu mult mai mica decat cea din studiile patologice (15%-85%)[427, 428]. Artera descendenta anterioara este vasul afectat in majoritatea cazurilor. Aspectul angiografic tipic este ingustare sistolica a vasului prin compresie miocardica tranzitorie. La o populatie de pacienti simptomatici, angiografia coronariana cantitativa demonstreaza de asemenea cresterea intirziata si incompleta a diamentrului vasului in mezo si telediastola[429]. Cu toate ca majoritatea puntilor miocardice sunt considerate inoensive ele pot produce in unele cazuri ischemie miocardica, infarct miocardic, aritmii ventriculare maligne, bloc atrioventricular, si MSC[430-433].

Stratificarea riscului

Identificarea si evaluarea severitatii puntilor miocardice are importanta clinica. Pentru evaluarea importantei hemodinamice a puntilor miocardice pot fi utile: testul de efort ECG, testul de stress ecocardiografic la dobutamina, sau scintigrama miocardica de perfuzie. In cazuri selectate, pentru a obtine detalii functionale din zona puntii miocardice sunt necesare masurarea velocitatii Doppler intracoronare sau angiografie in timpul testului de stress la dobutamina[429, 433].

Puntile miocardice se gasesc la 30-50% din pacientii cu cardiomiopatie hipertrofica obstructiva fiind o cauza posibila de MSC la acesti pacienti[434].

Managementul pacientilor cu risc inalt

Simptomele datorate unei punti miocardice se amelioreaza de obicei la betablocant[435]. Beta blocantele sunt utile prin efectul lor inotrop si cronotrop negativ. Nitratii cresc ingustarea sistolica la angiografie si pot agrava simptomele[429]. La pacientii refractari la terapia medicala se poate lua in considerare interventia chirurgicala (miotomia si/sau by-pass-ul coronarian), angioplastia sau stentarea[436, 437].

Concluzii

Prognosticul pe termen lung al pacientilor cu punte miocardica izolata pare sa fie excelent, dar in anumite cazuri acestea pot cauza tahiaritmii ventriculare si MSC. La pacientii simptomatici angiografia coronariana cantitativa, analiza fluxului Doppler si ecografia intravasculara sunt folosite pentru a caracteriza puntea miocardica. Tratamentul medical cu beta blocante, angioplastia sau stentarea pot reprezenta alternative terapeutice.

Aceasta informatie se bazeaza pe un numar limitat de studii observationale mici si opinia in consens a expertilor a fost sursa primara a recomandarilor.

Recomandari pentru stratificarea riscului mortii subite cardiace: puntea miocardica

	Recomandari	Nivel de evidenta	Referinte
Stop cardiac sau TV simptomatic in antecedente	Clasa I	C	[431, 432]
Ischemie miocardica dovedita	Clasa IIa	C	[433]

Recomandari pentru preventia riscului mortii subite cardiace: puntea miocardica

	Recomandari	Nivel de evidenta	Referinte
Chirurgie la pacientii cu ischemie	Clasa I	C	[436]
Betablocante	Clasa IIa	C	[435]
Nitrati	Clasa III	C	[429]

Sindromul Wolff-Parkinson-White

Cauze si date clinice

Prevalenta paternului ECG Wolf-Parkinson-White (WPW) variaza de la 0,1 la 0,3 %. WPW poate duce la MSC atunci cand fibrilatia atriala conduce la activare ventriculara foarte rapida prin conducere pe o cale accesorie atrioventriculara cu perioada refractara anterogada scurta si degeneraza in fibrilatie ventriculara. MSC in sindromul WPW este rara dar este un eveniment dramatic la un pacient altfel sanatos. La pacientii simptomatici din centrele de referinta tertiare prevalenta pacientilor cu istoric de MSC abortiva este de 2-11%^[438]. Studiile populationale de baza indica o incidenta mult mai scazuta a MSC (0,15%/an)^[439, 440].

Stratificarea riscului

O serie de studii efectuate pe supravietuitorii MSC au aratat o incidenta crescuta a urmatoilor markeri: istoric de tahicardie simptomatica; intervale RR scurte intre bataile cu aspect de preexcitatie din timpul fibrilatiei atriale; cai accesorii multiple; cai accesorii localizate posteroseptale; si o incidenta crescuta a anomaliei Ebstein^[438, 441-444]. O diversitate de teste neinvasive (ECG Holter, test de efort, test farmacologic) si teste invazive (studiul electrofiziologic) au fost propuse pentru evaluarea riscului de MSC. Un patern intermitent de preexcitatie si disparitia brusca a acestuia in timpul efortului indica un risc scazut. De asemenea disparitia aspectului de preexcitatie dupa administrarea intravenoasa de substante ca ajmalina sau procainamida este utilizata pentru a identifica pacientii cu risc scazut^[445]. Cu toate acestea stimularea simpatica (efortul, anxietatea, alcoolul) pot scurta perioada refractara a cailor accesorii. Conducerea frecventa prin calea accesorie in timpul fibrilatiei atriale a fost acceptata ca un marker de risc sensibil dar specificitate si valoarea predictiva pozitiva sunt mici. Totusi un interval RR preexcitat >250ms a avut o valoare predictiva negativa >95%^[446].

Aproximativ 50% din pacientii cu patern ECG de WPW nu au istoric de aritmii. Majoritatea pacientilor asimptomatici cu WPW au un prognostic bun. Sincopa a ramas fara valoare predictiva pentru MSC intr-un studiu^[446] dar MSC poate fi prima manifestare a bolii^[438]. La studiul electrofiziologic, aproximativ 20% din pacienti vor avea un ritm ventricular rapid in timpul fibrilatiei atriale induse^[447, 448]. Totusi specificitatea si valoarea predictiva pozitiva a acestui indicator prognostic invaziv poate fi prea scazuta pentru utilizarea de rutina la pacientii cu WPW asimptomatici^[442]. Deci, utilitatea studiului electrofiziologic pentru stratificarea riscului ar trebui rezervata pentru pacienti selectati cu un istoric familial de MSC

sau indivizi al caror stil de viata sau activitatile profesionale necesita o evaluare a riscului. Un studiu electrofiziologic amanuntit este esential cand ablatia RF a cailor accesorii trebuie efectuata la pacientii simptomatici.

Managementul pacientilor cu risc inalt

Resuscitarea fibrilatiei ventriculare documentate sau a fibrilatiei atriale cu raspuns ventricular rapid pe o cale accesorie, este indubitabil indicatie de ablatie a cailor accesorii^[449]. Tahiaritmiile simptomatice trebuie tratate individual. Indivizilor cu WPW asimptomatic trebuie sa li se recomande ablatie prin cateter numai in conditii speciale ca: istoric familial de MSC, profesii cu risc inalt (pilot, miner, operator echipamente in industria grea etc) si la atleti. Cu toate acestea multi medici recomanda ca majoritatea pacientilor cu patern ECG de WPW sa fie tratati prin ablatie RF pe motive ca stratificarea riscului este nesigura, iar terapia disponibila este si eficienta si sigura. Aceasta abordare nu poate fi justificata din perspectiva cost-eficienta.

Concluzii

La pacientii cu sindrom WPW, studii asupra istoria naturala au raportat o frecventa a MSC de 0,15%/an, cauza cea mai frecventa este degenerarea fibrilatiei atriale cu raspuns rapid in fibrilatie ventriculara. Supravietuitorii MSC au tendinta de a fi simptomatici, au intervale RR scurte (<250ms) in timpul fibrilatiei atriale si au cai accesorii multiple sau localizate postero-septale. Studiul electrofiziologic cu inducerea fibrilatiei atriale si determinarea intervalelor RR intre complexe QRS preexcitate are o sensibilitate inalta dar o specificitate si valoare predictiva pozitiva limitata. Aceste date rezulta dintr-o analiza bine conceputa a unor studii nerandomizate. Testele neinvasive (preexcitatie intermitenta, disparitia preexcitatiei in timpul efortului sau sub terapie antiaritmica) nu sunt foarte folositoare in stratificarea riscului. Aceste informatii se bazeaza pe studii observationale relativ mici. Ablatia prin cateter este recomandata la pacientii cu risc pentru MSC in special aceia care au fost resuscitati din fibrilatie ventriculara sau au avut fibrilatie atriala cu raspuns ventricular rapid. Indicatiile asupra procedurii terapeutice sunt bazate pe consensul expertilor si experienta clinica.

Recomandari pentru stratificarea riscului mortii subite cardiace: Sindromul WPW

	Recomandari	Nivel de evidenta	Referinte
Interval RR scurt (<250ms) in timpul fibrilatiei atriale	Clasa IIa	B	[441, 443, 444, 446]
Perioada refractara scurta (<270ms) a cailor accesorii anterograde	Clasa IIa	B	[438, 439, 444]
Cai accesorii multiple	Clasa IIa	C	[438, 439, 443, 444,]
Disparitia preexcitatiei la testul cu ajmalina sau procainamida (risc scazut)	Clasa IIb	C	[445]
Sincopa	Clasa IIa	C	[446]

	Recomandari	Nivel de evidenta	Referinte
Ablatia prin cateter - preventie secundara	Clasa I	C	[449]
Ablatia prin cateter: Pacienti simptomatici cu fibrilatie atriala si raspuns rapid pe cale accesorie	Clasa I	C	[449]
Ablatia prin cateter: Pacienti asimptomatici cu istoric familial de MSC, profesii cu risc inalt, atleti	Clasa IIa Clasa IIb	C Opinia grupului de lucru	[449]

*alternativa la ablatie pentru pacientii asimptomatici

Tulburari de conducere la nivelul nodului sinusal si atrioventriculare

Bradiaritmii determina aproximativ 20% din mortile subite cardiace (SCD/ MSC) documentate^[67, 450, 451].

Termenul „bradiaritmie” este folosit pentru a cuprinde un spectru larg de conditii in care sunt afectate generarea si propagarea frontului de excitatie de la nodul sinusal pana la miocardul de lucru. Paragrafele de mai jos trec in revista relatia dintre tulburarile de conducere si MSC.

Disfunctia de nod sinusal

Cauze si date clinice

Aproximativ 50% din cardiostimulari sunt determinate de disfunctia de nod sinusal (SND/ DNS)^[452]. Acest boala include existenta unui spectru larg de aritmii, de la bradicardie sinusala inadecvata, pauze sinusale si bloc sino-atrial la o varietate de tahiaritmii atriale.

Prognosticul nu este bine definit dar depinde de boala cardiaca subiacenta sau asociata. S-a sugerat ca implantarea unui stimulator nu modifica prognosticul pacientilor cu DNS; totusi, aceste rezultate deriva dintr-un studiu relativ vechi, nerandomizat si non-prospectiv^[453]. Alte studii au demonstrat ca pacientii nestimulati cu disfunctie de nod sinusal au calitate a vietii mai proasta, morbiditate si chiar mortalitate mai ridicate^[387, 454]; oricum, o evaluare sistematica lipseste.

Stratificarea riscului

Disfunctia de nod sinusal care determina bradicardie severa sau pauze este asociata clinic cu episoade de vertij, presincopa sau sincopa, si probabil si cu MSC. Aceasta din urma apare mai ales la pacientii cu disfunctie ventriculara stanga. Mecanismul fiziopatologic care determina decesul este probabil o pauza lunga in care nu exista ritmuri de scapare, sau o tahiaritmie ventriculara prin anomalii ale repolarizarii dependente de pauza.

Din nefericire, foarte putini parametri sunt disponibili pentru evaluarea riscului MSC la pacienti cu disfunctie de nod sinusal. Fara indoiala ca o anamneza relevand episoade sincopale, mai ales cand se acompaniaza cu un anumit grad de ranire, reprezinta un criteriu de severitate al bolii, pe cand indicii electrocardiografici, cum ar fi durata pauzelor la

monitorizarea Holter, se coreleaza slab cu prognosticul. O metoda mai recenta, implantarea de sisteme de inregistrare a aritmiilor cu incidenta rara (loop recorders) pare sa aduca informatii in plus in evaluarea bolii, si pot contribui in ameliorarea stratificarii riscului^[455].

Managementul pacientilor cu risc inalt

Cardiostimularea permanenta atriala sau bicamerala a pacientilor cu disfunctie de nod sinusal amelioreaza simptomele si imbunatateste calitatea vietii, reduce morbiditatea si incidenta fibrilatiei atriale. A fost demonstrat in repetate randuri ca stimularea ventriculara este mai putin benefica. Efectul implantarii unui pacemaker asupra supravietuirii este necunoscut^[456].

Tulburari de conducere atrioventriculare si intraventriculare

Istoria naturala a tulburarilor de conducere atrioventriculare si intraventriculare a fost evaluata in ultimele decenii in studii non-randomizate si observationale^[457- 459].

Aceste tulburari determina frecvent presincopa sau sincopa si rar MSC. Cardiostimularea permanenta duce la imbunatatirea marcata a calitatii vietii, dar efectul sau asupra supravietuirii este inca un subiect de dezbatere.

Tulburari dobindite de conducere la nivelul nodului atrioventricular

Blocul atrioventricular (BAV) gradul I si gradul II tip I (Wenckebach) au prognostic bun, in timp ce BAV gradul II tip II, intra sau infrahisian, progresa frecvent pana la BAV gradul III si necesita cardiostimulare permanenta profilactica^[460- 463].

BAV gradul III este cel mai frecvent determinat de procese degenerative miocardice sau de boala cardiaca ischemica. Cateva studii non-randomizate au aratat ca stimularea permanenta imbunatateste supravietuirea la acesti pacienti^[464, 465].

Blocurile bi si trifasciculare

Studiile prospective la pacienti asimptomatici cu bloc bifascicular cronic au demonstrat ca boala avanseaza incet spre bloc atrioventricular gradul II^[458, 466] si ca cea mai frecventa

cauza de MSC este o tahiaritmie ventriculara survenind mai ales la bolnavi care au si boala coronariana ischemica, insuficienta cardiaca si/sau varsta inaintata^[467]. Ca urmare la acesti pacienti poate fi indicata stimularea electrica programata pentru evaluarea inducibilitatii aritmiilor ventriculare^[468-472]. Pacientii cu bloc bi sau trifascicular si sincopa si cei cu bloc intermitent de gradul III au o incidenta mai mare a MSC, care nu este redusa semnificativ de cardiostimulare permanenta^[473], sustinind conceptul ca MSC poate fi frecvent rezultatul tahiaritmiilor ventriculare. Exista date divergente asupra valorii prelungirii intervalului HV ca predictor de risc de MSC prin bradiaritmie la acesti pacienti si este un fapt unanim acceptat ca un interval HV de peste 75 ms este slab predictiv pentru evenimente majore. Pe de alta parte, unii autori cu experienta arata ca un interval HV de peste 100 ms defineste un subgrup de pacienti cu risc extrem de ridicat, la care cardiostimularea permanenta este esentiala^[474-476].

Semnificatia blocului de ramura (BR) ca marker independent pentru MSC este de asemenea controversata. BR a fost considerat ca un factor ce contribuie la MSC in mare masura datorita frecventei aparitiei sale la pacientii cu risc inalt. La pacienti cu cord normal, prezenta BR nu pare sa reflecte un prognostic prost. Pe de alta parte, in infarctul miocardic acut tratat cu trombolitic, existenta blocului de ramura identifica un subset de pacienti cu risc inalt^[477-479].

Tulburarile de conducere atrioventriculara in infarctul miocardic acut

Prognosticul pe termen lung al supravietuitorilor unui infarct miocardic acut (IMA) care dezvoltă tulburari de conducere pare sa fie legat mai ales de intinderea injuriei miocardice si de tipul de tulburare de conducere. Este larg acceptat faptul ca aparitia la un pacient cu infarct miocardic anterior a unei tulburari persistente de conducere intraventriculara, cu exceptia hemiblocului anterosuperior stang, aduce prognostic nefavorabil si risc crescut de MSC atribuibile nu numai blocului de grad inalt sau complet cat si aritmiilor ventriculare^[480, 481]. Pentru combinatiile bloc de ramura stanga plus bloc atrioventricular de grad inalt sau gradul III pe de o parte si bloc de ramura dreapta si hemibloc anterosuperior sau posteroinferior stang pe de alta prognosticul este rezervat^[482]. Blocul fascicular alternant este de asemenea o conditie cu prognostic prost care necesita urgent cardiostimulare profilactica. Desi utilizarea terapiei trombolitice reduce incidenta blocurilor atrioventriculare si necesitatea cardiostimularii temporare, ea nu are efect asupra mortalitatii pacientilor cu IMA la care apar BAV. BAV in contextul infarctului miocardic acut inferior apare de obicei la nivel nodal si are prognostic favorabil. Cardiostimularea permanenta este rar necesara, numai daca blocul persista pentru mai mult de 14-16 zile.

Blocul atrioventricular congenital

In ultimii citiva ani, mai multe studii au indicat ca implantarea de pacemaker imbunatateste supravietuirea pacientilor cu bloc cardiac complet congenital (CCHB/BCCC)^[483-485].

MSC poate fi manifestarea initiala la pacienti anterior asimptomatici cu BCCC, chiar fara boala cardiaca structurala, neexistind o perioada sigura bine definita nici in viata intrauterina nici dupa nastere. Decesul este determinat fie de pauze fara ritmuri de scapare, fie de tahiaritmiile ventriculare mediate de pauze. In ultimul caz si mai ales la pacientii cu BCCC si interval QT prelungit, postdepolarizarile precoce si dispersia refractaritatiei ventriculare ca rezultat al pauzelor sau a secventelor RR lung-scurt reprezinta mecanismul electrofiziologic primar al aritmiilor ventriculare fatale^[486-487]. Fara indoiala, la pacienti cu BCCC o frecventa cardiaca scazuta (sub 50 b/min), prezenta intervalului QT lung si existenta de defecte cardiace structurale determina risc de MSC si reprezinta indicatii de cardiostimulare.

Conditii specifice de aparitie a tulburarilor functionale ale nodului sinusal si de conducere

MSC dupa transplant cardiac orthotopic

Frecventa sinusala si tulburarile de conducere dupa transplant cardiac sunt probabil determinate de timpul de ischemie si de severitatea reactiei de reject. Ateroscleroza coronariana, fenomenele de reject acute si cronice, hipertensiunea si fibroza nespecifica legata de utilizarea ciclosporinei, toate actioneaza in perioada de dupa externare afectand atat miocardul de lucru cat si sistemul de conducere. In studiul lui Patel si col^[488], care au investigat 257 de decese, MSC a avut o incidenta de 9,7%, dintre care 20% au survenit la <12 luni de la transplant. Este consens ca atat bradiaritmiile, cat si tahiaritmiile, datorate fie disfuncției de nod sinusal fie blocului cardiac complet, sunt implicate in etiologia decesului precoce^[489].

Moartea subita dupa ablatia nodului atrioventricular si moartea subita la pacienti cardiostimulati

Aparitia de tahiaritmii ventriculare polimorfe si MSC dupa ablatia completa a NAV, indiferent daca se foloseste curentul continuu sau radiofrecventa (RF) ca surse de energie, este o problema semnificativa clinic, MSC aparand la 2-3% din cazuri^[490-491]. Mecanismul de deces este inca neclar, putand fi explicat de prelungirea repolarizarii si a refractaritatiei dependent de bradicardie, mai ales in primele 24 ore de la procedura, si mai ales la pacientii la care durata repolarizarii era prelungita si anterior^[73, 492].

Recomandarile de atitudine includ cardiostimularea cu frecventa relativ ridicata si monitorizarea ECG continua in perioada vulnerabila reprezentata de primele 24 ore de la procedura.

Cat despre istoria naturala a pacietilor cardiostimulati, este estimat ca decese subite si neasteptate survin la 12-31% din ei la luni sau ani dupa implantarea pacemakerului. Zehender si col. au raportat o incidenta de 23% a MSC la pacienti cardiostimulati^[73]. Frecventa cu care apare MSC a fost de trei ori mai ridicata in primul an de la implantarea pacemakerului decat ulterior. Acelasi autor a sugerat ca o deficienta a sensing-ului sau stimularea asincrona pot initia aritmii ventriculare maligne.

Recomandari pentru stratificarea riscului de MSC: anomalii ale sistemului de conducere

	Recomandari	Nivel de evidenta	Referinte
<i>Bloc AV dobandit la adulti</i>			
BAV gradul III	Clasa IIa	C	[464, 465]
BAV gradul II tip II	Clasa IIa	C	[461]
Sincopa	Clasa IIa	B	[458, 474]
Boala cardiaca coexistenta sau insuficienta cardiaca	Clasa IIa	C	[465]
<i>Bloc AV congenital gradul III</i>			
Sincopa	Clasa I	B	[484, 485]
QTc prelungit	Clasa I	B	[486, 487]
Boala cardiaca congenitala	Clasa I	C	[486, 487]
<i>Bloc bi- sau trifascicular cronice</i>			
Boala cardiaca coexistenta sau insuficienta cardiaca	Clasa I	B	[467]
Sincopa	Clasa IIa	B	[469, 471, 472, 474]
HV > 100 ms sau bloc infrahissian indus prin pacing	Clasa IIa	C	[475, 476]
Inducibilitate la studiul electrofiziologic	Clasa IIa	B	[468, 469]

Recomandari pentru preventia MSC: anomalii ale sistemului de conducere

	Recomandari	Nivel de evidenta	Referinte
Cardiostimulare la pacientii din subgrupele cu risc inalt	Clasa I	C	[461–463, 484, 485]

Concluzii

In general, MSC poate fi atribuita unor mecanisme implicand bradiaritmii in 15- 20% din cazuri. Este important de notat ca la numerosi pacienti bradycardici cu disfunctie ventriculara stanga MSC survine ca urmare a unei tahiaritmii ventriculare.

Tulburarile de conducere intraventriculare au fost asociate cu decese bradiaritmice, dar atunci cand defectul de conducere este datorat unei anomalii cardiace structurale, MSC poate fi de asemenea consecinta unei tahiaritmii ventriculare. Tulburarile de conducere intraventriculare pot determina morti bradiaritmice, in timp ce MSC poate fi cauzata si de tahiaritmii ventriculare la acesti pacienti. Cardiostimularea amelioreaza cu siguranta simptomele pacientilor bradiaritmici si ar putea limita mortalitatea

Cordul athletic

Cauze si date clinice

In ultimii ani interesul comunitatii medicale si a publicului larg in ce priveste cauzele mortilor subite si neasteptate la sportivi a crescut considerabil^[493–496]. Studiile bazate pe autopsii au documentat defecte structurale cardiace responsabile pentru MSC la sportivi de performanta si la persoane cu stil de viata care include practicarea sportului^[265, 323, 497–505]. Este de mentionat ca anomaliile cardiovasculare sus-numite nu trebuie confundate cu adaptarile fiziologice ale dimensiunilor cordului evidentiabile la multi sportivi^[506], constand in cresterea masei ventriculare stangi prin dilatarea cavitatii sau cresterea grosimii peretilor sau ambele^[507–509]. Precautia este necesara si la atribuirea de estimari de prevalenta diferitelor boli cardiovasculare presupuse a fi cauza MSC la sportivi. Selectia cazurilor si diferentele geografice influenteaza inevitabil achizitia si interpretarea datelor in absenta unor registre nationale sistematice in domeniu. In plus, anomalii primordiale electrice (determinate de mutatii ale genelor ce codifica canale ionice) ca sindromul de QT lung, sindromul Brugada si tahicardia ventriculara polimorfa catecolaminergica nu sunt identificabile prin autopsiile de rutina si pot fi diagnosticate fiabil numai prin analiza traseelor ECG inregistrate in timpul vietii.

Cauzele cardiovasculare ale MSC la sportivi variaza substantial in raport cu varsta la care se produce decesul. La sportivi de peste 35 ani (in principal alergatori in curse de fond sau jucatori de rugby, squash sau golf) cauza principala de deces este boala coronariana aterosclerotica, de multe ori severa si difuza la persoane cu factori de risc cunoscuti si simptomatici^[505]. Invers, la sportivi de sub 35 ani un grup de

aproximativ 20 de afectiuni cardiovasculare variate, in principal congenitale, rare in populatia generala, isi impart responsabilitatea de a provoca MSC.

Citeva studii au aratat cardiomiopatia hipertrofica (CMH) drept fiind cea mai frecventa cauza singulara de MSC la sportivi tineri de performanta, ea determinand pana o treime din evenimentele fatale^[254, 256, 501, 503]. Urmatoarele ca importante si frecventa dupa CMH sunt anomalii congenitale coronariene implicand origine inadecvata din sinusul aortic, cea mai comuna fiind originea truchiului comun din sinusul Valsalva anterior (drept)^[256, 422, 510, 511]. Malformatiile coronariene pot ramane silentioase perioade lungi, iar deseori lipsesc si semnele premonitorii (de ex. sincopa de efort sau durerea toracica) si modificarile ECG^[511]. De asemenea, boala aterosclerotica coronariana si ruptura placii de aterom pot fi responsabile pentru MSC la sportivi tineri^[311].

In timp ce mai multe studii bazate pe autopsii ale tinerilor sportivi cu MSC au aratat cardiomiopatia ventriculara dreapta (CVD) ca fiind rara (adica < 5%)^[265, 495, 501-503], o exceptie o reprezinta rapoartele din regiunea Veneto din Italia unde CVD este cea mai frecventa cauza de MSC la sportivi de performanta tineri (si CMH este rara)^[301, 323]. Aceste diferente geografice sunt posibile datorita unui substrat genetic particular sau, ca alternativa, programului national italian de screening pentru sportivi de performanta^[512] ce functioneaza deja de mult timp si cu ajutorul caruia au fost identificati (si probabil descalificati) mult mai multi sportivi cu CMH decat cu CVD^[301].

Preventia MSC la sportivi

Scopul screening-ului cardiovascular precompetitional este de a diagnostica (sau a ridica suspiciunea de) anomalii clinic relevante cu potential de a determina MSC sau morbiditate intr-o populatie de sportivi aparent sanatosi. Intr-o societate de drept, este o obligatie etica implicata a medicilor si institutiilor (de ex. licee, colegii, universitati) de a initia si pune in practica strategii prudente si eficiente din punct de vedere al costurilor prin care sa se asigure ca sportivi de performanta nu sunt expusi la riscuri medicale inacceptabile si evitabile^[513].

In Statele Unite si multe tari europene, screening-ul sportivilor implica de obicei realizarea anamnezei familiale si personale si consultul clinic^[513-515]. Aceste examinari standard pre-competitionale sunt capabile sa ridice suspiciunea unor anomalii cardiovasculare la sportivi cu risc inalt. Insa examinarea cu ajutorul anamnezei si metodelor clinice (fara teste non-invazive) nu este suficient de sensibila pentru a identifica multe anomalii cardiovasculare critice intr-o populatie larga de sportivi amatori elevi de liceu sau studenti^[513-515].

In plus nici una dintre schemele de explorare de screening (inclusiv cele care utilizeaza teste diagnostice) nu este capabila sa identifice cu acuratete toate leziunile importante si pe toti sportivi afectati; unele anomalii (de exemplu cele coronariene) reprezinta in mod particular o provocare. Stenoza aortica congenitala semnificativa hemodinamic este leziunea cea mai probabil de a fi detectata cu acuratete prin screening de rutina datorita suflului intens pe care il determina.

Diagnosticarea CMH prin anamneza sau examen fizic de screening este in general putin fiabila datorita faptului ca cei mai multi pacienti prezinta forma non-obstructiva a afectiunii, care nu determina aparitia de suflu sau provoaca unul putin intens^[422].

In general, oricum, anamneza personala si familiala au o specificitate mica in ce priveste detectia multor anomalii cardiovasculare capabile sa provoace MSC la sportivi tineri. Adaugarea de teste non-invazive la metodele de screening (de exemplu ECG cu 12 derivatii si ecocardiografie) creste indubitabil procentul de detectie a multor leziuni responsabile pentru MSC; oricum, aceasta strategie nu a fost considerata eficienta din punct de vedere al costurilor in multe tari. O exceptie este Italia unde un program national de screening pentru detectarea anomalii cardiovasculare potential letale la sportivi de performanta a inceput sa functioneze in 1982 si este aplicat anual de examinatori acreditati pentru medicina sportiva^[512]. Acest program este unic pentru ca utilizeaza de rutina ECC in 12 derivatii si testul submaximal de efort (in plus fata de anamneza si examenul fizic) in procesul de examinare a tuturor participantilor tineri la activitatea sportiva organizata. Programul a fost demonstrat ca fiind eficient in diagnosticarea de novo a CMH la sportivi^[301]. Testarea extensiva si de rutina a ADN pentru anomalii cardiovasculare genetice cum sunt: CMH, sindromul Marfan sau sindromul QT lung nu este inca practica pentru populatii largi de sportivi avand in vedere caracteristicile genetice heterogene ale acestor boli, ca si metodele scumpe si consumatoare de timp pe care implica testarea^[516].

Cand o anomalie cardiovasculara este diagnosticata la un sportiv de performanta se ridica doua probleme majore: 1) magnitudinea riscului de MSC (sau de progresie a bolii) asociat potential cu continuarea practicarii sportului de performanta; si 2) aplicarea de criterii discriminatoare care sa precizeze care dintre sportivi implicati ar trebui retrasi de la participarea la competitii. In aceasta perspectiva, a 26-a Conferinta de la Bethesda^[493] stabileste recomandari consensuale prospective pentru eligibilitatea si descalificarea sportivilor, in functie de severitatea anomaliei cardiovasculare ca si de intensitatea potentiala a antrenamentului si competitiei. Aceste recomandari pornesc de la presupunerea ca efortul fizic intens presupus de sportul de performanta actioneaza ca trigger al MSC la sportivi predispusi, cu boala cardiaca structurala subiacenta. Cum riscul nu poate fi cuantificat cu precizie, retragerea temporara sau permanenta a unor sportivi selectati cu boli cardiovasculare de la practicarea anumitor sporturi de performanta este privita ca o strategie prudenta de a diminua riscul MSC^[265, 493].

Concluzii

Decesul subit si inexplicabil la persoane tinere care practica sportul este determinat preponderent de boli cardiovasculare congenitale subiacente si de obicei nesuspionate. Cea mai importanta dintre acestea pare sa fie cardiomiopatia hipertrofica, anomalii coronariene legate de originea anormala si cardiomiopatia ventriculara dreapta (ultima in Italia). Strategiile de screening pentru populatii asimptomatice de sportivi permit detectarea unor anomalii, dar

puterea de identificare este considerabil crescuta de adaugarea la examinarea de rutina a testelor non-invazive (ex. ECG in 12 derivatii si ecocardiografia). Indepartarea sportivilor cu boli cardiovasculare de la competitii si antrenamente duce la scaderea riscului. Ghiduri rezultate din consensul expertilor si criteriile care sa permita o decizie au devenit disponibile. Din cauza naturii problemei in discutie, multe din date au fost integrate si concluziile au provenit din studii necontrolate, retrospective si din observatii indirecte.

*Recomandarile pentru stratificarea riscului de moarte subita cardiaca la sportivii tineri**

	Recomandari	Nivel de evidenta	Referinte
ECG in 12 derivatii	clasa I	A	[512]
Examen fizic	clasa IIa	B	[301,512]
Antecedente personale	clasa IIa	B	[513-515]
Antecedente familiale	clasa IIb	B	[513-515]

*Acele recomandari sunt facute doar intr-un context stiintific, fara a lua in considerare pentru fiecare caz in parte alte aspecte importante ale screening-ului cardiovascular precum cele referitoare la implementare si cost eficienta. Intr-adevar anumite tari europene nu agreeaza un screening precum cel recomandat aici si considera includerea in protocol a inregistrarii ECG in 12 derivatii ca fiind nefezabila.

Moartea Subita Cardiaca cu cord normal

Etiologie si date clinice

Datele au fost colectate de la serii mari de victime ale stopului cardiac si arata ca fibrilatia ventriculara in absenta unei afectiuni structurale cardiace, cardiotoxicitate, diselectrolitemie, conditii aritmogene congenitale sau alte conditii tranzitorii poate fi provocata de un stimul adecvat. Asa numita fibrilatie ventriculara idiopatica (FVI), este mult mai frecventa decat s-a recunoscut pana acum, aparind la 1% dintre supravietuitorii unui stop cardiac si pana la 8% la victime ale MSC.

Stratificarea riscului

In cinci ani dupa un stop cardiac pacientii cu FVI au un risc de 30% de recurenta a stopului cardiac^[517]. Aceasta inseamna ca majoritatea (70%) sunt asimptomatici in perioada de urmarire. De aceea este extrem de importanta planificarea protocoloalelor de stratificare a riscului pentru a identifica pacientii cu risc inalt. Din pacate pana in prezent nu s-a identificat un predictor de evolutie nefavorabila.

Stimularea electrica programata

Intre pacientii inscrisi in registrul european UCARE, doar 50% au fost inductibili prin PES. Tahicardia sau fibrilatia ventriculara polimorfa au fost observate cel mai frecvent dar valoarea predictiva atat cea pozitiva cat si cea negativa a fost mica^[518].

Mappingul suprafetei corporale

Peeters si colab.^[519] au sugerat ca harta integralei QRST a suprafetei corporale cu 62 de electrozi ar putea ajuta in identificarea pacientilor cu risc crescut. Din 17 pacienti cu un prim episod de FVI, 29% au avut o harta normala bipolară, 24% o harta bipolară cu o arie negativa anormal de mare in partea dreapta a toracelui si 47% au avut o harta non-bipolară. Toti subiectii sanatosi din grupul de control au avut o harta a integralei QRST normala bipolară. Un eveniment recurent aritmice a aparut la 7 pacienti (41%), toti prezentand o harta a integralei QRST anormala.

Inervatia simpatica

Schaeffers si colaboratorii^[520] au evaluat reincarcarea presinaptica cu norepinefrina la nivelul cordului pe 15 pacienti cu FVI si 10 de control, folosind preluarea de meta-iodobenzilguanidina marcata cu iod (I-123-MIBG). Incarcarea locala redusa de I-123-MIBG a fost determinata la 17 din 25 de pacienti cu FVI (68%). Totusi nu sunt suficiente date pentru a stabili daca denervarea regionala este un predictor al evolutiei.

Preventia farmacologica si prin ICD

Conform investigatorilor UCARE preventia recurentei cu agenti antiaritmici si betablocanti a esuat^[518]. O opinie diferita vine din experienta lui Belhassen si Viskin^[521], care au raportat o experienta limitata, dar pozitiva, cu utilizarea blocantilor canalelor de sodiu la 15 pacienti. Registrul UCARE nu confirma aceste rezultate: 9% din pacienti au fost tratati cu blocanti ai canalelor de sodiu iar acest grup a avut 30% rata de recurenta cu doua MSC. Urmarirea pe termen lung a celor sase pacienti la care PES a dovedit suprimarea inductibilitatii cu blocanti de canale de sodiu au avut o recurenta de 100%^[518].

Supravietuitorii FVI ar trebui considerati candidati pentru ICD^[518].

Miocardita

Conform definitiei Organizatiei Mondiale a Sanatatii „miocardita este o boala inflamatorie a muschiului cardiac asociata cu disfunctie cardiaca”. Miocardita poate fi consecinta unei boli infectioase sistemice, sau consecinta unei infectii silentioase. Diagnosticul clinic al miocarditei poate fi dificil, manifestarile clinice ale miocarditei fiind frecvent nespecifice, de la durere toracica pana la aritmii si de la insuficienta cardiaca pana la MSC.

Miocardita a fost propusa ca fiind o cauza majora de moarte subita prin aritmii la persoane tinere. In 1996, Liberthson^[503] a raportat ca pana la 44% din MSC la tineri au fost asociate cu miocardita. Date similare au fost raportate 10 ani mai devreme dupa autopsii seriate la soldati din armata americana^[522] la care s-au dovedit semne histologice ale unei miocardite clinic silentioase, intr-un raport uimitor de 42% din MSC.

Mult mai conservativ este raportul estimativ al Institutului Juridic Paris care a gasit semne de miocardita la 5% din stopurile cardiace nespitalizate^[523]. Cum a subliniat recent Fontaine si colab^[524] „adevarata prevalenta” a miocarditei intr-un grup mare de control (ca de exemplu victime ale accidentelor rutiere) nu a fost determinata. Chiar daca se identifica semne de miocardita la victime ale MSC, o relatie cauzala cu decesul poate fi dificil dovedit.

MSC poate sa apara in faza initiala sau de vindecare a miocarditei^[524]; aritmiile sunt cel mai probabil precipitate de infiltratele inflamatorii si edemul interstitial. Bradiaritmiile pot fi de asemenea cauza de MSC in miocardite ca urmare a afectarii tesutului specializat din sistemul excito-conductor.

Agentul agresiv poate fi viral sau bacterian: recent analiza moleculara a jucat un rol major in ajutorul identificarii etiologiei infectiei^[525, 526]; datele obtinute pana la momentul actual ar sugera infectia virala ca fiind cauza principala de miocardita. In ciuda prezentei infiltratului inflamator la un procent ridicat de victime ale MSC, este totusi dificil de dovedit ca miocardita este cauza MSC.

Aspectul ca inflamatia ar putea initia aritmiile cardiace sau functiona ca un trigger la pacienti cu cardiomiopatie nedagnosticata^[265, 524] sau WPW^[527] este o ipoteza interesanta.

In prezent nu sunt disponibile date care sa prevada recomandari pentru preventia MSC asociate cu miocardita sau sa permita o stratificare a riscului pentru MSC.

Traumatismul toracic

Cauze si date clinice

Stopul cardiac poate apare dupa o lovitura relativ modesta si nepenetranta cu obiect neascutit la nivelul toracelui, in absenta unei afectiuni cardiovasculare de baza sau a unei injurii structurale a peretelui toracic sau cordului ca atare (ex. commotio cordis). Asemenea evenimente pot apare in timpul activitatilor sportive fie printr-un proiectil (cel mai frecvent minge de baseball, softball, puck), sau prin contact corp la corp, si poate determina virtual un colaps instantaneu^[528, 529]. Lovitura toracica nu este perceputa de obicei ca neobisnuita pentru evenimentul sportiv, sau de o intensitate suficient de importanta pentru a determina o catastrofa. Majoritatea victimelor sunt copii mici (virsta medie 13 ani; 70% sunt <16 ani) iar evenimentele dupa virsta de 21 de ani sunt foarte neobisnuite. In timp ce multe asemenea evenimente apar in timpul sporturilor organizate, remarcabil de multe evenimente de acest fel au aparut in timpul activitatilor de recreere acasa sau pe terenul de joaca (sau in cursul activitatilor zilnice fara legatura cu sportul) injuriile fatale fiind produse de membri din familie sau prieteni^[530]. Exista aparent patru determinanti ai commotio cordis^[528-532]: (1) localizarea impactului toracic direct deasupra cordului; (2) lovituri de intensitate relativ mica in majoritatea cazurilor; (3) un torace ingust cu pereti deformabili, tipic pentru copii mici; si (4) sincronizare perfecta a loviturii cu fereastra ingusta de 15 ms in faza de repolarizare a ciclului cardiac (exact inainte de virful unei T), cea mai vulnerabila la tahiaritmii ventriculare cu potential letal si cu

implicarea canalelor de K+ATP cu cresterea abrupta a presiunii in ventriculul sting.

Au fost luate in considerare anumite strategii care au avut ca scop prevenirea commotio cordis. Mingi de baseball mai moi decat standardul (de siguranta) au redus riscul pentru fibrilatia ventriculara pe un model experimental a acestui sindrom^[531], sugerind ca masurile de prevenire a MSC pot fi atinse prin modificarea echipamentului sportiv. Utilizarea mai larga a barierelor toracice proiectate specific pentru a acoperi regiunea precordiala ar oferi teoretic protectie impotriva aparitiei commotio cordis la persoanele tinere participante la sporturi precum baseball, hochei pe gheata, carate, lacrosse si fotbal. Totusi frecventa scazuta a commotio cordis reprezinta un obstacol pentru documentarea eficientei oricaror interventii de protectie. Supravietuirea dupa commotio cordis este scazuta: aproximativ 15% din victimele raportate se stie ca au supravietuit (dupa fibrilatie ventriculara documentata), adesea asociate cu resuscitare cardio-pulmonara si defibrilare prompte^[533]. Odata cu cresterea nivelului cunostintelor publice a acestui sindrom, este mai probabila implementarea masurilor de urgenta.

Moartea Subita Cardiaca si torsada de varfuri indusa medicamentos

O varietate de droguri incluzind medicatia antiaritmica, antibiotice, antipsihotice, medicatia antihistaminica si cea prokinetica au fost recunoscute ca avind un potential proaritmie substantial prin inducerea unui sindrom de QT lung dobandit (SQTL)^[534]. Cu sau fara conditii declansatoare aditionale, intervalul QT prelungit poate provoca torsada de varfuri (TdV) care se pot converti spontan sau pot degenera in fibrilatie ventriculara. De aceea TdV reprezinta un risc substantial pentru MSC daca nu este tratata adecvat. Cum se intimpla in SQTL congenital, incidenta reala a TdV induse medicamentos este scazuta, iar cea a sincopelor asociata medicamentos sau MSC, este si mai rara. Totusi lista medicamentelor recunoscute ca determinand SQTL dobandit este in crestere si a devenit o adevarata grija pentru comunitatea medicala^[534].

In SQTL congenital, mecanismul responsabil pentru prelungirea QT a fost identificat. Mutatii in genele codificand canalele ionice cardiace, necesare pentru potentialul de actiune cardiac, determina repolarizare anormala. Aceste canale sunt tintele presupuse pentru SQTL dobandit si orice medicament care le modifica prezinta un risc potential pentru dezvoltarea de aritmii. Aproape toate medicamentele la care s-a raportat prelungirea intervalului QT si TdV, blocheaza iesirea repolarizanta a ionilor de potasiu IKr codata de HERG (gena asociata umana ether-a-go-go). Canalul HERG a fost clonat si este sensibil la blocare de catre o varietate surprinzator de larga de agenti inclusiv medicatie utilizata pentru a trata afectiuni non-cardiace^[535]. Oricum, nu toate blocantele selective ale IKr dezvolta aceeasi tendinta de a induce TdV.

Pe langa afectiuni cardiace de baza, numerosi factori predispun la TdV indusa medicamentos, acestia incluzand sexul feminin, interval QT bazal lung, bradycardia, nivel plasmatic scazut de K⁺ (si Mg²⁺) si virsta inaintata. Dupa cum am mentionat mai sus, drogurile pot actiona direct pe canalele ionice sau interactiona farmacodinamic sau farmacocinetic cu alte droguri care afecteaza de asemenea canalele. Desi nu pare a fi o relatie de raspuns stricta a concentratiei cu declansarea TdV, nu trebuie permisa o crestere a concentratiei plasmatice a drogului peste nivelul terapeutic, iar interferentele cu metabolismul sau excretia drogului trebuie evitate. Agravarea interactiunilor drog - drog este deosebit de serioasa la indivizi cu predispozitie genetica asociata cu SQTl congenital.

Medicatie cardiovasculara

Intuitiv medicatia cardiaca si in special antiaritmicele care prelungesc durata potentialului de actiune sunt asociate cu un risc crescut, nu numai datorita mecanismului lor de actiune dar si datorita faptului ca sunt prescrise pacientilor cu afectiuni cardiace care au per se un risc crescut pentru tulburari de ritm.

Antiaritmicele clasa Ia si Ic induc TdV. Majoritatea acestor aritmii apar in primele citeva zile dupa initierea terapiei, totusi cu flecainida si encainida care au facut parte din studiul CAST, MSC nu a aparut la scurt timp dupa initierea tratamentului dar a fost observata chiar dupa citeva luni de tratament^[192]. Cu antiaritmicele clasa III, amiodarona, incidenta sincopei si a MSC este surprinzator de mica^[536, 537]. De fapt amiodarona poate fi chiar eficienta la pacientii cu TdV indusa medicamentos in antecedente^[538]. Pe de alta parte D-Sotalol a fost asociat cu un efect pro-aritmice dependent de doza, si a crescut mortalitatea la pacienti dupa infarctul miocardic^[188]. TdV este de asemenea asociata cu blocantul selectiv IKr nou, dofetilide^[189].

Blocantul neselectiv de calciu bepridil si prenilamina, folosite anterior ca medicatie antianginoasa, au fost de asemenea asociate cu aritmii ventriculare polimorfe si TdV. Exista rapoarte anecdotice despre aritmii induse de alti agenti vasoactivi inclusiv cocaina, blocanti ai receptorilor - adrenergici, indoramin, sildenafil, vasopresina, vincamina.

Medicatie non-cardiaca

Cand aritmii severe sau MSC apar in timpul unor tratamente medicamentoase a unor afectiuni non-cardiace, evenimentul este mai degraba asociat cu severitatea afectiunii de baza, decat cu administrarea unui anumit medicament. Analiza corecta a relatiei cauzale devine mai dificila in cazul unor terapii polimedimentoase si cand incidenta evenimentelor pro-aritmice este mica.

Antihistaminicele

Antihistaminicele nesedative, terfenadina si astemizol sunt asociate cu SQTl dobandit in special cand aceste droguri au fost co-administrate cu agenti antifungici care interfereaza cu farmacodinamica si farmacocinetica ambelor. Terfenadina si astemizolul blocheaza canalele cardiace de K⁺ prelungind astfel repolarizarea^[539, 540]. Terfenadina este metabolizata rapid

intr-un component cardio-inactiv de catre izoenzima CYP3A4, o membra a familiei de enzime a citocromului P450. Daca metabolismul este deteriorat de co-administrarea de antifungicul ketoconazol, un inhibitor potent de CYP3A4, concentratia plasmatice a terfenadinei poate atinge nivele toxice. Ketoconazolul blocheaza de asemenea canalele cardiace de potasiu, si prin urmare se adauga direct efectului de prelungire ADP a terfenadinei. Aceste efecte combinate sunt responsabile pentru provocarea de TdV. Interactiuni similare au fost observate dupa administrare asociata de terfenadina cu antibiotice din clasa macrolidelor^[541], dar chiar si sucul de grapefruit poate inhiba metabolismul terfenadinei^[542]. Majoritatea tarilor au impus restrictii de utilizare a terfenadinei.

Pratt si colab.^[543] au verificat intrebarea farmaco-epidemiologica, daca terfenadina administrata in monoterapie unei populatii luata ca intreg poate reprezenta un risc crescut de dezvoltare a aritmiilor fatale. In acest scop au examinat o baza de date mare (COMPASS) pentru a identifica subiectii la care s-a administrat terfenadina sau droguri de comparatie ca de exemplu opusul antihistaminicelor, ibuprofen sau clemastin. Nu este cunoscut daca celelalte antihistaminice non-sedative (acrivastin, cetirizin, ebastin, fexofenadin, loratadin, mizolastin) sunt sigure in ceea ce priveste TdV. De fapt unele decese cardiace in literatura, au fost asociate cu antihistaminicele mai vechi^[544].

Antibioticele macrolide

In numeroase rapoarte cazuistice, eritromicina a fost asociata cu prelungirea excesiva a repolarizarii cardiace si TdV. Eritromicina blocheaza direct IKr^[545]. Spiramicina folosita in profilaxia toxoplasmozei a fost asociata cu SQTl dobandit in numeroase cazuri inclusiv un stop cardiac la un nou nascut^[546], desi efecte directe importante pe canalele cardiace nu au fost raportate. Pe langa acestea, macrolidele sunt competitive cu alte medicamente pentru legarea reversibila la citocromul P450 in ficat ducand la inhibarea metabolismului altor droguri. Tendinta crescuta de a dezvolta un SQTl dobandit la co-administrarea de terfenadina cu eritromicina a fost explicata de inhibarea metabolismului terfenadinei indusa de macrolide conducand la concentratii plasmatice prea mari ale substantei originare cardioactive^[541]; oricum efecte farmacodinamice directe contribuie probabil la prelungirea duratei potentialului de actiune^[547].

Partea sulfametoxazol a antibioticului combinat sulfametoxazol - trimetoprim poate determina prelungirea intervalului QT si TdV^[548, 549]. Intr-un studiu recent pe 98 de pacienti cu aritmii induse medicamentos, Sesti si colaboratorii^[550] au identificat un pacient cu polimorfism genetic cu codificare pentru un canal de potasiu cu proprietati electrofiziologice normale in conditii controlate dar mult mai sensibil la blocarea prin sulfametoxazol decat tipul salbatic. Aceste rezultate sunt importante deoarece arata ca SQTl indus medicamentos poate sa apara de asemenea in prezenta unei predispozitii aditionale, care, prin ea insasi, este silentioasa.

Derivatii de chinolone

Pentru fluorochinolone s-a sugerat un efect cardiotoxic de clasa^[551]. Aritmii maligne induse medicamentos au fost descrise numai in cazuri rare asociate sparfloxacinei, levofloxacinei si geprafloxacinei. Numai sparfloxacina, nu si levofloxacina sau ofloxacina, a prelungit durata potentialului de actiune in reseaua Purkinje^[552]. Rata de raportare actuala pentru aritmii maligne este joasa, ex. unu la un milion pentru ciprofloxacina, trei la milion pentru claritromicina si 14,5 la milion pentru sparfloxacina^[551]. Aceste date sugereaza o monitorizare atenta a tuturor pacientilor cu riscuri aditionale pentru aritmii de tipul TdV.

Pentamidina

Pentamidina este utilizata in tratamentul pneumoniei cu *Pneumocystis carinii* la pacientii cu sindrom dobandit de deficit imun. Numeroase cazuri de aritmii polimorfe ventriculare au fost raportate cu sau fara factori precipitanti aditionali^[553].

Agenti antifungici

Riscul cardiotoxic principal atribuit ketoconazolului si altor agenti antimicotici imidazolici apare prin interferenta cu metabolismul altor droguri care prelungesc intervalul QT prin inhibarea citocromului P450^[554]. In plus, ketoconazolul s-a dovedit ca blocheaza direct canalele lente de K⁺^[555].

Agenti antimalarici

Pentru tratamentul malariei rezistente la chinolone se recomanda doze mult mai mari de chinidina decat folosite in terapia antiaritmica. Chinidina si stereo-izomerul sau chinina, induc prelungirea intervalului QT^[556, 557]. MSC a fost raportat dupa doze mari de halofantrin, folosita pentru tratamentul malariei cu *Plasmodium falciparum*, conducand la un studiu prospectiv in cursul caruia a fost raportat un stop cardiac subit la un pacient cu antecedente de sincop frecvente^[558]. Copii par sa aiba un risc crescut^[559]. Cloroquina a prelungit intervalul QTc la trei voluntari la care s-au administrat doze curative^[560].

Droguri antivirale

TdV a aparut dupa administrare de doze in scop de suicid de amantadina^[561].

Antipsihotice

Numeroase droguri antipsihotice inclusiv fenotiazidele, butirofenonele, antidepresivele triciclice si blocanti ai reincarcarii cu serotonina, au dovedit o tendinta spre evenimente aritmice cu MSC raportate pentru toate clasele. Fenotiazidele au fost asociate in mod repetat cu MSC in numeroase cazuri, astfel MSC la pacientii tratati cu droguri antipsihotice se pot include si cauze non-cardiace ca de exemplu convulsii medicamentoase, deprimarea sistemului nervos central. Un studiu larg efectuat in Finlanda pe o perioada de 3 ani, pe autopsii la MSC a pus in evidenta ca 49 de cazuri cu MSC au fost asociate cu administrare de fenotiazide si in toate

cazurile (cu exceptia a 3) se administrase si tioridazina^[562]. Haloperidol si droperidol sunt asociate cu numeroase cazuri de TdV^[563, 564].

Antidepresivele

S-au raportat nenumarate cazuri de MSC care pot fi puse pe seama antidepresivelor triciclice^[565]. Datorita bolilor de baza, aceste droguri au tendinta de a fi folosite in supradoza in scop suicidar, prin urmare necesita evaluarea atenta a cardiotoxicitatii. Deoarece multe antidepresive triciclice (ex. amitriptilina, desipramin, nortriptilina) si tioridazina sunt metabolizate de enzimele citocromului P450, nivelele lor plasmatic pot fi crescute excesiv dupa co-administrare de inhibitori enzimatici (macrolide, antifungice imidazolice, sau psihotropele fluoxetin, fluvoxamin, haloperidol).

Prokinetice

Cisapridul faciliteaza motilitatea gastrointestinala si a fost utilizat in tratamentul dispepsiei si a bolii de reflux gastrointestinala atat la copii cat si la adulti. Dupa cel putin 341 de cazuri raportate de aritmii, inclusiv 80 de decese, drogul a fost retras de pe piata americana^[369, 566, 567].

Diverse

S-au raportat ocazional TdV instalate dupa urmatoarele grupe de medicamente sau agenti izolati: diuretice (indapamida), miorelaxante (suxametoniu), agentul hipolipemiant (probuocol), terodilin, folosit in terapia incontinentei urinare, intoxicatie cu insecticide (organofosforice).

Concluzii

Pasii recomandati pentru a creste informarea asupra riscului proaritmice a unor droguri consacrate si noi includ^[534]: enumerare detailata a tuturor drogurilor asociate cu prelungirea intervalului QT; pentru drogurile noi, obligatoriu date despre blocarea canalelor de K⁺ (HERG, etc); evitarea co-administrarii de droguri care prelungesc intervalul QT; evitarea drogurilor care interfereaza cu metabolizarea sau excretia; evitarea drogurilor care induc conditii favorabile producerii TdV (hipopotasemie, bradicardie). Incidenta absoluta a cardiotoxicitatii oricarui drog trebuie judecata in relatie cu severitatea afectiunii tratate: un risc crescut poate fi perfect acceptat cand se trateaza o conditie amenintatoare de viata in timp ce chiar si o incidenta scazuta ca cea raportata pentru anitistaminice nu este acceptabila intrucit aceste droguri sunt larg prescrise pentru acuze minore.

Resuscitarea in afara spitalului

Supravietuirea dupa stopul cardiac (SC) variaza de la mai putin de 5% pana la 60% in concordanta cu caracteristicile evenimentului stopului cardiac (ex. etiologie cardiaca sau nu, cu martor sau nu, FV sau nu). Rezultatul resuscitarii cardio-pulmonare (RCP) sunt influentate atat de eforturile de resuscitare cat si de conditiile ce preced resuscitarea. Evolutia dupa stopul cardiac este rezultatul unei interactiuni complexe de asa numiti „factori de destin” (ex. virsta, afectiuni de baza) si „factori influentabili” (ex. intervalul de timp scurs pana la basic life support si defibrilare). In momentul actual este in general acceptat ca timpul pana la defibrilarea electrica este unicul determinant de importanta majora.

Sistemul serviciului medical de urgenta

Inainte de introducerea defibrilatoarelor automate externe numai 15% din toate victimele stopului cardiac in afara spitalului au avut o reluare spontana a circulatiei si au ajuns la spital in viata. Din acestea numai 50% au supravietuit pana la externare (=5-7%). Luind in considerare doar pacientii care se prezinta cu FV, supravietuirea pana la externare este aproape dubla (15-20%). In zonele in care s-a implementat defibrilarea precoce de catre personalul de ambulanta, multi pacienti au fost gasiti in FV (ex. la timp scurt de interventie, sau folosirea defibrilatorului extern automat de catre personalul de ambulanta), mai multi pacienti sunt gasiti in FV la momentul interventiei rezultind o rata mai mare de externare din spital 25-28%^[568, 569].

Stopul cardiac se instaleaza de obicei la domiciliu (aproximativ 2/3), la pacienti de sex masculin >50 de ani (aproximativ 3/4) in timpul zilei (aproximativ 3/4 intre orele 8-18). In majoritatea cazurilor de stop cardiac in afara spitalului prezentand FV, stopul cardiac a fost asistat in 2/3 din cazuri. Acest profil al pacientului cu stop cardiac este util pentru identificarea profilului unui potential martor a unui eveniment de stop cardiac, si de aceea grupul principal tinta pentru a educa populatia RCP, ex persoane apropiate barbatilor de >50 de ani care isi petrec ziua la domiciliu, de exemplu sotii, membri de familie si rude ai pacientilor cardiaci.

Supravietuirea dupa stopul cardiac in afara spitalului: conceptul „lantului-supravietuirii”

Exista o probabilitate mai mare de supravietuire a persoanelor cu stop cardiac in afara spitalului atunci cand initierea sistemului de serviciu medical de urgenta (SMU), resuscitarea cardio-pulmonara (RCP) de baza, defibrilarea si suportul avansat se fac cat se poate de rapid. Conceptul de „lant al supravietuirii”^[574] descrie interventiile necesare pentru supravietuirea optima. Acest concept ilustreaza de asemenea ca slabiciunea oricarei verigi condamna SMU la rezultate slabe.

- Prima veriga in acest lant al supravietuirii, „accesul rapid”, este esential de a aduce oameni antrenati si echipament adecvat, ex. defibrilatorul, rapid la pacient. Aceasta include recunoasterea colapsului, decizia chemarii, chemarea si trimiterea, si poate fi consolidata

prin educatie publica si disponibilitatea unui sistem eficient de comunicare a urgentelor.

- Importanta celei de-a doua verigi, RCP precoce a fost abundent ilustrata. Efectuarea RCP este capabila sa mentina cordul circa 10-12 minute mai mult in FV. RCP de baza este suficienta pentru a mentine viata pana la sosirea unor persoane antrenate si echipate corespunzator, fiind o punte pentru prima defibrilare.

- Veriga cruciala este „defibrilarea precoce”. Initial defibrilarea in afara spitalului s-a practicat numai de catre personal medical si paramedical, dar recent defibrilatorul automat extern a permis utilizarea sigura de catre personal antrenat de prima linie de pe ambulante dar si de catre nespecialisti. Ambulantele de prima linie ajung cu citeva minute, importante pentru supravietuire, inainte de linia a doua. Echipele de prima interventie ca de exemplu politia, personal de securitate, pompierii sunt prezenti cu citeva minute inainte de ambulantele de prima linie a sistemului de SMU. In zonele izolate (avioane, vase de croaziera, trenuri) declansarea unui soc defibrilator in decurs de citeva secunde sau minute ar fi limitat la personalul de bord. Pentru a scurta perioada pana la defibrilare, salvatorii din comunitate, altii de cat medicii sau paramedicii ar trebui sa aiba acces la defibrilator.

- Defibrilarea precoce are o importanta mare atat timp cat celelalte verigi ale lantului nu esueaza. In sistem, unde timpul de acces este excesiv de lung, utilitatea unui program de defibrilare precoce poate fi limitat.

- A patra veriga „suportul de viata avansat” implica interventia precoce a unei echipe bine antrenate si bine dotate, lucrind cu ambulante special echipate sau vehicule rapide de interventie. Aceste echipe sunt formate din paramedici (in SUA, Anglia si Scandinavia) sau personal antrenat de ambulanta, medici si/sau asistente (in majoritatea tarilor europene).

Ghidul international comun de resuscitare

In 1973 AHA publica pentru prima data „Standarde pentru resuscitarea cardio-pulmonara si suportul cardiac de urgenta”. La acea vreme numai putine din recomandari se bazau pe dovezi stiintifice, dar lumea medicala le-a acceptat ca un standard de aur pentru resuscitare. Din 1973 s-au publicat multe ghiduri nationale si supra-nationale ca un complement la Standardele AHA. Toate ghidurile noi au inclus recomandari detaliate, majoritatea nesustinite stiintific, bazate pe experienta clinica si traditie. Dificultati au aparut la implementarea acestor ghiduri in afara SUA datorita unor considerente medicale, medico-legale, etice si religioase^[575].

Consiliul European de Resuscitare (CER), fondat in 1989 ca un consiliu interdisciplinar pentru medicina de resuscitare si ingrijire medicala de urgenta, a creat in 1992 - 94 - 96 - 98 Ghidul pentru Suportul de viata bazal, avansat, si pediatric pentru utilizarea defibrilatorului automat extern (DAE), pentru rezolvarea aritmiilor peri-stop, pentru managementul de baza si avansat a cailor respiratorii si ventilatiei in timpul resuscitarii^[576].

Opus acestui istoric, Comitetul Unit International pentru Resuscitare - ILCOR - a fost fondat in 1992 si cuprinde reprezentanti din AHA, CER, Consiliul Australian pentru Resuscitare, Fundatia Canadiana pentru Cord si Accident Vascular Cerebral, Consiliul de Resuscitare din Africa de Sud, si Consiliul Latinoamerican pentru Resuscitare.

Misiunea ILCOR este: „De a prevedea un mecanism consensual prin care stiinta si cunostiintele internationale relevante pentru ingrijirea cardiaca de urgenta pot fi identificate si revazute. Acest mecanism consensual va fi folosit pentru a oferi ghiduri internationale potrivite pentru suportul de viata de baza, suportul de viata pediatric si cel avansat. Aceste ghiduri internationale au ca scop armonizarea sustinuta stiintific pentru BLS, PLS si ALS”.

Organizatiile constituinte au cazut de acord sa foloseasca aceasta sursa astfel incat toate ghidurile sa reflecte in viitor opinia comuna care s-a dezvoltat in cursul procesului^[577].

In anul 2000, au fost elaborate Ghidul pentru Resuscitare Cardiopulmonara (RCP) si Ingrijirea Cardiovasculare de Urgenta (ICU), in urma colaborarii intre AHA si celelalte membre ale organizatiei ILCOR. Aceste ghiduri internationale sunt rezultatul unui proces bine standardizat si bazat pe date, in care evidentele stiintifice aflate la baza RCP si ICU au fost investigate si clasificate (nivel de evidenta I, IIa, IIb, III, nedeterminat) in concordanta cu calitatea evidentelor stiintifice. Ca rezultat, astazi, toate consiliile de resuscitare importante au implementate recomandarile ILCOR, astfel in anul 2000 s-a atins finalmente adevarata uniformitate internationala^[578].

Acesta publicatie, care serveste ca un consens in stiinta contine referinte complete asupra tuturor aspectelor ingrijirii de urgenta in colapsul cardiorespirator subit.

Unele aspecte cheie ale ghidurilor Internationale pentru RCP si ICU 2000 vor fi subliniate in acest sumar (Fig. 1 si 2).

Ghidurile internationale 2000 pentru suportul de viata de baza (BLS)

Tendinta de simplificare

Dupa 30 de ani de educatie publica a RCP, majoritatea comunitatilor inca nu educa o proportie suficient de mare de persoane care sa efectueze RCP de baza. Cresterea eforturilor pentru a invata publicul RCP are o prioritate vitala in toate comunitatile. Sunt multe obstacole impotriva antrenarii nespécialistilor pentru RCP. Calitatile psihomotorii necesare RCP sunt prea complexe pentru persoanele nespécialiste si mentinerea acestor calitati la persoane care nu le folosesc regulat a fost dezamagitoare.

Exista incertitudine stiintifica in literatura referitor la cat de corecta trebuie sa fie RCP pentru a salva viata. Orice RCP (doar compresiia toracelui) este evident mai buna decat nimic. De aceea o abordare simpla, la nivel de baza care poate fi efectiv predata unui numar mare de persoane va creste numarul indivizilor dispusi sa invete BLS.

Schimbarile majore in ghidurile internationale 2000

Evaluarea si suportul circulatiei

Pana recent toate ghidurile de resuscitare cereau determinarea absentei pulsului carotidian ca un pas diagnostic care conduce la initierea compresiiei toracice.

Studii recente sugereaza ca timpul necesar pentru un diagnostic sigur de prezenta sau absenta a pulsului carotidian este mult mai lung decat cele 5-10 s recomandate in mod normal pentru aceasta manevra. Si dupa o palpate indelungata, 45% din pulsurile carotidiene pot fi declarate ca absente chiar daca sunt prezente. Majoritatea acestor studii au fost facute pe voluntari normotensivi, o situatie pe departe diferita de gasirea pe strada a unei victime cianozate si in colaps, care este cel mai probabil hipotensiva si cu vasoconstrictie.

Ca rezultat a acestor studii, comunitatea stiintifica internationala recomanda diminuarea sublinierii controlului pulsului carotidian in timpul programelor de educatie pentru persoanele nespécializate, aceasta fiind rezervata doar in

Figura 1. Algoritm pentru Basic Life support (BLS)

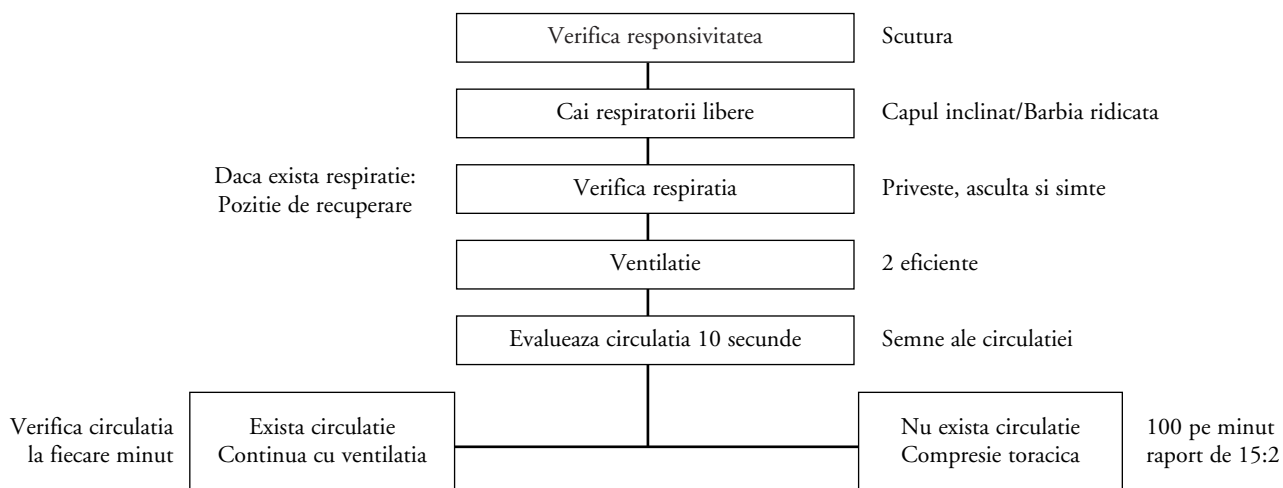
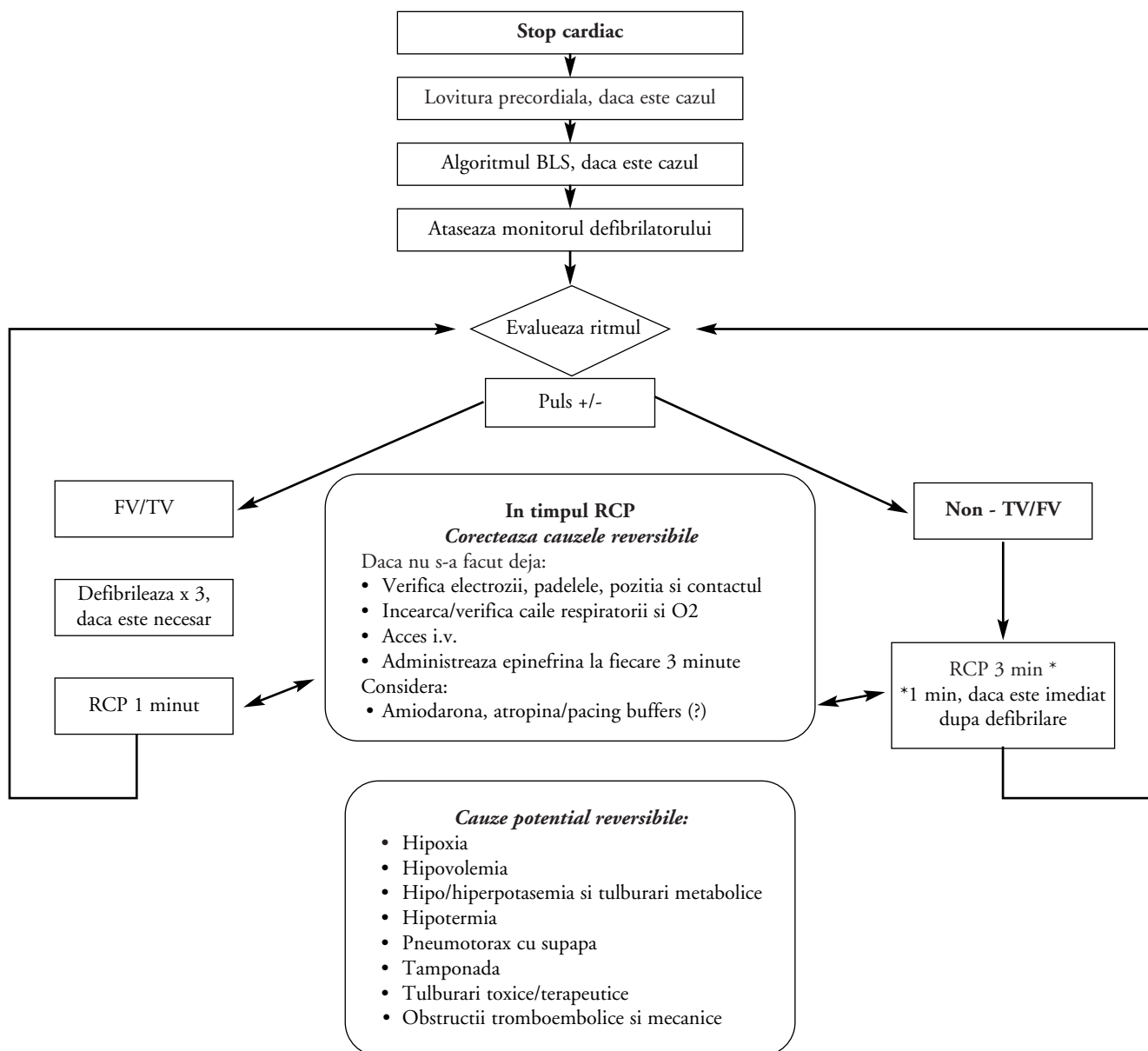


Figura 2 Algoritm pentru Suportul de viata avansat (ACLS)



educatia profesionistilor in ingrijirea medicala. De aceea alte criterii ar trebui folosite la persoanele nespecializate pentru a determina necesitatea compresiei toracice la un pacient adult aresponsiv, apneic. S-a decis sa se foloseasca expresia: „cauta semne ale circulatiei”, care includ decelarea unor miscari, tusei, respiratiei. Salvatorul ar trebui sa limiteze timpul pentru aceasta verificare la nu mai mult de 10 s.

Compresia toracelui va fi facuta cu o frecventa de 100/minut la adulti si copii, cu miinile pozitionate in jumatarea inferioara a sternului.

Cand se combina cu ventilatia gura-la-gura raportul este de 15 compresii la 2 ventilatii. Exista evidente convingatoare la animale si oameni ca presiunea de perfuzie coronariana in timpul raportului precedent recomandat de 5:1 in timpul resuscitarii cu doi salvatori este insuficienta. Acest raport de 5:1 este acum abandonat in RCP din BLS la adult^[579].

Volumul si frecventa ventilatiei

Respiratia de salvare este o tehnica deplin acceptata in managementul cailor respiratorii din BLS de 40 de ani. Volumul de aer recomandat a fi dat la fiecare insuflare a fost uzual 800 - 1200 cm³, inspirat in cursul a 1-1,5 s.

Ventilatia artificiala fara protectia cailor respiratorii (ca de exemplu intubatia traheala) aduce un risc crescut de insuflare gastrica, regurgitare si aspiratie pulmonara. S-a dovedit recent ca un volum tidal mai mic este suficient pentru o ventilatie adecvata in BSL la adult deoarece productia de CO₂ in timpul stopului cardiac este foarte scazuta. Recomandarile actuale sunt ca volumul tidal insuflat sa fie de doar 10 ml.kg⁻¹ greutate corporala (700-1000 ml); acest volum poate fi chiar mai mic (7 ml. kg⁻¹) daca se administreaza in plus oxigen (400-600 ml). Aceasta constatare este coerenta cu constatarea acceptata ca volumul tidal ar trebui sa fie cel care determina ridicarea toracelui.

Cheama prima data - cheama repede.

Timpul optim pe parcursul RCP de a incerca lasarea victimei si plecarea in cautare de ajutor depinde daca salvatorul este singur, daca victima are initial stop cardiac sau respirator, distanta de cel mai apropiat punct de ajutor si facilitatile SMU.

Importanta defibrilarii precoce in tratamentul MSC este acum acceptata.

Ghidul International 2000 recomanda ca salvatorul sa strige dupa ajutor imediat ce victima a fost gasita inconstienta, si ca salvatorul singur ar trebui sa paraseasca victima in cautare de ajutoare imediat ce stopul respirator a fost diagnosticat.

La copii si in stopul post-traumatic (inclusiv cadere) stopul respirator este mult mai frecvent decat stopul cardiac si supravietuirea va depinde in principal de administrarea imediata a unei respiratii de salvare, de aceea recomandarea de asistare de salvare timp de 1 minut si apoi plecarea in cautare de telefon pentru ajutor.

Pozitia de recuperare.

Caile respiratorii ale unei victime inconstiente care respira spontan sunt in pericol de a fi obstruate de limba si inhalarea de mucus sau varsatura. Plasarea victimei pe o parte ajuta la prevenirea acestor probleme si permit lichidelor sa dreneze usor din gura.

Principiile pentru pozitionarea unei victime inconstiente care respira:

1. Pozitia ar trebui sa fie real laterala, cu capul protejat.
2. Pozitia ar trebui sa fie stabila.
3. Orice presiune la nivelul toracelui, care impiedica respiratia trebuie evitata.
4. Ar trebui sa fie posibila intoarcerea cu usurinta a victimei pe o parte si inapoi pe spate.
5. Observarea si accesul cu usurinta a cailor respiratorii ar trebui sa fie posibil.
6. Pozitia nu ar trebui sa produca injurii victimei.

Ghidul din 1998 al Consiliului European pentru Resuscitare privind suportul vital avansat la adult

Defibrilare

La adulti, substratul cel mai frecvent al stopului cardiac este fibrilatia ventriculara si tahicardia ventriculara fara puls. Majoritatea eventualilor supravietuitori provin din acest grup. Singurele interventii care imbunatatesc cert prognosticul pe termen lung sint suportul vital de baza si defibrilarea. FV este un ritm tratabil, dar sansele de defibrilare scad substantial cu trecerea timpului. Amplitudinea si forma undelor de FV se deterioreaza rapid reflectand diminuarea rezervelor de fosfati macroergici. Rata succesului resuscitarii depinde de precocitatea si corectitudinea suportului vital de baza si a defibrilarii. Prin urmare, este prioritara administrarea cat mai precoce a socurilor de defibrilare fata de momentul debutului stopului cardiac.

In prezent, cel mai frecvent sunt folosite defibrilatoarele cu unda monofazica. Tehnici mai noi, si anume defibrilatoarele cu unda bifazica reduc necesarul de energie pentru o defibrilare eficienta. Defibrilatoarele cu descarcare bifazica automata sunt disponibile si in curs de evaluare. Folosirea lor pare sa creasca eficienta socurilor^[580].

Cu defibrilatorul conventional socurile sunt administrate in grupuri de trei, secventa initiala folosind energii de 200 J, 200 J si 360 J.

Alte tipuri de unda de soc si alte nivele de energie sint acceptate daca se dovedesc cel putin la fel de benefice din punct de vedere al eficientei si sigurantei.

Verificarea pulsului dupa soc este necesara numai daca se observa modificarea ritmului la unul compatibil cu functie de pompa.

La defibrilatoarele moderne timpul de incarcare este suficient de scurt pentru a putea fi administrate trei socuri intr-un minut.

Managementul cailor aeriene si ventilatia

Oxygenarea pacientului este obiectivul primar al ventilatiei si scopul este sa se asigure o concentratie a oxigenului (FiO₂) de 1.

Intubarea traheala ramine procedura optima. Masca laringiana, tubul faringotraheal si sonda Combitube sunt alternative, dar necesita mai mult antrenament si au probleme specifice de folosire. Plasarea corecta a sondei trebuie confirmata prin masurarea end tidal CO₂ (CO₂ la sfarsitul expirului).

Volumul curent ar trebui sa fie 10 ml pe Kg (700-1000 ml) administrat in 2 secunde (suficient pentru o ridicare evidenta a toracelui). Odata cu administrarea de O₂ volumul curent poate fi redus la 7 ml pe Kg (400-600 ml).

Odata securizata calea aeriana a pacientului, ventilatia nu mai trebuie sincronizata cu masajul cardiac avand in vedere ca masajul cardiac neintrerupt imbunatatesta semnificativ perfuzia coronariana.

Tehnica RCP si elemente auxiliare

Au fost si sint in curs de desfasurare trialuri privind noi tehnici de resuscitare, cum ar fi RCP cu compresie-decompresie activa (ACD), RCP Vest, RCP cu compresie abdominala interpusa (IAC) si valva cu prag de impedanta (ITV), dar nu exista date care sa ateste o imbunatatire a prognosticului^[578, 580].

Lovitura precordiala: o singura lovitura precordiala poate fi aplicata de catre personal instruit in acest sens in cazul stopului cardiac instalat sub supraveghere, pana se instaleaza defibrilatorul. Este putin probabil ca o lovitura precordiala sa fie eficienta la mai mult de 30 secunde de la debutul stopului cardiac.

Accesul vascular: venele centrale sunt calea optima de administrare rapida a medicamentelor in circulatie. Canularea unei vene periferice este adesea o metoda mai rapida, mai usoara si sigura. Administrarea medicamentelor pe aceasta cale trebuie

urmata de perfuzarea in jet a 10-20 ml ser fiziologic. Cand accesul venos nu e disponibil, adrenalina, atropina si lidocaina pot fi administrate pe sonda traheala. In acest caz, se vor folosi doze mai mari (de 2-3 ori) iar medicamentul va fi diluat in 10 ml apa sterila.

Terapia medicamentoasa

Vasopresoarele

Experimental adrenalina imbunatateste perfuzia miocardica si cerebrala si rata de succes a resuscitarii la animale, iar doze mai mari decat cele standard de 1 mg par a fi mai eficiente. Nu exista nici o dovada clinica fara echivoc ca adrenalina imbunatateste supravietuirea sau recuperarea neurologica la oameni, indiferent ca se folosesc doze standard sau mai mari. Unele trialuri clinice au aratat rate usor crescute a circulatiei spontane cu doze mai mari de adrenalina dar fara imbunatatirea ratei de supravietuire. Prin urmare indicatiile, dozele si intervalele de timp intre administrari ramin neschimbate, si anume trebuie administrat 1 mg la fiecare 3 minute.

Administrarea adrenalinei la pacientii al caror stop cardiac este asociat cu abuzul de solventi, cocaina, si alte medicamente simpatomimetice trebuie facuta cu prudenta.

Experimental, vasopresina (40 U) duce la o presiune de perfuzie coronariana semnificativ crescuta. De aceea vasopresina este in prezent acceptata ca o posibila alternativa pentru adrenalina.

Antiaritmic

Dovezile privind folosirea prespital a medicamentelor antiaritmic in FV si TV fara puls sunt putine si nu a fost gasit nici un agent care sa imbunatateasca supravietuirea. Cand se considera folosirea antiaritmicelor trebuie avute in vedere urmatoarele principii:

1. Tratamentul imediat depinde de stabilitatea sau instabilitatea pacientului.
2. Cardioversia e de preferat daca pacientul este instabil.
3. Toate medicamentele antiaritmic au si efecte proaritmic.
4. Este de dorit sa nu se foloseasca mai mult de un antiaritm.
5. Daca un medicament este ineficient trebuie considerata defibrilarea.
6. Daca pacientul are disfunctie miocardica, majoritatea antiaritmicelor o vor agrava.

Amiodarona este prima alegere la pacientii cu FV sau TV care nu raspund la trei socuri. 300 mg diluate in 20 ml dextroza 5% administrate in bolus i.v. reprezinta doza initiala. Un bolus aditional de 150 mg se va administra daca FV sau TV recidiveaza, urmate de p.e.v. cu 1 mg pe minut timp de 6 ore si apoi 0,5 mg pe minut pana la doza maxima de 2 g.

Magneziu (8 mmoli) este recomandat pentru FV refractar daca se suspicioneaza hipomagneziemia, de exemplu la pacientii sub tratament cu diuretice depletive de potasiu.

Lidocaina si Procainamida pot fi folosite daca amiodarona nu este disponibila dar nu ar trebui administrate dupa amiodarona. Procainamida se administreaza cu o rata de 30 mg pe minut pana la doza de 17 mg pe Kg corp. Aceasta administrare lenta o face o optiune mai putin dorita.

Tosilatul de Bretium nu mai este recomandat.

Atropina are un rol bine stabilit in tratamentul bradiaritmilor cu instabilitate hemodinamica. Deoarece reactiile adverse sint putin probabile se poate folosi o singura doza de 3 mg i.v.. Aceasta doza este cunoscuta ca fiind suficienta pentru blocarea eficienta a activitatii vagale la adultii normali cu debit cardiac.

Considerarea si tratarea cauzelor reversibile

La orice pacient in stop cardiac trebuie considerati factori cauzali sau agravanti pentru care exista tratament specific (cei 4 H si cei 4 T):

- Hipoxia
- Hipovolemie
- Hipo/Hiperpotasemie, Hipocalcemie, acidoza
- Hipotermia
- Pneumotorax in Tensiune
- Tamponada cardiaca
- Obstructie Trombembolica sau mecanica (ex. tromembolismul pulmonar)
- Substante Toxice sau terapeutice supradozate

Aritmii peri-stop cardiac

O atentie deosebita trebuie acordata aritmiilor ce preced sau succed stopului cardiac:

Bradycardiile

Pacing-ul transvenos sau transtoracic joaca un rol foarte important la pacientii cu bradiaritmii extreme; rolul acestuia in stopul cardiac nu a fost stabilit, cu exceptia blocului trifascicular in care sint vizibile unde P. Daca pacing-ul extern nu e disponibil, se recomanda p.e.v. cu adrenalina in doze mici in locul izoprenalinei.

Fibrilatia atriala si flutter-ul atrial

Pacientul este introdus in una din cele trei grupe de risc pe baza frecventei cardiace si a prezentei unor semne si simptome aditionale (frecventa <100, 100-150, >150 pe minut; prezenta durerii toracice; prezenta dispneei; semne de hipoperfuzie periferica).

La pacientii cu risc crescut: incercarea conversiei electrice dupa heparinizare.

La pacientii cu risc intermediar optiunile de tratament depind de prezenta sau absenta tulburarilor hemodinamice sau

a bolilor structurale cardiace și de certitudinea instalării fibrilației în ultimele 24 de ore.

La pacienții cu risc scăzut cardioversia poate fi făcută când instalarea fibrilației este cunoscută ca fiind în ultimele 24 de ore. Dacă fibrilația este mai veche de 24 de ore cardioversia nu se va face decât după 3-4 săptămâni de anticoagulare.

Tabicardii supraventriculare cu complexe înguste

Dacă pacientul prezintă tahicardie cu complexe înguste, fără puls și cu o frecvență mai mare de 250 batai/minut se face conversie electrică. Altfel se încearcă întâi manevre vagale (manevra Valsalva, masajul sinusului carotidian).

Adenozina este de medicamentul de primă alegere.

Dacă pacientul prezintă semne de gravitate trebuie încercată conversia electrică, suplimentată la nevoie cu amiodarona.

În absența unor semne de gravitate se alege unul din medicamentele: Esmolol, Verapamil, Amiodarona sau Digoxin.

Tabicardii cu complexe largi

Dacă nu există puls se urmează algoritmul de FV.

Dacă pacientul prezintă semne de gravitate aritmia sau ritmul este nerespensiv la medicamente (Amiodarona sau Lidocaina) trebuie încercată conversia electrică.

Ghidul internațional din anul 2000 pentru folosirea defibrilatoarelor externe automate (AED) de către furnizorii de servicii medicale de urgență și de către primul respondent

Defibrilarea este singurul tratament eficient al FV și TV fără puls. Timpul dintre debutul FV și primul soc reprezintă cea mai importantă variabilă determinantă a eficienței tratamentului. Obiectivul tratamentului stopului cardiac în afara spitalului este defibrilarea electrică cât mai precoce de la producerea colapsului.

Introducerea defibrilatoarelor externe automate permite unor furnizori de servicii medicale de urgență mai puțin antrenati să administreze socuri în cazuri de FV sau TV în afara spitalului, deseori cu multe minute înaintea sosirii echipelor de intervenție medicală. Această strategie este cunoscută ca defibrilarea de către primul respondent. Primul respondent este definit ca o persoană antrenată lucrând într-un sistem supervizat medical. Ei se clasifică în:

- Tradicionali - personalul ambulanței;
- Netradicionali - pompieri, polițiști, personalul liniilor aeriene, personal de securitate, cei care acordă primul ajutor;
- Din zone tintite - cetățeni instruiți la locul de muncă, membrii familiilor pacienților cu risc crescut.

Defibrilatorul extern automat conține un sistem automat de analiză a ritmului. El este atașat pacientului prin două padele adezive pentru a analiza ritmul și a administra socul. Informația este dată de un mesaj vocal înregistrat sau un mesaj vizual, iar administrarea socului este declanșată manual. Specificitatea algoritmului de diagnostic pentru FV este de 100%; sensibilitatea este de 90-92% în cazul FV cu unde mari, dar este mai mică în cazuri de FV cu unde mici. Esecuri ale algoritmului de diagnostic au fost documentate la pacienții purtători de pacemaker.

Rezultatele programelor de defibrilare externă automată

Supraviețuirea după un stop cardiac cauzat de FV, când personal calificat nemedical a folosit defibrilatorul extern automat variază între 0-54%^[568, 573]. Aceste diferențe sunt cauzate de diferențe în caracteristicile populației tratate, în metodologie și calitatea înregistrărilor sau de diferențele concrete în performanța programului defibrilatorului.

Pentru a putea compara rapoartele asupra eficienței programelor AED datele asupra supraviețuirii după stop cardiac trebuie să fie cât mai uniforme posibil^[573, 581] și să includă performanțele diferitelor etape ale lanțului de supraviețuire.

Rezultatele programelor AED efectuate de salvatori netraditionali

Într-o evaluare a datelor asupra supraviețuirii în 22 de servicii medicale de urgență europene s-a arătat că supraviețuirea până la externare prin toate formele de stop cardiac a variat între 6-23%. Supraviețuirile după stopul cardiac cauzat de fibrilație ventriculară surprinsă din primul moment a variat între 13-55% (7 centre au raportat o supraviețuire mai mare de 30%). O parte din aceste diferențe impresionante pot fi explicate de incorectitudinea selecției și de neuniformitatea definițiilor. Dar, chiar luând în considerare aceste elemente, rate mari de supraviețuire au fost obținute în zonele unde prevalența realizării RCP de către martori a fost mare, timpul până la defibrilare a fost mic și gradul de antrenament și experiența a primului și a celui de-al doilea salvator a fost mare. Aceste observații sugerează că AED nu trebuie implementate în serviciile medicale de urgență ca o intervenție izolată, ci trebuie conectate cu celelalte etape ale lanțului de supraviețuire (acces rapid la serviciile medicale de urgență, suport vital de bază precoce aplicat de către martori, suport vital avansat precoce).

AED efectuat de poliție

În multe regiuni ale SUA și Europei, mașinile de poliție ajung la locul evenimentului cu câteva minute mai repede decât ambulanta. Rezultate încurajatoare au fost obținute prin echiparea mașinilor de poliție cu AED. Mai mulți autori au confirmat că în cazuri de stop cardiac în afara spitalului poliția este deseori primul respondent și defibrilarea de către poliție duce la timp mai scurt până la defibrilare și eventual o supraviețuire îmbunătățită.

AED in avioane

Cel puțin 1000 de vieți sunt pierdute anual prin stopuri cardiace în avioane. Recent, AED au fost instalate pe mai multe linii aeriene. Date recente au apreciat impactul disponibilității pentru folosirea AED în avioane la pacienții cu stop cardiac. Într-un raport pe o perioadă de 64 de luni (caile aeriene Qantas) AED au fost folosite de 63 de ori pentru monitorizarea unor pacienți și de 46 de ori pentru stop cardiac. Supraviețuirea pe termen lung după FV a fost obținută în 26% din cazuri. S-a concluzionat că prezenta AED în avioane și terminale cu instruirea membrilor echipajului este utilă în managementul urgențelor cardiace.

AED de către public

Următorul pas logic ar fi implementarea programelor AED în comunitate (PAD), cu implicarea unor persoane minim instruite. Deși această abordare este posibilă tehnic în momentul actual și pare economic atractivă este necesară evaluarea eficienței și a costurilor.

Ghiduri pentru folosirea AED

În caz de MSC defibrilarea precoce de către prim răspundător este acceptată și considerată atitudine standard. În Ghidul Internațional pe 2000 pentru folosire AED se recomandă:

- Fiecare ambulanță care ar putea răspunde la un stop cardiac să aibă în dotare un defibrilator și personal antrenat pentru folosirea lui.
- Defibrilarea trebuie să fie o competență de bază a doctorilor, asistentelor și a altor profesioniști din sistemul medical.
- Prezenta defibrilatoarelor în saloanele spitalelor.
- Investigarea posibilității ca toți cei implicați în managementul stopului cardiac să fie antrenați în acest sens și investigarea eficienței acestora. Cursuri de reinstructie trebuie repetate la fiecare 6 luni. Instructori anume atestați trebuie folosiți pentru predare.

Implementarea AED în Europa

În Europa strategia de defibrilare precoce cu AED de către personalul ambulanțelor este în implementare în: Marea Britanie, Olanda, țările scandinave, și părți din Germania și Belgia. Experiențe pilot apar în alte țări europene. În unele țări europene, toate ambulanțele sunt dotate cu defibrilatoare și sunt dotate cu doctori sau asistente instruite.

Ca o consecință a acestor experiențe s-a concluzionat că o defibrilare precoce are șanse de eficiență dacă:

- Programul este sub control medical.
- Intervalul de timp între stopul cardiac și RCP este sub 4 minute.
- Intervalul de timp între stopul cardiac și defibrilare este sub 9 minute.
- Dacă există un număr critic de intervenții.
- Există un program de antrenament și reantrenament.
- Există un program de monitorizare a performanței programului.

Astăzi programele AED sunt doar parțial implementate în Europa iar în SUA mai puțin de 50% din ambulanțe sunt dotate cu AED. Cauzele majore ale implementării lente sunt: slabă conștientizare a importanței problemei în populație, organizarea și legislația.

Defibrilarea electrică este cea mai importantă terapie pentru tratamentul FV. Intervalul de timp între debutul FV și primul soc este determinantul principal al supraviețuirii. Pentru a obține o defibrilare precoce este necesară permiterea defibrilării și de către alte persoane decât doctorii. Realizarea AED a fost o mare reușită în ceea ce privește posibilitățile terapeutice și a devenit larg disponibilă. AED actuale sunt simple, sigure și alte persoane decât doctorii pot fi antrenați în folosirea lor în scurt timp. Evidențe clinice și științifice covârșitoare statuează defibrilarea precoce ca standard al practicii medicale. Comunitatea științifică internațională a emis ghiduri pentru folosirea AED de către prim răspundător Totuși, în multe țări, defibrilare precoce cu AED de către persoane care nu sunt doctori nu este încă implementată la nivel național, datorită unor obstacole reale și mai puțin reale cum ar fi: legislația, prioritățile, economia, tradiția și inerția.

- Este imperativ ca întreg corpul medical să crească nivelul de conștientizare a acestei probleme de către public, la nivelul factorilor responsabili din serviciile medicale de urgență și ai celor cu putere de decizie pentru a permite modificări în practică și legislație acolo unde este necesar.
- Este esențial să se integreze conceptul de defibrilare precoce într-un sistem eficient de asistență cardiacă de urgență care să includă accesul precoce la serviciile medicale de urgență (SMU), RCP precoce de către primul martor la eveniment, defibrilare precoce când este indicată și asistență avansată precoce.

	Recomandari	Nivel de evidenta	Referinte
Utilizarea de catre personalul medical de urgenta	clasa I	B	[568]
Utilizarea de catre politie	clasa I	C	[582, 583]
Utilizarea in avioane	clasa I	B	[584]
Utilizarea de catre membrii familiei unei persoane cu risc	clasa IIb	C	[376, 585]

- Intreg personalul de urgenta ar trebui sa aiba antrenamentul neecesaar si acces la un defibrilator daca activitatile lor profesionale impun responsabilitati in ceea ce priveste persoanele cu stop cardiac. Aceasta include intreg personalul de urgenta de prim raspuns care lucreaza intr-un SMU organizat, atat intra cat si extra-spital.
- Toate ambulantele de urgenta care raspund la apelul sau transporta pacienti cardiaci trebuie echipate cu un defibrilator.
- Defibrilarea ar trebui sa fie o competenta de baza a intregului corp medical, incluzand asistentele si defibrilatoarele ar trebui sa fie larg disponibile pe sectiile spitalelor generale.
- Toate programele de dotare si utilizare a defibrilatoarelor trebuie sa opereze sub controlul medical strict al unor medici calificati si cu experienta. Ele ar trebui sa asigure continuitatea elementelor lantului supravietuirii si ar trebui sa asigure acces la toata informatia necesara pentru a permite auditarea sistemelor.
- Pentru a monitoriza un asemenea program trebuie sa existe o inregistrare adecvata a interventiilor dupa sistemul Utstein (consens de raportare a rezultatelor studiilor asupra RCP).

Concluzii

Desi MSC ramane o problema majora de sanatate publica, progresele majore in evaluarea riscului si terapie au facut posibila identificarea multor pacienti la risc si administrarea unui tratament profilactic eficient. Oricum, implementarea stratificarii riscului si a terapiei cunoscute a reduce riscul de MSC a fost lenta si inconsistenta. Comitetul pentru MSC a incercat sa stranga intr-un document datele substantiale pentru stratificarea riscului si tratamentul profilactic al MSC. Introducerea larga a acestor recomandari in practica medicala ar trebui sa reduca, fara sa elimine totusi MSC.

Este cunoscut faptul ca succesul in definirea riscului si imbunatatirea terapiei a fost obtinut la grupuri de pacienti cu boli cardiace preexistente importante. Eforturi mari sunt necesare, in acest sens la populatia fara boli cardiace evidente sau cu boli mai putin severe. Identificarea si tratarea acestor pacienti va duce la o reducere substantiala a MSC in populatia generala. Studii epidemiologice si clinice in acest domeniu sunt deja in curs de desfasurare si vor aduce informatii pe baza carora sa se realizeze strategii pentru eliminarea MSC.

Tratamentul cel mai eficient in momentul de fata pentru MSC este defibrilatorul implantabil. Aceasta terapie este mai eficienta decat cea medicamentoasa dar nu a fost adoptata in mod uniform, probabil datorita prioritatilor medicale diferite din comunitatile cu resurse limitate. Acest document scoate in evidenta succesul rasunator inregistrat de terapia cu ICD si aduce informatii si argumente in favoarea investitiilor in acest tratament. Recunoastem ca terapia cu ICD nu s-a dovedit superioara oricarui alt tratament in orice situatie. Evident anumite extrapolarari sunt justificabile.

Comitetul asteapta in continuare progrese in terapia preventiva si de urgenta a MSC. Imbunatatirea calitatii defibrilatoarelor externe automate, a defibrilatoarelor implantabile si a medicamentelor antiaritmice va duce la tratarea mai eficienta a pacientilor cu risc de MSC. In acest sens, va fi necesar ca Comitetul pentru MSC sa ia in considerare datele ce se vor acumula in urmatorii ani cu privire la aceasta problema.

Recomandari pentru folosirea ICD, amiodaronei si a betablocantelor in preventia Mortii Subite Cardiace

In aceasta sectiune sunt prezentate sumar recomandarile de folosire a ICD, amiodaronei si betablocantelor in preventia MSC. Aceste tabele sunt conforme cu continutul acestui document si cu recomandarile de la sfirsitul fiecarei sectiuni. Termenii de preventie primara si secundara isi mentin sensul folosit in acest document, si anume se refera la pacienti fara, respectiv cu istoric de aritmii ventriculare sustinute sau fibrilatie ventriculara

Defibrilator implantabil

Boala	Situatia	Recomandare	Nivel de evidenta	Referinte
Post IM	TV/FV resuscitata	Clasa I	A	[240, 242]
PostIM	TVS spontana netolerata hemodinamic	Clasa I	B	[89, 231]
SB	Preventie primara - FE < 40%, TVNS clinica aritmii ventriculare sustinute la SEP	Clasa I	B	[375, 376]
SB	Preventie secundara	Clasa I	B	[375, 376]
SB	Sincopa TV simptomatice	Clasa I	B	[375, 376]
CMH	Preventie secundara	Clasa I	B	[285, 287]
LQTS	Preventie secundara - ICD + betablocante	Clasa I	C	[353, 358]
SA	Preventie secundara	Clasa I	C	[397]
PVM	Preventie secundara	Clasa I	OTFP	
RVC	Preventie secundara	Clasa I	OTFP	[331]
CMD	Preventie secundara	Clasa I	OTFP	
CPVT	Preventie secundara (+betablocante)	Clasa I	OTFP	
CMH	Preventie primara	Clasa IIa	B	[285, 287]
CMD	Preventie primara	Clasa IIa	B	[241, 352]
ARVC	Preventie primara - tahicardie ventriculara	Clasa IIa	C	[331, 532]
LQTS	Preventie primara - recurente simptomatice sub beta blocante	Clasa IIa	C	[353, 365]
SB	Asimptomatic cu FV/TV inductibile	Clasa IIb	C	[375, 376]
Post IM	TV monomorf spontan sustinut bine tolerat	Clasa IIb	C	[249]
CPVT	Preventie primara (beta blocante)	Clasa IIb	OTFP	
Post IM	Preventie primara - FE<35%, potentiale tardive, indicatie CABG	Clasa III	B	[232]
RVC	Preventie primara - asimptomatic	Clasa III	C	[331, 532]
SB	Asimptomatic cu TV/FV neinductibile	Clasa III	C	[375, 376]

RVC - right ventricular cardiomyopathy (cardiomiopatia ventriculara dreapta)
SA - stenoza aortica
SB - sindrom Brugada
CPVT - catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (tahicardia polimorfa catecolaminergica)
CMD - cardiomiopatia dilatativa

CMH - cardiomiopatia hipertrofica
ICD - implantable cardioverter defibrilator
LQTS - long QT syndrome (sindromul de QT lung)
PVM - prolaps de valva mitrala
Post IM - post infarct miocardic
OTFP - Opinion of Task Force Panel - Opinia Comitetului

Beta blocante

Boala	Situatia	Recomandare	Nivel de evidenta	Referinte
Post IM	Preventie primara - in prezenta insuficientei cardiace	Clasa I	A	[184, 193, 74, 186, 197, 199, 202, 203]
Post IM	Preventie primara - intimpul sau post IM	Clasa I	A	[74, 186, 193, 199, 202, 203]
CMD		Clasa I	B	[186]
LQTS	Preventie primara - simptomatic	Clasa I	B	[353, 358]
LQTS	Preventie secundara - beta blocante + ICD	Clasa I	C	[353, 358]
Post IM	TV/FV resuscitate, TVS spontana *	Clasa IIa	C	[242]
LQTS	Preventie primara - asimptomatic	Clasa IIa	C	[358]
PM		Clasa IIa	C	[435]
CPVT	Preventie primara	Clasa IIa	C	[380]
CPVT	Preventie secundara (a se lua in considerare si ICD)	Clasa IIa	C	[380]
RVC	Preventie primara	Clasa IIb	C	[319]
CMH	Preventie primara	Clasa III	C	[253, 256, 257, 259]

RVC - right ventricular cardiomyopathy (cardiomiopatie ventriculara dreapta)
CPVT - catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia
CMD - cardiomiopatia dilatativa
CMH - cardiomiopatia hipertrofica
LQTS - long QT syndrome (sindromul de QT lung)

ICD - implantable cardioverter defibrilator
LCSD - Left Cardiac Sympathetic Denervation -Denervare simpatica stanga
PM - punte miocardica
PVM - prolaps de valva mitrala
Post IM - post infarct miocardic

Boala	Situatia	Recomandare	Nivel de evidenta	Referinte
Post IM	Preventie primara	Clasa IIa	A*	[187, 207-212]
Post IM	TV/FV resuscitata, TV spontan	Clasa IIa	C**	[239-242]
SA		Clasa IIa	OTFP	
CMH		Clasa IIb	B	[294, 213, 293]
CMD		Clasa IIb	B	[212, 241]
RVC	Preventie primara	Clasa IIb	OTFP	
WPW		Clasa IIb	OTFP	

*reducerea prevalentei MSC, impact redus pe mortalitatea totala

**ca alternativa la defibrilatorul implantabil in lipsa acestuia

RVC - right ventricular cardiomyopathy (cardiomiopatie ventriculara dreapta)

SA - stenoza aortica

SB - sindrom Brugada

CMD - cardiomiopatie dilatativa

CMH - cardiomiopatie hipertrofica

Post IM - post infarct miocardic

WPW - sindrom Wolff-Parkinson White

OTFP - Opinion of Task Force Panel - Opinia Comitetului

REFERINTE

[1] Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E, ed., Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. New York: WB Saunders Publishing Co, 1997; 742-79.

[2] Hinkle LE, Thaler HT. Clinical classification of cardiac deaths. *Circulation* 1982; 65: 457-64.

[3] Pratt CM, Greenway PS, Schoenfeld MH, Hibben ML, Reiel JA. Exploration of the precision of classifying sudden cardiac death. Implications for the interpretation of clinical trials. *Circulation* 1996; 93: 519-24.

[4] Narang R, Cleland JG, Erhardt L et al. Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification. *Eur Heart J* 1996; 17: 1390-1403.

[5] Thomas AC, Knapman PA, Krikler DM, Davies MJ. Community study of the causes of 'natural' sudden death. *BMJ* 1988; 297: 1453-6.

[6] Leach IH, Blundell JW, Rowley JM, Turner DR. Acute ischaemic lesions in death due to ischaemic heart disease. An autopsy study of 333 cases of out-of-hospital death. *Eur Heart J* 1995; 16: 1181-5.

[7] Goraya TY, Jacobsen SJ, Belau PG, Weston SA, Kottke TE, Roger VL. Validation of death certificate diagnosis of out-of-hospital coronary heart disease deaths in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 681-7.

[8] Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1137-40.

[9] Carveth SW, Olson D, Bechtel J. Proceedings: Emergency medical care system. Lincoln (Beb) mobile heart team. *Arch Surg* 1974; 108: 528-30.

[10] Vertesi L. The paramedic ambulance: a Canadian experience. *Can Med Assoc J* 1978; 119: 25-9.

[11] Bachman JW, McDonald GS, O'Brien PC. A study of out-of-hospital cardiac arrests in northeastern Minnesota. *JAMA* 1986; 256: 477-83.

[12] Becker LB, Smith DW, Rhodes KV. Incidence of cardiac arrest: a neglected factor in evaluating survival rates. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 86-91.

[13] Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18: 1231-48.

[14] Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI et

al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1500-5.

[15] Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 85: 12-10.

[16] Gillum RF. Sudden coronary death in the United States: 1980-1985. *Circulation* 1989; 79: 756-65.

[17] Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med* 1984; 311: 1144-47.

[18] McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350: 829-833.

[19] Cupples LA, Gagnon DR, Kannel WB. Long- and shortterm risk of sudden coronary death. *Circulation* 1992; 85: 111-118.

[20] Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW, Walker M. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged Britishmen. *Circulation* 1995; 91: 1749-56.

[21] Sexton PT, Walsh J, Jamrozik K, Parsons R. Risk factors for sudden unexpected cardiac death in Tasmanian men. *Aust NZ J Med* 1997; 27: 45-50.

[22] Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999; 99: 1978-83.

[23] Kannel WB, Gagnon DR, Cupples LA. Epidemiology of sudden coronary death: population at risk. *Can J Cardiol* 1990; 6: 439-44.

[24] Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993; 88: 180-85.

[25] Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993; 70: 49-55. *Eur Heart J*, Vol. 22, issue 16, August 2001.

[26] Kannel WB, Cupples LA, D'Agostino RB, Stokes J. Hypertension, antihypertensive treatment, and sudden coronary death. The Framingham Study. *Hypertension* 1988; 11: 1145-1150.

[27] Weijenberg MP, Feskens EJ, Kromhout D. Blood pressure and isolated systolic hypertension and the risk of coronary heart disease and mortality in elderly men (the Zutphen Elderly Study). *J Hypertens* 1996; 14: 1159-66.

[28] Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. *J Hypertens Suppl* 1991; 9: S3-S8.

[29] Clark LT. Anatomic substrate differences between black and white victims of sudden cardiac death: hypertension, coronary artery

disease, or both? *Clin Cardiol* 1989; 12: IV13-IV17.

[30] Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1454-9.

[31] Staessen JA, Wang JG, Thijs L, Fagard R. Overview of the outcome trials in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 859-63.

[32] Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.

[33] Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.

[34] Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.

[35] National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89: 1333-445.

[36] Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23-8.

[37] Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek JE, Virmani R. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA* 1999; 281: 921-6.

[38] Lemaitre RN, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weinmann S, Arbogast P, Lin DY. Leisure-time physical activity and the risk of primary cardiac arrest. *Arch Intern Med* 1999; 159: 686-90.

[39] Scragg R, Stewart A, Jackson R, Beaglehole R. Alcohol and exercise in myocardial infarction and sudden coronary death in men and women. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 77-85.

[40] Aberg H, Lithell H, Selinus I, Hedstrand H. Alcohol intemperance and social disability as risk factors for different causes of death. *Acta Med Scand* 1986; 220: 351-9.

[41] Day CP, James OF, Butler TJ, Campbell RW. QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. *Lancet* 1993; 341: 1423-8.

[42] Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Weijnenberg MP et al. Risk indicators for out-of-hospital cardiac arrest in patients with coronary artery disease. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 601-7.

[43] Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med* 1999; 159: 585-92.

[44] Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 899-908.

[45] Kannel WB, Schatzkin A. Sudden death: lessons from subsets in population studies. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 141B-149B.

[46] Escobedo LG, Caspersen CJ. Risk factors for sudden coronary death in the United States. *Epidemiology* 1997; 8: 175-80.

[47] Escobedo LG, Zack MM. Comparison of sudden and nonsudden coronary deaths in the United States. *Circulation* 1996; 93: 2033-36.

[48] Hallstrom AP, Cobb LA, Ray R. Smoking as a risk factor for recurrence of sudden cardiac arrest. *N Engl J Med* 1986; 314: 271-5.

[49] Curb JD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Sudden death, impaired glucose tolerance, and diabetes in Japanese American men. *Circulation* 1995; 91: 2591-5.

[50] Suhonen O, Reunanen A, Knekt P, Aromaa A. Risk factors for sudden and non-sudden coronary death. *Acta Med Scand* 1988; 223: 19-25.

[51] De Bacquer D, De Backer G, Kornitzer M, Myny K, Doyen Z, Blackburn H. Prognostic value of ischemic electrocardiographic

findings for cardiovascular mortality in men and women. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 680-5.

[52] Kors JA, de Bruyne MC, Hoes AW et al. T-loop morphology as a marker of cardiac events in the elderly. *J Electrocardiol* 1998; 31 (Suppl): 54-9.

[53] Burton F, Cobbe SM. Dispersion of ventricular repolarization and refractoriness. *Cardiovas Res* 2001; 50: 10-23.

[54] Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 1991; 84: 1516-23.

[55] Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Kromhout D. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Circulation* 1994; 90: 779-85.

[56] de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation* 1998; 97: 467-72.

[57] Manttari M, Oikarinen L, Manninen V, Viitasalo M. QT dispersion as a risk factor for sudden cardiac death and fatal myocardial infarction in a coronary risk population. *Heart* 1997; 78: 268-72.

[58] Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S et al. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation* 1998; 97: 155-60.

[59] Milner PG, Platia EV, Reid PR, Grieth LS. Ambulatory electrocardiographic recordings at the time of fatal cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1985; 56: 588-92.

[60] Marcus FI, Cobb LA, Edwards JE et al. Mechanism of death and prevalence of myocardial ischemic symptoms in the terminal event after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 8-15.

[61] Hohnloser SH, Klingenhoben T, Zabel M, Schopferl M, Mauss O. Prevalence, characteristics and prognostic value during long-term follow-up of nonsustained ventricular tachycardia after myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1895-902.

[62] Statters DJ, Malik M, Redwood S, Hnatkova K, Staunton A, Camm AJ. Use of ventricular premature complexes for risk stratification after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Am J Cardiol* 1996; 77: 133-8.

[63] Farb A, Tang AL, Burke AP, Sessums L, Liang Y, Virmani R. Sudden coronary death. Frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions, and myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1701-9.

[64] Patterson E, Holland K, Eller BT, Lucchesi BR. Ventricular fibrillation resulting from ischemia at a site remote from previous myocardial infarction. A conscious canine model of sudden coronary death. *Am J Cardiol* 1982; 50: 1414-23.

[65] Di Maio VJ, Di Maio DJ. Incidence of coronary thrombosis in sudden death due to coronary artery disease. *Am J Forensic Med Pathol* 1993; 14: 273-75.

[66] Davies MJ, Bland JM, Hangartner JR, Angelini A, Thomas AC. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischaemic death. *Eur Heart J* 1989; 10: 203-8.

[67] Bayes dL, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 151-9.

[68] Myerburg RJ, Kessler KM, Zaman L, Conde CA, Castellanos A. Survivors of prehospital cardiac arrest. *JAMA* 1982; 247: 1485-90.

[69] Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW, Baron K, Walden J. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* 1989; 80: 1675-80.

[70] Panidis IP, Morganroth J. Sudden death in hospitalized patients: cardiac rhythm disturbances detected by ambulatory electrocardiographic monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 798-805.

[71] Roelandt J, Klootwijk P, Lubsen J, Janse MJ. Sudden death during longterm ambulatory monitoring. *Eur Heart J* 1984; 5: 7-20.

[72] Kempf FC, Jr, Josephson ME. Cardiac arrest recorded on

ambulatory electrocardiograms. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1577-82.

[73] Zehender M, Buchner C, Meinertz T, Just H. Prevalence, circumstances, mechanisms, and risk stratification of sudden cardiac death in unipolar single-chamber ventricular pacing. *Circulation* 1992; 85: 596-605.

[74] Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.

[75] Rankin AS, Cobbe SM. Arrhythmias and sudden death in heart failure: can we prevent them? In: McMurray JJV, Cleland, eds. *Heart failure in clinical practice*. London: Martin Dunitz Ltd, 1996; 189-205.

[76] Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW et al. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the assessment of treatment with lisinopril and survival (ATLAS) trial. *Circulation* 2000; 102: 611-6.

[77] Kjekshus J. Arrhythmias and mortality in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65: 421-481.

[78] Yap Y, Duong T, Bland M et al. Left ventricular ejection fraction in the thrombolytic era remains a powerful predictor of long-term but not short-term all-cause, cardiac and arrhythmic mortality after myocardial infarction - a secondary meta-analysis of 2828 patients. *Heart* 2000; 83: 55.

[79] Stevenson WG, Ridker PM. Should survivors of myocardial infarction with low ejection fraction be routinely referred to arrhythmia specialists? *JAMA* 1996; 276: 481-5.

[80] Copie X, Hnatkova K, Staunton A, Fei L, Camm AJ, Malik M. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 270-6.

[81] La Rovere MT, Bigger JT, Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478-84.

[82] White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44-51.

[83] Nicolosi GL, Latini R, Marino P et al. The prognostic value of predischarge quantitative two-dimensional echocardiographic measurements and the effects of early lisinopril treatment on left ventricular structure and function after acute myocardial infarction in the GISSI-3 Trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Eur Heart J* 1996; 17: 1646-56.

[84] Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* 1993; 87: 312-22.

[85] Farrell TG, Bashir Y, Cripps T et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 687-97.

[86] McClements BM, Adgey AA. Value of signal-averaged electrocardiography, radionuclide ventriculography, Holter monitoring and clinical variables for prediction of arrhythmic events in survivors of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1419-27.

[87] Richards DA, Byth K, Ross DL, Uther JB. What is the best predictor of spontaneous ventricular tachycardia and sudden death after myocardial infarction? *Circulation* 1991; 83: 756-63.

[88] Mushlin AI, Hall WJ, Zwanziger J et al. The cost effectiveness of automatic implantable cardiac defibrillators: results from MADIT. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial. *Circulation* 1998; 97: 2129-35.

[89] Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-90.

[90] Andresen D, Steinbeck G, Bruggemann T. Can the MADIT results be applied to myocardial infarction patients at hospital discharge? *Abstr J Am Coll Cardiol* 1998; 31(Suppl A): 308.

[91] Steinberg JS, Regan A, Sciacca RR, Bigger JT, Jr, Fleiss JL. Predicting arrhythmic events after acute myocardial infarction using the signal-averaged electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1992; 69: 13-21.

[92] Steinberg JS, Hochman JS, Morgan CD et al. Effects of thrombolytic therapy administered 6 to 24 hours after myocardial infarction on the signal-averaged ECG. Results of a multicenter randomized trial. LATE Ancillary Study Investigators. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy. *Circulation* 1994; 90: 746-52.

[93] Malik M, Kulakowski P, Odemuyiwa O et al. Effect of thrombolytic therapy on the predictive value of signal-averaged electrocardiography after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 70: 21-5.

[94] Hermosillo AG, Araya V, Casanova JM. Risk stratification for malignant arrhythmic events in patients with an acute myocardial infarction: role of an open infarct-related artery and the signal-averaged ECG. *Coron Artery Dis* 1995; 6: 973-83.

[95] Cain ME, Anderson JL, Arnsdorf MF, Mason JW, Scheinman MM, Waldo AL. ACC Consensus Document on Signal-Averaged Electrocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 238-49.

[96] Zuanetti G, Neilson JM, Latini R, Santoro E, Maggioni AP, Ewing DJ. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Circulation* 1996; 94: 432-36.

[97] Malik M, Camm AJ, Janse MJ, Julian DG, Frangin GA, Schwartz PJ. Depressed heart rate variability identifies postinfarction patients who might benefit from prophylactic treatment with amiodarone: a substudy of EMIAT (The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1263-75.

[98] Schmidt G, Malik M, Barthel P et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353: 1390-6.

[99] Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978; 57: 1074-7.

[100] Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation* 1991; 83: 1888-94.

[101] Zabel M, Klingenstein T, Franz MR, Hohnloser SH. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 1998; 97: 2543-50.

[102] Hohnloser SH, Klingenstein T, Li YG, Zabel M, Peetermans J, Cohen RJ. T wave alternans as a predictor of recurrent ventricular tachyarrhythmias in ICD recipients: prospective comparison with conventional risk markers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 1258-68.

[103] Ikeda T, Sakata T, Takami M et al. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. A prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 722-30.

[104] Peterson ED, Shaw LJ, Cali RM. Risk stratification after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997; 126: 561-82.

[105] Wellens HJ, Doevendans P, Smeets J et al. Arrhythmia risk: electrophysiological studies and monophasic action potentials. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 2560-5.

[106] Caruso AC, Marcus FI, Hahn EA, Hartz VL, Mason JW. Predictors of arrhythmic death and cardiac arrest in the ESVEM trial. Electrophysiologic Study Versus Electromagnetic Monitoring.

Circulation 1997; 96: 1888-92.

[107] Andresen D, Steinbeck G, Bruggemann T et al. Risk stratification following myocardial infarction in the thrombolytic era: a two-step strategy using noninvasive and invasive methods. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 131-8.

[108] Hohnloser SH, Franck P, Klingenheben T, Zabel M, Just H. Open infarct artery, late potentials, and other prognostic factors in patients after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. A prospective trial. *Circulation* 1994; 90: 1747-56.

[109] de Chillou C, Sadoul N, Bizeau O et al. Prognostic value of thrombolysis, coronary artery patency, signal-averaged electrocardiography, left ventricular ejection fraction, and Holter electrocardiographic monitoring for life-threatening ventricular arrhythmias after a first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 80: 852-8.

[110] Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. The TIMI Study Group. *N Engl J Med* 1989; 320: 618-27.

[111] Michels KB, Yusuf S. Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? A quantitative overview (meta-analysis) of the randomized clinical trials. *Circulation* 1995; 91: 476-85.

[112] Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1996; 17: 43-63.

[113] Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation* 1998; 97: 2202-12.

[114] Ziesche S, Rector ST, Cohn JN. Interobserver discordance in the classification of mechanisms of death in studies of heart failure. *J Card Fail* 1995; 1: 127-32.

[115] Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.

[116] Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.

[117] Hennekens CH, Albert CM, Godfried SL, Gaziano JM, Buring JE. Adjunctive drug therapy of acute myocardial infarction: evidence from clinical trials. *N Engl J Med* 1996; 335: 1660-7.

[118] Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, Geller NL, Rosenberg Y, Pfeffer MA. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 598-604.

[119] Pitt B, Zannad F, Remme WJ. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.

[120] LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282: 2340-6.

[121] Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-55.

[122] Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994; 343: 311-22.

[123] Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin,

both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 349-60.

[124] Topol EJ, Mark DB, Linco. AM et al. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1999; 354: 2019-24.

[125] Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999; 282: 2058-67.

[126] Collins R, MacMahon S, Flather M et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *BMJ* 1996; 313: 652-9.

[127] Weaver WD, Simes RJ, Betriu A et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997; 278: 2093-8.

[128] Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-5.

[129] Flather MD, Yusuf S, Kober L et al. Long-term ACE inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1575-81.

[130] Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342: 821-8.

[131] Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.

[132] Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.

[133] ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995; 345: 669-85.

[134] GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.

[135] Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.

[136] Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.

[137] Zannad F, Alla F, Douset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Circulation* 2000; 102: 2700-6.

[138] Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.

[139] Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial

- investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
- [140] Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
- [141] Marchioli R, Valagussa F. The results of the GISSIPrevenzione trial in the general framework of secondary prevention. *Eur Heart J* 2000; 21: 949-52.
- [142] Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1988; 1: 1088-92.
- [143] Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. *JAMA* 1992; 268: 240-8.
- [144] Teo KK, Yusuf S. Role of magnesium in reducing mortality in acute myocardial infarction. A review of the evidence. *Drugs* 1993; 46: 347-59.
- [145] Woods KL, Fletcher S. Long-term outcome after intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1994; 343: 816-19.
- [146] Antman EM. Randomized trials of magnesium in acute myocardial infarction: big numbers do not tell the whole story. *Am J Cardiol* 1995; 75: 391-3.
- [147] Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986; 1: 397-402.
- [148] Wilcox RG, von der LG, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR. Effects of alteplase in acute myocardial infarction: 6-month results from the ASSET study. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis. *Lancet* 1990; 335: 1175-8.
- [149] A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (I.S.A.M.). Mortality, morbidity, and infarct size at 21 days. The I.S.A.M. Study Group. *N Engl J Med* 1986; 314: 1465-71.
- [150] Long-term effects of intravenous anistreplase in acute myocardial infarction: final report of the AIMS study. AIMS Trial Study Group. *Lancet* 1990; 335: 427-31.
- [151] In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. The International Study Group. *Lancet* 1990; 336: 71-5.
- [152] ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1992; 339: 753-70.
- [153] An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
- [154] Cannon CP, McCabe CH, Diver DJ et al. Comparison of front-loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1602-10.
- [155] Granger CB, Cali. RM, Topol EJ. Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. A review. *Drugs* 1992; 44: 293-325.
- [156] Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
- [157] Hass WK, Easton JD, Adams HP et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989; 321: 501-7.
- [158] Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. *Lancet* 1994; 343: 499-503.
- [159] Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147-52.
- [160] A controlled comparison of aspirin and oral anticoagulants in prevention of death after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1982; 307: 701-8.
- [161] Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563-70.
- [162] Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularization during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354: 708-15.
- [163] Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. *Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease. Lancet* 2000; 356: 9-16.
- [164] Jeremy RW, Hackworthy RA, Bautovich G, Hutton BF, Harris PJ. Infarct artery perfusion and changes in left ventricular volume in the month after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 989-95.
- [165] Pizzetti G, Belotti G, Margonato A, Cappelletti A, Chierchia SL. Coronary recanalization by elective angioplasty prevents ventricular dilation after anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 837-45.
- [166] Myocardial infarction redefined - A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-13.
- [167] Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF et al. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin beta3 blockade with percutaneous coronary intervention. EPIC Investigator Group. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition for Prevention of Ischemic Complication. *JAMA* 1997; 278: 479-84.
- [168] Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Rogers WJ. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1240-5.
- [169] Stone GW, Brodie BR, Gri.n JJ et al. Prospective, multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: in-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Stent Pilot Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 23-30.
- [170] Maillard L, Hamon M, Khalife K et al. A comparison of systematic stenting and conventional balloon angioplasty during primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. STENTIM-2 Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1729-36.
- [171] Grines CL, Cox DA, Stone GW et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1949-56.
- [172] Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. Reo Pro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT)

Investigators. *Circulation* 1998; 98: 734-41.

[173] Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 2695-701.

[174] Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 343: 385-91.

[175] O'Rourke RA. Role of myocardial revascularization in sudden cardiac death. *Circulation* 1992; 85: I112-I117.

[176] Daoud EG, Niebauer M, Kou WH et al. Incidence of implantable defibrillator discharges after coronary revascularization in survivors of ischemic sudden cardiac death. *Am Heart J* 1995; 130: 277-80.

[177] Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.

[178] The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.

[179] The Sicilian gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Circulation* 1991; 84: 1831-51.

[180] Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.

[181] MacMahon S, Collins R, Peto R, Koster RW, Yusuf S. Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction. An overview of results from the randomized, controlled trials. *JAMA* 1988; 260: 1910-16.

[182] Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993; 270: 1589-95.

[183] Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71.

[184] The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with leftventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.

[185] Heidenreich PA, Lee TT, Massie BM. Effect of betablockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 27-34.

[186] The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.

[187] Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet* 1997; 350: 1417-24.

[188] Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol*. *Lancet* 1996; 348: 7-12.

[189] Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 857-65.

[190] Kober L, Thomsen PE, Moller M et al. on behalf of the Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide (DIAMOND) Study Group. Effect of dofetilide in patients with

recent myocardial infarction and leftventricular dysfunction: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 2052-8.

[191] Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-33.

[192] Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-8.

[193] Furberg CD, Hawkins CM, Lichstein E. Effect of propranolol in postinfarction patients with mechanical or electrical complications. *Circulation* 1984; 69: 761-5.

[194] Goldman L, Sia ST, Cook EF, Rutherford JD, Weinstein MC. Costs and effectiveness of routine therapy with longterm beta-adrenergic antagonists after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 152-7.

[195] Nuttall SL, Toescu V, Kendall MJ. Beta-blockade after myocardial infarction. *BMJ* 2000; 320: 581.

[196] Freemantle N, Cleland JG, Young P, Mason J, Harrison J. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 2001; 318: 1730-7.

[197] Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of Cavedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.

[198] Krum H. Beta-blockers in heart failure. *Drugs* 1999; 58: 203-10.

[199] The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. *Eur Heart J* 1988; 9: 8-16.

[200] Cohn JN, Fowler MB, Bristow MR et al. Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. The U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *J Card Fail* 1997; 3: 173-9.

[201] Held P. Effects of beta blockers on ventricular dysfunction after myocardial infarction: tolerability and survival effects. *Am J Cardiol* 1993; 71: 39C-44C.

[202] Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarsen A, Kjekshus J. Betablockers and sudden cardiac death. *Ann Intern Med* 1995; 123: 358-67.

[203] Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of betablockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 489-97.

[204] Kennedy HL, Rosenson RS. Physician use of betaadrenergic blocking therapy: a changing perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 547-52.

[205] Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, Hertzmark E, Thibault G, Goldman L. Adverse outcomes of underuse of beta-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA* 1997; 277: 115-21.

[206] Podrid PJ. Amiodarone: reevaluation of an old drug. *Ann Intern Med* 1995; 122: 689-700.

[207] Julian DG, Camm AJ, Frangin G et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with leftventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 667-74.

[208] Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 675-82.

[209] Elizari MV, Martinez JM, Belziti C et al. Morbidity and mortality following early administration of amiodarone in acute myocardial infarction. GEMICA study investigators, GEMA Group, Buenos Aires, Argentina. Grupo de Estudios Multicentricos en Argentina. *Eur Heart J* 2000; 21: 198-205.

[210] Ceremuzynski L, Kleczar E, Krzeminska-Pakula M et al. Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1056-62.

- [211] Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W, Follath F, Burckhardt D. Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS). *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1711-18.
- [212] Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure*. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.
- [213] Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994; 344: 493-8.
- [214] Garguichevich JJ, Ramos JL, Gambarte A et al. Effect of amiodarone therapy on mortality in patients with left ventricular dysfunction and asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Argentine Pilot Study of Sudden Death and Amiodarone (EPAMSA). *Am Heart J* 1995; 130: 494-500.
- [215] Hamer AW, Arkles LB, Johns JA. Beneficial effects of low dose amiodarone in patients with congestive cardiac failure: a placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1768-74.
- [216] Janse MJ, Malik M, Camm AJ, Julian DG, Frangin GA, Schwartz PJ. Identification of post acute myocardial infarction patients with potential benefit from prophylactic treatment with amiodarone. A substudy of EMIAT (the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). *Eur Heart J* 1998; 19: 85-95.
- [217] Mason JW. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. *Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators*. *N Engl J Med* 1993; 329: 452-8.
- [218] Haverkamp W, Martinez-Rubio A, Hief C et al. Efficacy and safety of d,l-sotalol in patients with ventricular tachycardia and in survivors of cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 487-95.
- [219] Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ* 1989; 299: 1187-92.
- [220] Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-85.
- [221] Waters D, Lesperance J, Francetich M et al. A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990; 82: 1940-53.
- [222] Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1295-7.
- [223] Mirowski M, Reid PR, Mower MM et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 1980; 303: 322-4.
- [224] Fogoros RN, Fiedler SB, Elson JJ. The automatic implantable cardioverter-defibrillator in drug-refractory ventricular tachyarrhythmias. *Ann Intern Med* 1987; 107: 635-41.
- [225] Winkle RA, Mead RH, Ruder MA et al. Long-term outcome with the automatic implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1353-61.
- [226] Fogoros RN, Elson JJ, Bonnet CA, Fiedler SB, Burkholder JA. Efficacy of the automatic implantable cardioverter defibrillator in prolonging survival in patients with severe underlying cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 381-6.
- [227] Levine JH, Mellits ED, Baumgardner RA et al. Predictors of first discharge and subsequent survival in patients with automatic implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 1991; 84: 558-66.
- [228] de Marchena E, Chakko S, Fernandez P et al. Usefulness of the automatic implantable cardioverter defibrillator in improving survival of patients with severely depressed left ventricular function associated with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67: 812-816.
- [229] Newman D, Sauve MJ, Herre J et al. Survival after implantation of the cardioverter defibrillator. *Am J Cardiol* 1992; 69: 899-903.
- [230] Bardy GH, Hofer B, Johnson G et al. Implantable transvenous cardioverter-defibrillators. *Circulation* 1993; 87:1152-68.
- [231] Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
- [232] Bigger JT, Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators*. *N Engl J Med* 1997; 337: 1569-75.
- [233] Denes P, Gillis AM, Pawitan Y, Kammerling JM, Wilhelmsen L, Salerno DM. Prevalence, characteristics and significance of ventricular premature complexes and ventricular tachycardia detected by 24-hour continuous electrocardiographic recording in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. CAST Investigators. *Am J Cardiol* 1991; 68: 887-96.
- [234] Buxton AE, Marchlinski FE, Flores BT, Miller JM, Doherty JU, Josephson ME. Nonsustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease: role of electrophysiologic study. *Circulation* 1987; 75: 1178-85.
- [235] Wilber DJ, Olshansky B, Moran JF, Scanlon PJ. Electrophysiological testing and nonsustained ventricular tachycardia. Use and limitations in patients with coronary artery disease and impaired ventricular function. *Circulation* 1990; 82: 350-8.
- [236] Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
- [237] La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation* 1988; 78: 816-24.
- [238] Bocker D, Haverkamp W, Block M, Borggrefe M, Hammel D, Breithardt G. Comparison of d,l-sotalol and implantable defibrillators for treatment of sustained ventricular tachycardia or fibrillation in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996; 94: 151-7.
- [239] Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE Study). The CASCADE Investigators. *Am J Cardiol* 1993; 72: 280-7.
- [240] A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-83.
- [241] Connolly SJ, Gent M, Roberts RS et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-1302.
- [242] 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: 748-54.
- [243] Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000; 21: 2071-8.
- [244] Morady F, Harvey M, Kalbfleisch SJ, el Atassi R, Calkins H, Langberg JJ. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1993; 87: 363-72.
- [245] Stevenson WG, Khan H, Sager P et al. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 1647-70.

- [246] van Hemel NM, Kingma JH, Defauw JA et al. Left ventricular segmental wall motion score as a criterion for selecting patients for direct surgery in the treatment of postinfarction ventricular tachycardia. *Eur Heart J* 1989; 10: 304-15.
- [247] van Hemel NM, Kingma JH, Defauw JJ et al. Continuation of antiarrhythmic drugs, or arrhythmia surgery after multiple drug failures. A randomized trial in the treatment of postinfarction ventricular tachycardia. *Eur Heart J* 1996; 17: 564-73.
- [248] Murgatroyd F, Klein GJ, Krahn AD, Yee R, Roberts R. Undocumented syncope with inducible ventricular tachycardia is as malignant as documented symptomatic ventricular tachycardia/fibrillation. A Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) subgroup analysis (Abstr). *Circulation* 1998; 98: 495.
- [249] Raitt MH, Renfro EG, Epstein AE et al. 'Stable' ventricular tachycardia is not a benign rhythm: insights from the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Registry. *Circulation* 2001; 103: 244-52.
- [250] Domanski MJ, Sakseena S, Epstein AE et al. Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. AVID Investigators. *Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators*. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1090-5.
- [251] Sheldon R, Connolly S, Krahn A, Roberts R, Gent M, Gardner M. Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study. *Circulation* 2000; 101: 1660-4.
- [252] Moss AJ. Implantable cardioverter defibrillator therapy: the sickest patients benefit the most. *Circulation* 2000; 101: 1638-40.
- [253] Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 775-85.
- [254] 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: 785-9.
- [255] Maron BJ, Peterson EE, Maron MS, Peterson JE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population referred for echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1994; 73: 577-80.
- [256] Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1997; 350: 127-33.
- [257] Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 28: 1-83.
- [258] Spirito P, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 60: 123-9.
- [259] McKenna W, Deanfield J, Faruqui A, England D, Oakley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and haemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981; 47: 532-8.
- [260] McKenna WJ, Franklin RC, Nihoyannopoulos P, Robinson KC, Deanfield JE. Arrhythmia and prognosis in infants, children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 147-53.
- [261] McKenna WJ, Deanfield JE. Hypertrophic cardiomyopathy: an important cause of sudden death. *Arch Dis Child* 1984; 59: 971-5.
- [262] Spirito P, Chiarella F, Carratino L, Berisso MZ, Bellotti P, Vecchio C. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population. *N Engl J Med* 1989; 320: 749-55.
- [263] Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almquist AK, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA* 1999; 281: 650-5.
- [264] Cecchi F, Olivetto I, Monterege A, Santoro G, Dolara A, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1529-36.
- [265] Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA* 1996; 276: 199-204.
- [266] 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: 701-4.
- [267] Maron BJ, Spirito P. Implications of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1339-44.
- [268] Redwood CS, Moolman-Smook JC, Watkins H. Properties of mutant contractile proteins that cause hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 20-36.
- [269] Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995; 332: 1058-64.
- [270] Sharma S, Elliott P, Whyte G et al. Utility of cardiopulmonary exercise in the assessment of clinical determinants of functional capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 86: 162-8.
- [271] Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: a profile of 78 patients. *Circulation* 1982; 65: 1388-94.
- [272] 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: 1778-85.
- [273] Elliott P, Gimeno Blanes JR, Mahon NG, Poloniecki J, McKenna WJ. Relation between severity of left ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2001; in press.
- [274] Elliott P, Poloniecki J, Dickie S et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2212-8.
- [275] Varnava A, Baboonian C, Davison F et al. A new mutation of the cardiac troponin T gene causing familial hypertrophic cardiomyopathy without left ventricular hypertrophy. *Heart* 1999; 82: 621-4.
- [276] Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio AL, Chikamori T, McKenna WJ. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990; 82: 1995-2002.
- [277] 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: 2987-91.
- [278] Counihan PJ, Frenneaux MP, Webb DJ, McKenna WJ. Abnormal vascular responses to supine exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 84: 686-96.
- [279] Olivetto I, Maron BJ, Monterege A, Mazzuoli F, Dolara A, Cecchi F. Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2044-51.
- [280] McKenna WJ, England D, Doi YL, Deanfield JE, Oakley C, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. I: Influence on prognosis. *Br Heart J* 1981; 46: 168-72.
- [281] Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am J Cardiol* 1981; 48: 252-7.
- [282] Spirito P, Rapezzi C, Autore C et al. Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *Circulation* 1994; 90: 2743-7.
- [283] McKenna WJ, Sadoul N, Slade AK, Saumarez RC. The prognostic significance of nonsustained ventricular tachycardia in

hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 90: 3115-17.

[284] Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE, McAreavey D. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy. Prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Holter, haemodynamic, and electrophysiological findings. *Circulation* 1992; 86: 730-40.

[285] 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: 1283-8.

[286] 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: 1596-601.

[287] Maron BJ, Shen WK, Link MS et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 365-73.

[288] Kuck KH, Kunze KP, Schluter M, Nienaber CA, Costard A. Programmed electrical stimulation in hypertrophic cardiomyopathy. Results in patients with and without cardiac arrest or syncope. *Eur Heart J* 1988; 9: 177-85.

[289] Saumarez RC, Slade AK, Grace AA, Sadoul N, Camm AJ, McKenna WJ. The significance of paced electrogram fractionation in hypertrophic cardiomyopathy. A prospective study. *Circulation* 1995; 91: 2762-8.

[290] Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE, Fananapazir L. Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 796-804.

[291] Maron BJ, Leyhe MJ, Casey SA et al. Assessment of QT dispersion as a prognostic marker for sudden death in a regional nonreferred hypertrophic cardiomyopathy cohort. *Am J Cardiol* 2001; 87: 114-5.

[292] Fei L, Slade AK, Grace AA, Malik M, Camm AJ, McKenna WJ. Ambulatory assessment of the QT interval in patients with hypertrophic cardiomyopathy: risk stratification and effect of low dose amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 2222-7.

[293] 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: 412-6.

[294] Cecchi F, Olivetto I, Monterege A, Squillatini 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: 331-6.

[295] Maron BJ, Olivetto I, Spirito P et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death; revisited in a large non-referral-based patients population. *Circulation* 2000; 102: 858-64.

[296] Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* 1982; 65: 384-98.

[297] Richardson P, McKenna W, Bristow M et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies [news]. *Circulation* 1996; 93: 841-2.

[298] McKenna WJ, Thiene G, Nava A et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994; 71: 215-8.

[299] Shen WK, Edwards WD, Hammill SC, Bailey KR, Ballard DJ, Gersh BJ. Sudden unexpected nontraumatic death in 54 young adults: a 30-year population-based study. *Am J Cardiol* 1995; 76: 148-52.

[300] Goodin JC, Farb A, Smialek JE, Field F, Virmani R. Right

ventricular dysplasia associated with sudden death in young adults. *Mod Pathol* 1991; 4: 702-6.

[301] Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998; 339: 364-9.

[302] Tabib A, Miras A, Tanriere P, Loire R. Undetected cardiac lesions cause unexpected sudden cardiac death during occasional sport activity. A report of 80 cases. *Eur Heart J* 1999; 20: 900-3.

[303] Rampazzo A, Nava A, Danieli GA et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 959-62.

[304] McKoy G, Protonotarios N, Crosby 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: 2119-24.

[305] Jaoude SA, Leclercq JF, Coumel P. Progressive ECG changes in arrhythmogenic right ventricular disease. Evidence for an evolving disease. *Eur Heart J* 1996; 17: 1717-22.

[306] Daliento L, Turrini P, Nava A et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in young versus adult patients: similarities and differences. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 655-64.

[307] Berder V, Vauthier M, Mabo P et al. Characteristics and outcome in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol* 1995; 75: 411-4.

[308] Peters S. Right ventricular cardiomyopathy: diffuse dilatation, focal dysplasia or biventricular disease. *Int J Cardiol* 1997; 62: 63-7.

[309] Blomstrom-Lundqvist C, Sabel KG, Olsson SB. A long term follow up of 15 patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Br Heart J* 1987; 58: 477-88.

[310] Marcus FI, Fontaine GH, Frank R, Gallagher JJ, Reiter MJ. Long-term follow-up in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. *Eur Heart J* 1989; 10 (Suppl D): 68-73.

[311] Corrado D, Basso C, Thiene G et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1512-20.

[312] Nava A, Thiene G, Canciani B et al. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1222-8.

[313] Benn M, Hansen PS, Pedersen AK. QT dispersion in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Eur Heart J* 1999; 20: 764-70.

[314] De Ambroggi L, Aime E, Ceriotti C, Rovida M, Negroni S. Mapping of ventricular repolarization potentials in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia: principal component analysis of the ST-T waves. *Circulation* 1997; 96: 4314-8.

[315] Turrini P, Angelini A, Thiene G et al. Late potentials and ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1214-9.

[316] Leclercq JF, Coumel P. Late potentials in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Prevalence, diagnostic and prognostic values. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl E): 80-3.

[317] Mehta D, Goldman M, David O, Gomes JA. Value of quantitative measurement of signal-averaged electrocardiographic variables in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: correlation with echocardiographic right ventricular cavity dimensions. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 713-9.

[318] Hermida JS, Minassian A, Jarry G et al. Familial incidence of late ventricular potentials and electrocardiographic abnormalities in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1375-80.

[319] Wichter T, Borggreffe 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.

[320] Lemery R, Brugada P, Janssen J, Cheriex E, Dugernier T,

Wellens HJ. Nonischemic sustained ventricular tachycardia: clinical outcome in 12 patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 96-105.

[321] Peters S. Left ventricular impairment in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: what we can learn from angiography. *Cardiology* 1995; 86: 473-6.

[322] 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: 129-33.

[323] Corrado D, Thiene G, Nava A, Rossi L, Pennelli N. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med* 1990; 89: 588-96.

[324] Leclercq JF, Coumel P. Characteristics, prognosis and treatment of the ventricular arrhythmias of right ventricular dysplasia. *Eur Heart J* 1989; 10 (Suppl D): 61-7.

[325] Leclercq JF, Potenza S, Maison-Blanche P, Chastang C, Coumel P. Determinants of spontaneous occurrence of sustained monomorphic ventricular tachycardia in right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 720-4.

[326] Fornes P, Ratel S, Lecomte D. Pathology of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-an autopsy study of 20 forensic cases. *J Forensic Sci* 1998; 43: 777-83.

[327] Furlanello F, Bertoldi A, DallagoMet al. Cardiac arrest and sudden death in competitive athletes with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 331-5.

[328] Harada T, Aonuma K, Yamauchi Y et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with right ventricular dysplasia: Identification of target sites by entrainment mapping techniques. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 2547-50.

[329] Ellison KE, Friedman PL, Ganz LI, Stevenson WG. Entrainment mapping and radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 724-8.

[330] Link MS, Wang PJ, Haugh CJ et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: clinical results with implantable cardioverter defibrillators. *J Interv Card Electrophysiol* 1997; 1: 41-8.

[331] Breithardt G, Wichter T, Haverkamp W et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, long QT syndrome, or no structural heart disease. *Am Heart J* 1994; 127: 1151-8.

[332] Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation* 1989; 80: 564-72.

[333] Michels VV, Moll PP, Miller FA et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 77-82.

[334] Keeling PJ, Gang Y, Smith G et al. Familial dilated cardiomyopathy in the United Kingdom. *Br Heart J* 1995; 73: 417-21.

[335] Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 525-31.

[336] Di Lenarda A, Secoli G, Perkan A et al. Changing mortality in dilated cardiomyopathy. The Heart Muscle Disease Study Group. *Br Heart J* 1994; 72: S46-S51.

[337] Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994; 331: 1564-75.

[338] Kelly P, Coats A. Variation in mode of sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1997; 18: 879-80.

[339] Tamburro P, Wilber D. Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992; 124: 1035-45.

[340] Stewart RA, McKenna WJ, Oakley CM. Good prognosis for dilated cardiomyopathy without severe heart failure or arrhythmia. *Q J Med* 1990; 74: 309-18.

[341] Hofmann T, Meinertz T, Kasper W et al. Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy: a multivariate analysis of

prognostic determinants. *Am Heart J* 1988; 116: 1455-63.

[342] Romeo F, Pelliccia F, Cianfrocca C, Cristofani R, Reale A. Predictors of sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 63: 138-40.

[343] Gradman A, Deedwania P, Cody R et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 564-70.

[344] Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1990; 65: 903-8.

[345] Bremilla-Perrot B, Donetti J, de la Chaise AT, Sadoul N, Aliot E, Juilliere Y. Diagnostic value of ventricular stimulation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1991; 121: 1124-31.

[346] Middlekau. HR, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 110-16.

[347] Knight BP, Goyal R, Pelosi F et al. Outcome of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and unexplained syncope treated with an implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1964-70.

[348] Kron J, Hart M, Schual-Berke S, Niles NR, Hosenpud JD, McAnulty JH. Idiopathic dilated cardiomyopathy. Role of programmed electrical stimulation and Holter monitoring in predicting those at risk of sudden death. *Chest* 1988; 93: 85-90.

[349] Meinertz T, Hofmann T, Kasper W et al. Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 53: 902-7.

[350] Wilber DJ. Evaluation and treatment of nonsustained ventricular tachycardia. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 23-31.

[351] Galinier M, Bounhoure JP. Treatment of cardiac insu. ciency: does treatment depend on whether its cause is ischemic or idiopathic? *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999; 92: 727-32.

[352] Steinberg J, Ehlert F, Cannon D. Dilated cardiomyopathy versus coronary artery disease in patients with VT/VF: differences in presentation and outcome in the arrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) registry (Abstr). *Circulation* 1997; 96 (Abstr Suppl): 15.

[353] Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. The Long QT Syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000: 597-615.

[354] Priori SG, Barhanin J, Hauer RN et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias; impact on clinical management. Study Group on Molecular Basis of Arrhythmias of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1999; 20: 174-95.

[355] Priori SG, Barhanin J, Hauer RN et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management part III. *Circulation* 1999; 99: 674-81.

[356] Priori SG, Barhanin J, Hauer RN et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management parts I and II. *Circulation* 1999; 99: 518-28.

[357] Locati EH, Zareba W, Moss AJ et al. Age and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation* 1998; 97: 2237-44.

[358] Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 101: 616-23.

[359] Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation* 1999; 99: 529-33.

[360] Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991; 84: 1136-44.

[361] Priori SG, Napolitano C, Diehl L, Schwartz PJ. Dispersion of the QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1994; 89: 1681-9.

- [362] Schwartz PJ, Malliani A. Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome. *Am Heart J* 1975; 89: 45-50.
- [363] Zareba W, Moss AJ, le Cessie S, Hall WJ. T wave alternans in idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1541-6.
- [364] Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ et al. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. LQTS Investigators. *Circulation* 1998; 97: 451-6.
- [365] Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 960-5.
- [366] Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: genespecific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation (Online)* 2001; 103: 89-95.
- [367] Marks ML, Trippel DL, Keating MT. Long QT syndrome associated with syndactyly identified in females. *Am J Cardiol* 1995; 76: 744-5.
- [368] Bhandari AK, Shapiro WA, Morady F, Shen EN, Mason J, Scheinman MM. Electrophysiologic testing in patients with the long QT syndrome. *Circulation* 1985; 71: 63-71.
- [369] Napolitano C, Schwartz PJ, Brown AM et al. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 691-6.
- [370] Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J* 1985; 109: 399-411.
- [371] Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ, Crampton RS, Trazzi R, Ruberti U. Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report. *Circulation* 1991; 84: 503-11.
- [372] Moss AJ, Liu JE, Gottlieb S, Locati EH, Schwartz PJ, Robinson JL. Efficacy of permanent pacing in the management of high-risk patients with long QT syndrome. *Circulation* 1991; 84: 1524-9.
- [373] Dorostkar PC, Eldar M, Belhassen B, Scheinman MM. Long-term follow-up of patients with long-QT syndrome treated with beta-blockers and continuous pacing. *Circulation* 1999; 100: 2431-6.
- [374] Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-6.
- [375] Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998; 97: 457-60.
- [376] Priori SG, Napolitano C, Gasparini M et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000; 102: 2509-15.
- [377] Dumaine R, Towbin JA, Brugada P et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res* 1999; 85: 803-9.
- [378] Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000; 101: 510-15.
- [379] Coumel P, Fidelle J, Lucet V, Attuel P, Bouvrain Y. Catecholaminergic-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: report of four cases. *Br Heart J* 1978; 40: 28-37.
- [380] Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995; 91: 1512-9.
- [381] de Paola AA, Horowitz LN, Marques FB et al. Control of multiform ventricular tachycardia by propranolol in a child with no identifiable cardiac disease and sudden death. *Am Heart J* 1990; 119: 1429-32.
- [382] CI, Gillette PC, Case CL, Zeigler VL. Clinical and electrophysiological characteristics of ventricular tachycardia in children with normal hearts. *Am Heart J* 1990; 120: 1326-33.
- [383] Swan H, Piippo K, Viitasalo M et al. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42-q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2035-42.
- [384] Rosen MR, Danilo P, Jr. Effects of tetrodotoxin, lidocaine, verapamil, and AHR-2666 on Ouabain-induced delayed after-depolarizations in canine Purkinje fibers. *Circ Res* 1980; 46: 117-24.
- [385] Marks AR. Cardiac intracellular calcium release channels: role in heart failure. *Circ Res* 2000; 87: 8-11.
- [386] Priori SG, Napolitano C, Tiso N et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 196-200.
- [387] Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38: 61-7.
- [388] Otto CM, Burwash IG, Legget ME et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997; 95: 2262-70.
- [389] Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 1988; 9 (Suppl E): 57-64.
- [390] Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, haemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1012-7.
- [391] Lund O, Nielsen TT, Emmertsen K et al. Mortality and worsening of prognostic profile during waiting time for valve replacement in aortic stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 44: 289-95.
- [392] Olshausen KV, Witt T, Pop T, Treese N, Bethge KP, Meyer J. Sudden cardiac death while wearing a Holter monitor. *Am J Cardiol* 1991; 67: 381-6.
- [393] Dhingra RC, Leon F, Pietras RJ, et al. Sites of conduction disease in aortic stenosis: significance of valve gradient and calcification. *Ann Intern Med* 1977; 87: 275-80.
- [394] Darbar D, Cherry CJ, Kerins DM. QT dispersion is reduced after valve replacement in patients with aortic stenosis. *Heart* 1999; 82: 15-8.
- [395] Sorgato A, Faggiano P, Simoncelli U, Rusconi C. Prevalence of late potentials in adult aortic stenosis. *Int J Cardiol* 1996; 53: 55-9.
- [396] Ducceschi V, Sarubbi B, D'Andrea A et al. Increased QT dispersion and other repolarization abnormalities as a possible cause of electrical instability in isolated aortic stenosis. *Int J Cardiol* 1998; 64: 57-62.
- [397] Martinez-Rubio A, Schwammenthal Y, Schwammenthal E et al. Patients with valvular heart disease presenting with sustained ventricular tachyarrhythmias or syncope: results of programmed ventricular stimulation and long-term follow-up. *Circulation* 1997; 96: 500-8.
- [398] Braunwald E. Commentary. *Cardiol Rev* 1993; 1: 349.
- [399] Czer LS, Gray RJ, Stewart ME, De Robertis M, Chaux A, Matlo JM. Reduction in sudden late death by concomitant revascularization with aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 390-401.
- [400] Gohlke-Barwolf C, Peters K, Petersen J et al. Influence of aortic valve replacement on sudden death in patients with pure aortic stenosis. *Eur Heart J* 1988; 9 (Suppl E): 139-41.
- [401] Foppl M, Hoffmann A, Amann FW et al. Sudden cardiac death after aortic valve surgery: incidence and concomitant factors. *Clin Cardiol* 1989; 12: 202-7.
- [402] Blackstone EH, Kirklin JW. Death and other time-related events after valve replacement. *Circulation* 1985; 72: 753-67.
- [403] Keefe DL, Griffin JC, Harrison DC, Stinson EB.

Atrioventricular conduction abnormalities in patients undergoing isolated aortic or mitral valve replacement. *Pacing Clin Electrophysiol* 1985; 8: 393-8.

[404] Boughaleb D, Mansourati J, Genet L, Barra J, Mondine P, Blanc JJ. Permanent cardiac stimulation after aortic valve replacement: incidence, predictive factors and long-term prognosis. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87: 925-30.

[405] Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF et al. ACC/AHA Guidelines for the clinical application of echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1997; 95: 1686-744.

[406] Freed LA, Levy D, Levine RA et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1999; 341: 1-7.

[407] Curtius JM, Bents R, Bungard U. Clinical course of 470 patients with mitral valve prolapse. *Z Kardiol* 1986; 75: 1-7.

[408] Zuppiroli A, Rinaldi M, Kramer-Fox R, Favilli S, Roman MJ, Devereux RB. Natural history of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1028-32.

[409] Vohra J, Sathe S, Warren R, Tatoulis J, Hunt D. Malignant ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse and mild mitral regurgitation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16: 387-93.

[410] Corrado D, Basso C, Nava A, Rossi L, Thiene G. Sudden death in young people with apparently isolated mitral valve prolapse. *G Ital Cardiol* 1997; 27: 1097-105.

[411] Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, Miller FA, Jr., Ilstrup DM, Tajik AJ. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med* 1985; 313: 1305-9.

[412] Boudoulas H, Schaal SF, Stang JM, Fontana ME, Kolibash AJ, Wooley CF. Mitral valve prolapse: cardiac arrest with long-term survival. *Int J Cardiol* 1990; 26: 37-44.

[413] Babuty D, Cosnay P, Breuillac JC et al. Ventricular arrhythmia factors in mitral valve prolapse. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 1090-9.

[414] Campbell RW, Godman MG, Fiddler GI, Marquis RM, Julian DG. Ventricular arrhythmias in syndrome of balloon deformity of mitral valve. Definition of possible high risk group. *Br Heart J* 1976; 38: 1053-7.

[415] Tieleman RG, Crijns HJ, Wiesfeld AC, Posma J, Hamer HP, Lie KI. Increased dispersion of refractoriness in the absence of QT prolongation in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmias. *Br Heart J* 1995; 73: 37-40.

[416] Kulan K, Komsuoglu B, Tuncer C, Kulan C. Significance of QT dispersion on ventricular arrhythmias in mitral valve prolapse. *Int J Cardiol* 1996; 54: 251-7.

[417] Savage DD, Garrison RJ, Devereux RB et al. Mitral valve prolapse in the general population. 1. Epidemiologic features: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106: 571-6.

[418] Angelini P. Normal and anomalous coronary arteries: definitions and classification. *Am Heart J* 1989; 117: 418-34.

[419] Kimbiris D, Iskandrian AS, Segal BL, Bemis CE. Anomalous aortic origin of coronary arteries. *Circulation* 1978; 58: 606-15.

[420] Libberthson RR, Dinsmore RE, Fallon JT. Aberrant coronary artery origin from the aorta. Report of 18 patients, review of literature and delineation of natural history and management. *Circulation* 1979; 59: 748-54.

[421] Click RL, Holmes DR, Vlietstra RE, Kosinski AS, Kronmal RA. Anomalous coronary arteries: location, degree of atherosclerosis and effect on survival - a report from the Coronary Artery Surgery Study. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 531-7.

[422] Cheitlin MD, De Castro CM, McAllister HA. Sudden death as a complication of anomalous left coronary origin from the anterior sinus of Valsalva, A not-so-minor congenital anomaly. *Circulation* 1974; 50: 780-7.

[423] Viskin S, Belhassen B, Paredes A, Yakirevich V, Miller H, Laniado S. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: report of an adult with ventricular fibrillation as the presenting symptom. *Am Heart J* 1992; 124: 221-2.

[424] Menahem S, Venables AW. Anomalous left coronary artery from the pulmonary artery: a 15 year sample. *Br Heart J* 1987; 58: 378-84.

[425] Karr SS, Parness IA, Spevak PJ, van der Velde ME, Colan SD, Sanders SP. Diagnosis of anomalous left coronary artery by Doppler color flow mapping: distinction from other causes of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1271-5.

[426] Fernandes F, Alam M, Smith S, Khaja F. The role of transesophageal echocardiography in identifying anomalous coronary arteries. *Circulation* 1993; 88: 2532-40.

[427] Kochman W, Dabrowski M, Ruzyllo W. Myocardial bridging as an isolated angiographic change in the anterior descending branch of the left coronary artery. *Kardiol Pol* 1990; 33: 27-33.

[428] Ishii T, Hosoda Y, Osaka T et al. The significance of myocardial bridge upon atherosclerosis in the left anterior descending coronary artery. *J Pathol* 1986; 148: 279-91.

[429] Ge J, Jeremias A, Rupp A et al. New signs characteristic of myocardial bridging demonstrated by intracoronary ultrasound and Doppler. *Eur Heart J* 1999; 20: 1707-16.

[430] Bestetti RB, Costa RS, Zucolotto S, Oliveira JS. Fatal outcome associated with autopsy proven myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery. *Eur Heart J* 1989; 10: 573-6.

[431] Desseigne P, Tabib A, Loire R. Myocardial bridging on the left anterior descending coronary artery and sudden death. Apropos of 19 cases with autopsy. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991; 84: 511-6.

[432] Cutler D, Wallace JM. Myocardial bridging in a young patient with sudden death. *Clin Cardiol* 1997; 20: 581-3.

[433] Tio RA, Van Gelder IC, Boonstra PW, Crijns HJ. Myocardial bridging in a survivor of sudden cardiac near-death: role of intracoronary doppler flow measurements and angiography during dobutamine stress in the clinical evaluation. *Heart* 1997; 77: 280-2.

[434] Yetman AT, McCrindle BW, MacDonald C, Freedom RM, Gow R. Myocardial bridging in children with hypertrophic cardiomyopathy - a risk factor for sudden death. *N Engl J Med* 1998; 339: 1201-9.

[435] Schwarz ER, Klues HG, Vom DJ, Klein I, Krebs W, Hanrath P. Functional, angiographic and intracoronary Doppler flow characteristics in symptomatic patients with myocardial bridging: effect of short-term intravenous betablocker medication. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1637-45.

[436] Stables RH, Knight CJ, McNeill JG, Sigwart U. Coronary stenting in the management of myocardial ischaemia caused by muscle bridging. *Br Heart J* 1995; 74: 90-2.

[437] Prasad VS, Shivaprakash K, Arumugan SB, Cherian KM. Modified supra-arterial myotomy for intermittent coronary obstruction by myocardial bridges. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 29: 91-3.

[438] Timmermans C, Smeets JL, Rodriguez LM, Vrochous G, van den DA, Wellens HJ. Aborted sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1995; 76: 492-4.

[439] Munger TM, Packer DL, Hammill SC et al. A population study of the natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in Olmsted County, Minnesota, 1953-1989. *Circulation* 1993; 87: 866-73.

[440] Goudevenos JA, Katsouras CS, Graekas G, Argiri O, Giogiakas V, Sideris DA. Ventricular pre-excitation in the general population: a study on the mode of presentation and clinical course. *Heart* 2000; 83: 29-34.

[441] Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, Pritchett EL, Smith WM, Gallagher JJ. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301: 1080-5.

[442] Beckman KJ, Gallastegui JL, Bauman JL, Hariman RJ. The

predictive value of electrophysiologic studies in untreated patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 640-7.

[443] Attoyian C, Haissaguerre M, Dartigues JF, Le Metayer P, Warin JF, Clementy J. Ventricular fibrillation in Wolff-Parkinson-White syndrome. Predictive factors. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87: 889-97.

[444] Montoya PT, Brugada P, Smeets J et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Eur Heart J* 1991; 12: 144-50.

[445] Wellens HJ, Bar FW, Gorgels AP, Vanagt EJ. Use of ajmaline in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome to disclose short refractory period of the accessory pathway. *Am J Cardiol* 1980; 45: 130-3.

[446] Auricchio A, Klein H, Trappe HJ, Wenzla P. Lack of prognostic value of syncope in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 152-8.

[447] Brembilla-Perrot B, Ghawi R. Electrophysiological characteristics of asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. *Eur Heart J* 1993; 14: 511-5.

[448] Leitch JW, Klein GJ, Yee R, Murdock C. Prognostic value of electrophysiology testing in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern. *Circulation* 1990; 82: 1718-23.

[449] Zipes DP, DiMarco JP, Gillette PC et al. Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Intracardiac Electrophysiologic and Catheter Ablation Procedures), developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 555-73.

[450] Nikolic G, Bishop RL, Singh JB. Sudden death recorded during Holter monitoring. *Circulation* 1982; 66: 218-25.

[451] Schmidinger H, Weber H. Sudden death during ambulatory Holter monitoring. *Int J Cardiol* 1987; 16: 169-76.

[452] Feruglio G, Rickards A, Steinbach K. Cardiac Pacing in the world: A survey of the state of the art in 1986. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987; 10: 768-77.

[453] Shaw DB, Holman RR, Gowers JI. Survival in sinoatrial disorder (sick-sinus syndrome). *Br Med J* 1980; 280: 139-41.

[454] Rosenqvist M, Brandt J, Schuller H. Long-term pacing in sinus node disease: effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *Am Heart J* 1988; 116: 16-22.

[455] Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Takle-Newhouse T, Norris C. Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. *Reveal Investigators. Circulation* 1999; 99: 406-10.

[456] Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1210-16.

[457] Fisch GR, Zipes DP, Fisch C. Bundle branch block and sudden death. *Prog Cardiovasc Dis* 1980; 23: 187-224.

[458] McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E et al. Natural history of 'high-risk' bundle-branch block: final report of a prospective study. *N Engl J Med* 1982; 307: 137-43.

[459] Dhingra RC, Denes P, Wu D, Chuquimia R, Rosen KM. The significance of second degree atrioventricular block and bundle branch block. Observations regarding site and type of block. *Circulation* 1974; 49: 638-46.

[460] Recommendations for pacemaker prescription for symptomatic bradycardia. Report of a working party of the British Pacing and Electrophysiology Group. *Br Heart J* 1991; 66: 185-91.

[461] Shaw DB, Kekwick CA, Veale D, Gowers J, Whistance T. Survival in second degree atrioventricular block. *Br Heart J* 1985; 53: 587-93.

[462] Johansson BW. Complete heart block. A clinical, haemodynamic and pharmacological study in patients with and

without an artificial pacemaker. *Acta Med Scand Suppl* 1966; 451: 1-127.

[463] Strasberg B, Amat YL, Dhingra RC et al. Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. *Circulation* 1981; 63: 1043-9.

[464] Edhag O, Swahn A. Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers. A long-term follow-up study of 101 patients. *Acta Med Scand* 1976; 200: 457-63.

[465] Hindman MC, Wagner GS, JaRo M et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 2. Indications for temporary and permanent pacemaker insertion. *Circulation* 1978; 58: 689-99.

[466] Denes P, Dhingra RC, Wu D, Wyndham CR, Leon F, Rosen KM. Sudden death in patients with chronic bifascicular block. *Arch Intern Med* 1977; 137: 1005-10.

[467] Dhingra RC, Amat YL, Wyndham C, Sridhar SS, Wu D, Rosen KM. Significance of left axis deviation in patients with chronic left bundle branch block. *Am J Cardiol* 1978; 42: 551-6.

[468] Ezri M, Lerman BB, Marchlinski FE, Buxton AE, Josephson ME. Electrophysiologic evaluation of syncope in patients with bifascicular block. *Am Heart J* 1983; 106: 693-7.

[469] Morady F, Higgins J, Peters RW et al. Electrophysiologic testing in bundle branch block and unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1984; 54: 587-91.

[470] Twidale N, Heddle WF, Ayres BF, Tonkin AM. Clinical implications of electrophysiology study findings in patients with chronic bifascicular block and syncope. *Aust N Z J Med* 1988; 18: 841-7.

[471] Dhingra RC, Wyndham C, Bauernfeind R et al. Significance of block distal to the His bundle induced by atrial pacing in patients with chronic bifascicular block. *Circulation* 1979; 60: 1455-64.

[472] Click RL, Gersh BJ, Sugrue DD et al. Role of invasive electrophysiologic testing in patients with symptomatic bundle branch block. *Am J Cardiol* 1987; 59: 817-23.

[473] Peters RW, Scheinman MM, Modin C, O'Young J, Somelofski CA, Mies C. Prophylactic permanent pacemakers for patients with chronic bundle branch block. *Am J Med* 1979; 66: 978-85.

[474] Scheinman MM, Peters RW, Suave MJ et al. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *Am J Cardiol* 1982; 50: 1316-22.

[475] Scheinman MM, Weiss AN, Shafton E, Benowitz N, Rowland M. Electrophysiologic effects of procaine amide in patients with intraventricular conduction delay. *Circulation* 1974; 49: 522-9.

[476] Tonkin AM, Heddle WF, Tornos P. Intermittent atrioventricular block: procainamide administration as a provocative test. *Aust N Z J Med* 1978; 8: 594-602.

[477] Clemmensen P, Bates ER, Cali RM et al. Complete atrioventricular block complicating inferior wall acute myocardial infarction treated with reperfusion therapy. TAMI Study Group. *Am J Cardiol* 1991; 67: 225-30.

[478] Behar S, Zissman E, Zion M et al. Prognostic significance of second-degree atrioventricular block in inferior wall acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. *Am J Cardiol* 1993; 72: 831-4.

[479] Berger PB, Ruocco NA, Ryan TJ, Frederick MM, Jacobs AK, Faxon DP. Incidence and prognostic implications of heart block complicating inferior myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: results from TIMI II. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 533-40.

[480] Col JJ, Weinberg SL. The incidence and mortality of intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1972; 29: 344-50.

[481] Ginks WR, Sutton R, Oh W, Leatham A. Long-term prognosis after acute anterior infarction with atrioventricular block. *Br Heart J* 1977; 39: 186-9.

[482] Lamas GA, Muller JE, Turi ZG et al. A simplified method to

predict occurrence of complete heart block during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986; 57: 1213-9.

[483] Sholler GF, Walsh EP. Congenital complete heart block in patients without anatomic cardiac defects. *Am Heart J* 1989; 118: 1193-8.

[484] Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. *Circulation* 1995; 92: 442-9.

[485] Michaelsson M, Engle MA. Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *Cardiovasc Clin* 1972; 4: 85-101.

[486] Solti F, Szatmary L, Vecsey T, Renyi-Vamos F, Bodor E. Congenital complete heart block associated with QT prolongation. *Eur Heart J* 1992; 13: 1080-3.

[487] Silka MJ, Manwill JR, Kron J, McAnulty JH. Bradycardia mediated tachyarrhythmias in congenital heart disease and responses to chronic pacing at physiologic rates. *Am J Cardiol* 1990; 65: 488-93.

[488] Patel VS, Lim M, Massin EK et al. Sudden cardiac death in cardiac transplant recipients. *Circulation* 1996; 94: II273-II277.

[489] Leonelli FM, Dunn JK, Young JB, Pacifico A. Natural history, determinants, and clinical relevance of conduction abnormalities following orthotopic heart transplantation. *Am J Cardiol* 1996; 77: 47-51.

[490] Geelen P, Brugada J, Andries E, Brugada P. Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 343-8.

[491] Kappos KG, Kranidis AJ, Anthopoulos LP. Torsades de pointes following radiofrequency catheter His ablation. *Int J Cardiol* 1996; 57: 177-9.

[492] Satoh T, Zipes DP. Rapid rates during bradycardia prolong ventricular refractoriness and facilitate ventricular tachycardia induction with cesium in dogs. *Circulation* 1996; 94: 217-27.

[493] 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: 880-5.

[494] Maron BJ. Sudden death in young athletes. Lessons from the Hank Gathers affair. *N Engl J Med* 1993; 329: 55-7.

[495] Maron BJ. Cardiovascular risks to young persons on the athletic field. *Ann Intern Med* 1998; 129: 379-86.

[496] Maron BJ, Mitten MJ, Quandt EF, Zipes DP. Competitive athletes with cardiovascular disease—the case of Nicholas Knapp. *N Engl J Med* 1998; 339: 1632-5.

[497] Thompson PD, Funk EJ, Carleton RA, Sturmer WQ. Incidence of death during jogging in Rhode Island from 1975 through 1980. *JAMA* 1982; 247: 2535-8.

[498] Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Engl J Med* 1984; 311: 874-7.

[499] Maron BJ, Poliac LC, Roberts WO. Risk for sudden cardiac death associated with marathon running. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 428-31.

[500] Maron BJ, Gohman TE, Aeppli D. Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota high school athletes. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1881-4.

[501] Van Camp SP, Bloor CM, Mueller FO, Cantu RC, Olson HG. Nontraumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 641-7.

[502] Burke AP, Farb A, Virmani R, Goodin J, Smialek JE. Sports-related and non-sports-related sudden cardiac death in young adults. *Am Heart J* 1991; 121: 568-75.

[503] Liberthson RR. Sudden death from cardiac causes in children and young adults. *N Engl J Med* 1996; 334: 1039-44.

[504] Virmani R, Robinowitz M, McAllister HA, Jr. Nontraumatic death in joggers. A series of 30 patients at autopsy. *Am J Med* 1982; 72: 874-82.

[505] Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Causes of sudden death in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 204-14.

[506] Maron BJ, Pelliccia A, Spirito P. Cardiac disease in young trained athletes. Insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease, with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 91: 1596-601.

[507] Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschan MA, Spirito P. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med* 1991; 324: 295-301.

[508] Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM, Maron BJ. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes. *Ann Intern Med* 1999; 130: 23-31.

[509] Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F, Spataro A, Caselli G. Athlete's heart in women. Echocardiographic characterization of highly trained elite female athletes. *JAMA* 1996; 276: 211-5.

[510] Roberts WC, Kragel AH. Anomalous origin of either the right or left main coronary artery from the aorta without coursing of the anomalously arising artery between aorta and pulmonary trunk. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1263-7.

[511] Basso C, Maron BJ, Corrado D, Thiene G. Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1493-501.

[512] Pelliccia A, Maron BJ. Preparticipation cardiovascular evaluation of the competitive athlete: perspectives from the 30-year Italian experience [editorial]. *Am J Cardiol* 1995; 75: 827-9.

[513] Maron BJ, Thompson PD, Pu.er JC et al. Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes. A statement for health professionals from the Sudden Death Committee (clinical cardiology) and Congenital Cardiac Defects Committee (cardiovascular disease in the young), American Heart Association. *Circulation* 1996; 94: 850-6.

[514] Glover DW, Maron BJ. Profile of preparticipation cardiovascular screening for high school athletes. *JAMA* 1998; 279: 1817-9.

[515] Pfister GC, Pu.er JC, Maron BJ. Preparticipation cardiovascular screening for collegiate student-athletes. *JAMA* 2000; 283: 1597-9.

[516] Maron BJ, Moller JH, Seidman CE et al. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases: hypertrophic cardiomyopathy, long-QT syndrome, and Marfan syndrome. A statement for healthcare professionals from the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Disease in the Young, and Basic Science, American Heart Association. *Circulation* 1998; 98: 1460-71.

[517] Priori SG, Broggrafe M, Camm AJ et al. Role of the implantable cardioverter defibrillator in patients with idiopathic ventricular fibrillation. Data from the UCARE international registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 18: 799.

[518] Priori SG, Crotti L. Idiopathic ventricular fibrillation. *Cardiac Electrophysiol Rev* 1999; 3: 198-201.

[519] Peeters HA, Sippensgroenewegen A, Wever EF et al. Electrocardiographic identification of abnormal ventricular depolarization and repolarization in patients with idiopathic ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1406-13.

[520] Schaeffers M, Wichter T, Lerch H et al. Cardiac 123I-MIBG uptake in idiopathic ventricular tachycardia and fibrillation. *J Nucl Med* 1999; 40: 1-5.

[521] Belhassen B, Viskin S. Idiopathic ventricular tachycardia and fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993; 4: 356-68.

[522] Phillips M, Robinowitz M, Higgins JR, Boran KJ, Reed T, Virmani R. Sudden cardiac death in Air Force recruits. A 20-year review. *JAMA* 1986; 256: 2696-9.

- [523] Lecomte D, Fornes P, Fouret P, Nicolas G. Isolated myocardial fibrosis as a cause of sudden cardiac death and its possible relation to myocarditis. *J Forensic Sci* 1993; 38: 617-21.
- [524] Fontaine G, Fornes P, Fontaliran F, Zipes DP, Wellens HJJ. Myocarditis as a cause of sudden death response. *Circulation* 2001; 103: e12.
- [525] Wesslen L, Pahlson C, Friman G, Fohlman J, Lindquist O, Johansson C. Myocarditis caused by *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) and sudden unexpected death in a Swedish elite orienteer. *Lancet* 1992; 340: 427-8.
- [526] Akhtar N, Ni J, Stromberg D, Rosenthal GL, Bowles NE, Towbin JA. Tracheal aspirate as a substrate for polymerase chain reaction detection of viral genome in childhood pneumonia and myocarditis. *Circulation* 1999; 99: 2011-8.
- [527] Basso C, Corrado D, Rossi L, Thiene G. Ventricular preexcitation in children and young adults: atrial myocarditis as a possible trigger of sudden death. *Circulation* 2001; 103: 269-75.
- [528] Maron BJ, Poliac LC, Kaplan JA, Mueller FO. Blunt impact to the chest leading to sudden death from cardiac arrest during sports activities. *N Engl J Med* 1995; 333: 337-42.
- [529] Maron BJ, Link MS, Wang PJ, Estes NA, III. Clinical profile of commotio cordis: an under appreciated cause of sudden death in the young during sports and other activities. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 114-20.
- [530] Maron BJ, Gohman T, Estes N, Link MS. The clinical spectrum of commotio cordis: The first 100 cases from the U.S. Registry. *Circulation* 1998; 102.
- [531] Link MS, Wang PJ, Pandian NG et al. An experimental model of sudden death due to low-energy chest-wall impact (commotio cordis). *N Engl J Med* 1998; 338: 1805-11.
- [532] Link MS, Wang PJ, VanderBrink BA et al. Selective activation of the K(+)(ATP) channel is a mechanism by which sudden death is produced by low-energy chest-wall impact (Commotio cordis). *Circulation* 1999; 100: 413-8.
- [533] Maron BJ, Strasburger JF, Kugler JD, Bell BM, Brodkey FD, Poliac LC. Survival following blunt chest impact-induced cardiac arrest during sports activities in young athletes. *Am J Cardiol* 1997; 79: 840-1.
- [534] Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by nonantiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1216-31.
- [535] Tamargo J. Drug-induced torsade de pointes: from molecular biology to bedside. *Jpn J Pharmacol* 2000; 83: 1-19.
- [536] Lazzara R. Amiodarone and torsade de pointes. *Ann Intern Med* 1989; 111: 549-51.
- [537] Hii JT, Wyse DG, Gillis AM, Du. HJ, Solylo MA, Mitchell LB. Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes. Disparate effects of class Ia antiarrhythmic drugs and amiodarone. *Circulation* 1992; 86: 1376-82.
- [538] Mattioni TA, Zheutlin TA, Sarmiento JJ, Parker M, Lesch M, Kehoe RF. Amiodarone in patients with previous drug-mediated torsade de pointes. Long-term safety and efficacy. *Ann Intern Med* 1989; 111: 574-80.
- [539] Crumb WJ, Wible B, Arnold DJ, Payne JP, Brown AM. Blockade of multiple human cardiac potassium currents by the antihistamine terfenadine: possible mechanism for terfenadine-associated cardiotoxicity. *Mol Pharmacol* 1995; 47: 181-90.
- [540] Suessbrich H, Waldegger S, Lang F, Busch AE. Blockade of HERG channels expressed in *Xenopus* oocytes by the histamine receptor antagonists terfenadine and astemizole. *FEBS Lett* 1996; 385: 77-80.
- [541] Honig PK, Woosley RL, Zamani K, Conner DP, Cantilena LR. Changes in the pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of terfenadine with concomitant administration of erythromycin. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 231-8.
- [542] Benton RE, Honig PK, Zamani K, Cantilena LR, Woosley RL. Grapefruit juice alters terfenadine pharmacokinetics, resulting in prolongation of repolarization on the electrocardiogram. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 383-8.
- [543] Pratt CM, Hertz RP, Ellis BE, Crowell SP, Louw W, Moye L. Risk of developing life-threatening ventricular arrhythmia associated with terfenadine in comparison with over-the-counter antihistamines, ibuprofen and clemastine. *Am J Cardiol* 1994; 73: 346-52.
- [544] Woosley RL. Cardiac actions of antihistamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 233-52.
- [545] Antzelevitch C, Sun ZQ, Zhang ZQ, Yan GX. Cellular and ionic mechanisms underlying erythromycin-induced long QT intervals and torsade de pointes. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1836-48.
- [546] Stramba-Badiale M, Guffanti S, Porta N, Frediani M, Beria G, Colnaghi C. QT interval prolongation and cardiac arrest during antibiotic therapy with spiramycin in a newborn infant. *Am Heart J* 1993; 126: 740-2.
- [547] Daleau P, Lessard E, Groleau MF, Turgeon J. Erythromycin blocks the rapid component of the delayed rectifier potassium current and lengthens repolarization of guinea pig ventricular myocytes. *Circulation* 1995; 91: 3010-16.
- [548] I, Rubin DA, Martinez E, Postman J, Herman MV. QT prolongation and paroxysmal ventricular tachycardia occurring during fever following trimethoprim-sulfamethoxazole administration. *Mt Sinai J Med* 1981; 48:53-5.
- [549] Lopez JA, Harold JG, Rosenthal MC, Oseran DS, Schapira JN, Peter T. QT prolongation and torsades de pointes after administration of trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Cardiol* 1987; 59: 376-7.
- [550] Sesti F, Abbott GW, Wei J et al. A common polymorphism associated with antibiotic-induced cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 10613-8.
- [551] Ball P. Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 557-9.
- [552] Adamantidis MM, Dumotier BM, Caron JF, Bordet R. Sparfloxacin but not levofloxacin or ofloxacin prolongs cardiac repolarization in rabbit Purkinje fibers. *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 12: 70-6.
- [553] Gonzalez FJ, Idle JR. Pharmacogenetic phenotyping and genotyping. Present status and future potential. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 59-70.
- [554] Sheets JJ, Mason JI, Wise CA, Estabrook RW. Inhibition of rat liver microsomal cytochrome P-450 steroid hydroxylase reactions by imidazole antimycotic agents. *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 487-91.
- [555] Dumaine R, Roy ML, Brown AM. Blockade of HERG and Kv1.5 by ketoconazole. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286: 727-35.
- [556] White NJ, Looareesuwan S, Warrell DA. Quinine and quinidine: a comparison of EKG effects during the treatment of malaria. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5: 173-5.
- [557] Karbwang J, Davis TM, Looareesuwan S, Molunto P, Bunnag D, White NJ. A comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of quinine and quinidine in healthy Thai males. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 265-71.
- [558] Nosten F, ter Kuile FO, Luxemburger C et al. Cardiac effects of antimalarial treatment with halofantrine. *Lancet* 1993; 341: 1054-6.
- [559] Sowunmi A, Falade C, Adedeji A et al. Patterns of change in the electrocardiogram after halofantrine treatment of acute uncomplicated falciparum in children. *Clin Drug Invest* 2000; 20: 229-36.
- [560] Bustos MD, Gay F, Diquet B, Thomare P, Warot D. The pharmacokinetics and electrocardiographic effects of chloroquine in healthy subjects. *Trop Med Parasitol* 1994; 45: 83-6.
- [561] Sartori M, Pratt CM, Young JB. Torsade de Pointe. Malignant cardiac arrhythmia induced by amantadine poisoning. *Am J Med* 1984; 77: 388-91.

[562] Mehtonen OP, Aranko K, Malkonen L, Vapaatalo H. A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84: 58-64.

[563] Jackson T, Ditmanson L, Phibbs B. Torsade de pointes and low-dose oral haloperidol. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2013-5.

[564] Lawrence KR, Nasraway SA. Conduction disturbances associated with administration of butyrophenone antipsychotics in the critically ill: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 531-7.

[565] Swanson JR, Jones GR, Krasselt W, Denmark LN, Ratti F. Death of two subjects due to imipramine and desipramine metabolite accumulation during chronic therapy: a review of the literature and possible mechanisms. *J Forensic Sci* 1997; 42: 335-9.

[566] Wysowski DK, Bacsanyi J. Cisapride and fatal arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 290-1.

[567] Henney J. (Commissioner of Food & Drugs). Withdrawal of troglitazone and cisapride. *JAMA* 2000; 283: 2228.

[568] Herlitz J, Bahr J, Fischer M, Kuisma M, Lexow K, Thorgeirsson G. Resuscitation in Europe: a tale of five European regions. *Resuscitation* 1999; 41: 121-31.

[569] Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, Clark LL, Spaite DW, Hardman RG. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med* 2000; 343: 1206-9.

[570] Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J, Gardelov B. Survival after cardiac arrest outside hospital in Sweden. *Swedish Cardiac Arrest Registry. Resuscitation* 1998; 36: 29-36.

[571] Tunstall-Pedoe H, Bailey L, Chamberlain DA, Marsden AK, Ward ME, Zideman DA. Survey of 3765 cardiopulmonary resuscitations in British hospitals (the BRESUS Study): methods and overall results. *BMJ* 1992; 304: 1347-51.

[572] Mullie A, Lewi P, Van Hoeyweghen R. Pre-CPR conditions and the final outcome of CPR. The Cerebral Resuscitation Study Group. *Resuscitation* 1989; 17 Suppl: S11-S21.

[573] Becker LB, Ostrander MP, Barrett J, Kondos GT. Outcome of CPR in a large metropolitan area - where are the survivors? *Ann Emerg Med* 1991; 20: 355-61.

[574] *Circulation* 2000; 102 Supplement I.

[575] Standards for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiac care (ECC). *JAMA* 1974; 227: 833-68.

[576] Bossaert L for the European Resuscitation Council. European Resuscitation Council guidelines for Resuscitation. Amsterdam: Elsevier 1998.

[577] Cummins RO, Chamberlain DA. Advisory statements of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 1997; 95: 2172-3.

[578] International 2000 Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: International consensus on science. *Resuscitation* 2000; 46: 1-448.

[579] Kern KB, Sanders AB, Raife J, Milander MM, Otto CW, Ewy GA. A study of chest compression rates during cardiopulmonary resuscitation in humans. The importance of rater-directed chest compressions. *Arch Intern Med* 1992; 152: 145-9.

[580] Schneider T, Martens PR, Paschen H et al. Multicenter, randomized, controlled trial of 150-J biphasic shocks compared with 200 - to 360-J monophasic shocks in the resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest victims. *Circulation* 2000; 102: 1780-7.

[581] Cummins RO, Chamberlain D, Hazinski MF et al. Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on in-hospital resuscitation: the in-hospital 'Utstein style'. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Australian Resuscitation Council, and the Resuscitation Councils of Southern Africa. *Resuscitation* 1997; 34: 151-83.

[582] White RD, Asplin BR, Bugliosi TF, Hankins DG. High

Appendix 1

List of acronyms of clinical cardiovascular trials quoted in the document

4S - Scandinavian Simvastatin Survival Study
AFCAPS - Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study
AIMS APSAC - Intervention Mortality Study
AIRE - Acute Infarction Ramipril Efficacy
ASPECT - Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) research group
ASSET - Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis
ATLAS - Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival
ATRAMI - Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction
AVID - Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator
BASIS - Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival
BBPP - Beta Blocker Pooling Project
BEST - Beta-blocker Evaluation of Survival Trial
CABG - Patch Coronary Artery By Pass Graft Patch Trial
CAMIAT - Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial
CAPRICORN - CARvedilol Post infaRct survIval COntrol in left ventRicular dysfuNction
CARDIA - Coronary Artery Risk Development In (Young) Adults
CARE - Cholesterol and Recurrent Events
CASCADE - Cardiac Arrest in Seattle: Conventional vs Amiodarone Drug Evaluation
CASH - Cardiac Arrest Study Hamburg
CAST - Cardiac Arrhythmia Suppression Trial
CHF-STAT - Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy
CIBIS - Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study
CIDS Canadian Implantable Defibrillator Study
CONSENSUS - COoperative New Scandinavian ENalapril SURvival Study
DAVIT - DANish Verapamil Infarction Trial
DIAMOND-HF - Danish Investigators of Arrhythmia and MOrtality oN Dofetilide — during Heart Failure
DIAMOND-MI - Danish Investigators of Arrhythmia and MOrtality oN Dofetilide — after Myocardial Infarction
DIG - Digitalis Investigation Group study
DINAMIT - Defibrillator IN Acute Myocardial Infarction Trial
EPIC - Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications study group
EPISTENT - Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for STENting
EMIAT - European Myocardial Infarction Amiodarone Trial
EPAMSA - Argentine Pilot Study of Sudden Death and Amiodarone
ESVEM - The Electrophysiologic Study Vs Electrocardiographic Monitoring
FRISC - Fragmin during Instability in Coronary Artery disease Study
FTT - Fibrinolytic Therapy Trials
GEMICA - Grupo de Estudio Multicentrico de la Insuficiencia Coronaria en Argentina
GESICA - Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina
GISSI - Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico
GISSI - Prevenzione Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico
GUSTO - I - Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary Artery
GUSTO - Global Use of Strategies To open Occluded coronary arteries

ISAM - Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial infarction
ISIS - International Study of Infarct Survival
LIPID - Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease
LIMIT II - Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial
MADIT - Multicenter Automatic Defibrillator Trial
MERIT-HF - MEtoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure
MPIP - Multicenter Post Infarction Program
MUSTT - Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigation
PAMI - Primary Angioplasty in Myocardial Infarction
PROMISE - Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation Trial
RALES - Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators
RAPPORT - ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial
SCD-HeFT - Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
SOLVD - Studies Of Left Ventricular Dysfunction
STENTIM - French Registry of Stenting in Acute Myocardial Infarction
SWORD - Survival With of ORal D-sotalol
TIMI - Thrombolysis In Myocardial Infarction
TRACE - TRAndolapril Cardiac Evaluation
UCARE - Unexplained Cardiac Arrest Registry of Europe

Appendix 2

List of abbreviations used in the document

AA Antiarrhythmic Agent(s) - agent antiaritmici
ACE Angiotensin Converting Enzyme - Enzima de conversie a angiotensinei
AED Automatic External Defibrillator- Defibrilator extern automat
AMI Acute Myocardial Infarction- infarct miocardic acut - IMA
ARVC Arrhythmogenic Right Ventricular
CMVD - Cardiomyopathy - cardiomiopatie aritmogena de ventricul drept
AS - Aortic Stenosis- stenoza aortica - **SA**
AV - Atrio Ventricular- atrioventricular - **AV**
BBB - Bundle Branch Block- bloc de ramura - **BR**
BRS - Baro-Reflex Sensitivity- sensibilitate baroreflexa - **SBR**
CA - Cardiac Arrest- stop cardiac/oprire cardiaca
CABG - Coronary Artery By-pass Graft-
CCHB - Complete Congenital Heart Block- bloc cardiac congenital complet -**BCCC**
CI - Confidence Intervals-intervale de incredere
CAD - Coronary Artery Disease- boala ischemica cardiaca/a arterelor coronare.
CHF - Congestive Heart Failure - insuficienta cardiaca congestiva - **ICC**
CPR - Cardiopulmonary Resuscitation- resuscitare cardiopulmonara - **RCP**
DHA Docosahexaenoic acid
ECG Electrocardiogram - Electrocardiograma
EF Ejection Fraction -fractie de ejectie - **FE**
EMS Emergency Medical Service - serviciu medical de urgenta - **SMU**
EPA Eicosaperntaenoic acid
HV His - Ventricle - interval His - ventricul
HCM Hypertrophic Cardiomyopathy - cardiomiopatie hipertrofica - **CMH**
HRV Heart Rate Variability - variabilitatea ritmului cardiac
ICD Implantable Cardioverter Defibrillator - cardioverter defibrilator implantabil
IHD Ischaemic Heart Disease - boala ischemica cardiaca

IVF Idiopathic Ventricular Fibrillation -fibrilatie ventriculara idiopatica - **FVI**
LBBB Left Bundle Branch Block-bloc de ramura stanga - **BRS**
LCSD Left Cardiac Sympathetic Denervation - Denervare simpatica stanga
LDL Low Density Lipoproteins - lipoproteine cu densitate joasa.
LV Left Ventricle - ventricul stang - **VS**
LVEF Left Ventricular Ejection Fraction - Fractia de ejectie a ventriculului stang - **FEVS**
LVH Left Ventricular Hypertrophy - Hipertrofie ventriculara stanga - **HVS**
LQTS Long QT Syndrome - Sindrom de QT lung.- **SQTL**
MI (post-MI) Myocardial Infarction - infarct miocardic - **IM**
MVP Mitral Valve Prolapse - Prolaps de valva mitrala - **PVM**
NPV Negative Predictive Value - valoare predictiva negativa
NYHA New York Heart Association
OR Odds Ratio
PCI Percutaneous Coronary Intervention - Interventie coronariana percutana.
PES Programmed Electrical Stimulation - SEP - stimulare electrica programata
PPV Positive Predictive Value - valoare predictiva pozitiva.
PTCA Percutaneous Transluminal Coronary
Angioplasty - Angioplastie coronariana transluminala percutana.
PVCs Premature Ventricular Contractions - extrasistole ventriculare - **ESV**
PUFA Poly-Unsaturated Fatty Acids - Acizi grasi polinesaturati.
QTc Rate Corrected QT Interval
 (according to Bazzett formula) - Intervalul **QT** corectat pentru frecventa (dupa formula lui Bazett)
RBBB Right Bundle Branch Block - bloc de ramura derapta - **BRD**
RF Radio Frequency - radiofrecventa
RR Relative Risk - risc relativ
RV Right Ventricle - **VD**
RVC Right Ventricular Cardiomyopathy - Cardiomiopatie a ventriculului drept - **CVD**
SAECG Signal Averaged Electrocardiogram - electrocardiograma cu semnal medianizat
SCD Sudden Cardiac Death - moarte subita cardiaca
SND Sinus Node Dysfunction - **DNS**
SDNN Standard Deviation of Normal
RR Intervals -Deviatia standard a intervalelor RR Normale.
sVA Sustained Ventricular Arrhythmias - Aritmii ventriculare sustinute.
TdP Torsades de Pointes - Torsada de varfuri - **TdV**
TWA T Wave Alternans - Alternanta undei T.
VF Ventricular Fibrillation - Fibrilatie ventriculara.
VTns Non-sustained Ventricular
 Tachycardia - Tahicardie ventriculara nesustinuta
VTs Sustained Ventricular Tachycardia - Tahicardie ventriculara sustinuta - **TV**.
WPW Wolff-Parkinson-White

Traducerea acestui document a fost asigurata de un colectiv al Clinicii de Medicina Interna si Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgenta „Sfantul Pantelimon”, condus de Profesor Dr. Marius Vintila si alcatuit din: Dr. Alexandru Nechita, Dr. Silviu Dumitrescu, Dr. Cristina Spanu, Dr. Anca Pavelescu, Dr. Carmen Mercurian, Dr. Liliana Protopopescu, Dr. Ovidiu Lapusanu, Dr. Vasilica Enache, Dr. Anna-Maria Predescu.

Actualizarea ghidurilor de moarte subita cardiaca ale Societatii Europene de Cardiologie

Silvia G. Priori, Etienne Aliot, Carina Blomstrom-Lundqvist, Leo Bossaert, Gunter Breithardt, Pedro Brugada, John A. Camm, Riccardo Cappato, Stuart M. Cobbe, Carlo DI Mario, Barry J. Maro, William J. McKenna, Anders K. Pedersen, Ursula Ravens, Peter J. Schwartz, Maria Trusz-Gluza, Panos Vardas, Hein J.J. Wellens, Douglas P. Zipes

Una dintre cele mai importante provocari pentru societatile stiintifice responsabile de dezvoltarea ghidurilor este de a asigura actualizarea regulata a recomandarilor cand date noi devin disponibile. Comitetul pentru ghiduri de practica al SEC a stabilit ca obiectiv actualizarea ghidurilor la fiecare 12-24 luni de la publicarea documentului initial {<http://www.escardio.org>}.

Ghidurile pentru preventia mortii subite cardiace (MSC) au fost publicate in editia din August 2001 a European Heart Journal si Rezumatul Executiv in editia din Ianuarie a Europace. In ultimile 12 luni, aparitia unor date importante a modificat stratificarea riscului si managementul pacientilor cu risc de a muri subit. Bazandu-se pe aceasta dovada membrii Grupului de lucru asupra MSC a SEC au decis revizuirea documentului original. Versiunea actualizata a intregului document va fii publicata pe website-ul SEC. In acest document vom vedea datele ce au condus la actualizarea a doua sectiuni: (1) preventia primara a MSC post infarct miocardic si insuficienta cardiaca, si (2) preventia primara a MSC in cardiomiopatia dilatativa (CMD).

Preventia primara a MSC post infarct miocardic si insuficienta cardiaca

Revizuirea sectiunii preventiei primare a MSC post infarct miocardic si insuficienta cardiaca a fost considerata oportuna plecand de la aparitia rezultatelor trialului Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II). Acest studiu a fost conceput pentru a investiga daca prezenta unui cardioverter defibrillator implantabil (ICD) ar fi eficienta in prevenirea mortalitatii generale la pacientii post infarct miocardic si fractie de ejectie (FE) scazuta (< 30%). Studiul a plecat de la prezumtia ca ICD-ul ar reduce moartalitatea generala cu 38% la 2 ani cu o putere de 95% si o valoare a probabilitatii de 0.05. A fost stabilita o ratie de randomizare de 3:2 pentru a primii fie defibrilator implantabil fie tratament medical conventional. Analiza obiectivului primar a fost realizata utilizand un proiect secvential triunghiular, similar celui adoptat in trialul MADIT.

Dupa includerea a 1232 pacienti, studiul MADIT II a fost oprit datorita reducerii semnificative (31%) a mortalitatii generale la pacienti desemnati a primi tratament cu ICD.

MADIT II aduce dovezi ca pacientii care intrunesc criteriile de admitere in studiu au o supravietuire mai buna daca primesc profilactic ICD. Beneficiul a fost reflectat intr-o scadere a mortalitatii de 12, 28 si 28 % la 1, 2 si respectiv 3 ani de

urmarire. De notat ca incidenta insuficientei cardiace a fost mai mare (19.9 %) la pacientii alocati la ICD decat la pacientii care au primit numai tratament conventional (14.9 %).

Rezultatele trialului MADIT II sugereaza ca tratamentul cu ICD poate fi indicat pentru preventia primara a mortalitatii generale la pacientii post infarct miocardic si cu o FE<30%.

Membrii Grupului de lucru au discutat cu atentie cum sa incorporeze rezultatele prezentului studiu in recomandarile de utilizare a ICD in preventia primara a MSC la pacientii post IM si disfunctie ventriculara stanga. Comitetul a fost de acord ca, inainte de a acorda o recomandare de Clasa I pentru ICD la pacientii post IM si cu FE<30% ar fi important sa se obtina rezultate concordante in cel putin inca un studiu adresat aceleiasi probleme. S-a emis parerea ca terminarea prematura a studiului datorata folosirii conceptului secvential triunghiular a putut conduce la o supraestimare a beneficiului pe termen lung a terapiei cu ICD. S-a reprosat, de asemenea, ca MADIT II nu a inclus si un brat cu tratament antiaritmie. Mai precis, amiodarona nu a fost investigata bazandu-se pe rezultatele negative obtinute in trialul anterior la pacientii cu insuficienta cardiaca congestiva. Oricum, trebuie recunoscut ca populatia de pacienti din studiile anterioare a fost diferita de cea din MADIT II, diferenta conturata de rata de 70% de pacienti in clasa NYHA I sau II din acest ultim trial. Mai multe informatii privind rolul amiodaronei sunt asteptate dintr-un trial in desfasurare, SCD-Heft, in care, oricum, criteriile de includere sunt substantial diferite de cele utilizate in MADIT II.

In plus, pentru ca inregistrarea Holter nu a fost practicata in MADIT II, pacientii intrunind criteriile MADIT (aparitia spontana a tahicardiei ventriculare nesustinite (TVNS) si tahicardia ventriculara (TV) inductibila/non supresiva din timpul stimulării electrice programate) nu au fost exclusi la inrolare - contributia acestui grup de pacienti la rezultatele studiului MADIT II raman asadar neclare.

Mai mult, analiza obiectivelor secundare ale studiului MADIT II sunt in curs de desfasurare: se astepta ca acestea vor aduce date asupra valorii parametrilor aditionali de stratificare a riscului la aceasta populatie de pacienti. Similar, investigatorii studiului MADIT II sunt asteptati sa prezinte date asupra ...prelungirii expectate a duratei de viata si a costului per, an de viata salvata la utilizarea ICD in populatia MADIT II.

In concluzie plecand de la aceste consideratii, o recomandare de Clasa IIa cu nivel de evidenta B a fost emisa (tabel 1).

Preventia primara a MSC in CMD

Membrii Grupului de lucru au revizuit sectiunea CMD dupa analiza rezultatelor trialului CAT {Cardiomyopathy Trial}. Acest trial a fost conceput pentru a investiga daca ICD ar fi eficient in prevenirea mortalitatii generale la pacientii cu CMD simptomatica cu debut recent (< 9 luni), cu afectare severa a functiei ventriculului stang (FE<30%), dar fara tahicardii ventriculare simptomatice documentate. Saizeci si cinci la suta din pacienti erau in clasa NYHA II si 35% in clasa NYHA III. Studiul s-a bazat pe prezumtia din literatura ca mortalitatea generala la 1 an ar trebui sa fie de 30%. S-a estimat ca inrolarea a 1348 pacienti ar trebui sa arate un beneficiu de supravietuire la 1 an de 6% pentru ICD cu o putere de 80% si

Tabel 1 *Prevenția primară post IM cu sau fara insuficienta cardiaca*

	Clasa I	Clasa IIa	Clasa IIb
Post IM	Beta blocant IECA Aspirina Normolipemiant	AGPN Amiodarona	
IM + Disfunctie VS	Beta blocante IECA Blocantii receptorilor de aldosteron	Amiodarona ICD {daca FE< 30}	
TVs tolerata hemodinamic		Amiodarona Beta blocant	ICD Ablatie Chirurgie
FE<40% + TVNS spontana + TVS inductibila la SEP	ICD		

IM - infarct miocardic, IECA - inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei; VS - ventricul stang; TVNS - tahicardie ventriculara nesustinuta; TVS - tahicardie ventriculara sustinuta; AGPN - acizi grasi polinesaturati; ICD - cardioverter defibrillator implantabil; FE - fractie de ejectie.

o valoare a probabilitatii de 0.05.

Dupa includerea primilor 100 din cei 1348 pacienti planificati pentru a fii inclusi, o analiza interimara a aratat ca mortalitatea generala a fost de 5.6%, ceea ce a fost cu mult mai putin decat cea asteptata de 30%; intrucat diferenta intre ICD si grupul de control a fost 2.6%, nesemnificativa statistic, trialul a fost terminat mai repede decat s-a planificat.

Studiul CAT aduce informatii solide cum ca pacientii intrunind criteriile de admitere in studiu nu au un prognostic foarte prost pe termen scurt aceasta concluzie, oricum, nu trebuie extinsa la pacientii cu CMD cu trasaturi clinice diferite. Aceste rezultate sugereaza ca ICD nu este indicat pentru prevenția primara a mortii subite la pacientii cu CMD cu debut recent, FE<30% si fara aritmii ventriculare documentate. Bazandu-se pe aceste date, noi recomandam acum folosirea DI in CMD cu Clasa de indicatie IIb si nivel de evidenta B si nu cu Clasa de indicatie IIa (tabel 2).

Concluzii

Actualizarea din 2002 a ghidurilor pentru prevenția MSC a SEC a inclus informatii obtinute din doua trialuri clinice efectuate la pacienti cu disfunctie ventriculara stanga: MADIT II incluzand pacienti cu IM in antecedente si FE<30%, si CAT incluzand pacienti cu CMD non ischemica si FE<30%. Rezultatele celor doua studii sunt clar divergente: in timp ce prezenta unei FE reduse la pacientii post IM este suficienta pentru a identifica indivizi cu risc inalt de MSC si, deci, suport de indicatie pentru ICD, la pacientii cu o FE

similara redusa de etiologie non ischemica (in absenta aritmiilor documentate), mortalitatea este scazuta si deci nu exista indicatie pentru ICD la acest grup de pacienti. Implicatia practica pentru clinicieni este, asadar, informatia ca un ICD trebuie luat in considerare la pacientii post IM cu profil clinic similar celor din trialul MADIT II, in timp ce rezultatele studiului MADIT II par neaplicabile pacientilor cu CMD non ischemica. In ultimul grup de pacienti folosirea ICD ar trebui limitata la acei pacienti cu factori de risc aditionali pentru MSC.

Referinte

Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001; 22: 1374-450.

Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Europace 2002; 4:3-18.

Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002; 346: 877-83.

Moss AJ, Hall WJ, Connors DS et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med 1996; 335: 1933-40

Bansch D, Antz M, Boczor S et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). Circulation 2002; 105: 1453-8.

Tabel 2 *Cardiomiopatia dilatativa*

	Clasa I	Clasa IIa	Clasa IIb
Prevenție primara	IEC Beta blocante	Blocanti ai receptorilor de aldosteron	Amiodarona
Prevenție secundara	DI IEC Beta blocante	Blocanti ai receptorilor de aldosteron	DI Amiodarona

IEC - inhibitorii enzimei de conversie; DI - defibrilator implantabil