



Raport al comitetului Societății Europene de Cardiologie privind moartea subită cardiacă

S. G. Priori, E. Aliot, C. Blomstrom-Lundqvist, L. Bossaert, G. Breithardt, P. Brugada, A. J. Camm, R. Cappato, S. M. Cobbe, P.J. Schwartz, M. Trusz-Gluza, P. Vardas, H. J. J. Wellens, D. P. Zipes

Membrii comitetului privind moartea subită cardiacă dedică această lucrare memoriei prietenului și colegului nostru, profesor Ronald W. F. Cambell. Ronnie și-a petrecut viața lucrând în domeniul morții subite cardiace, având o contribuție de mare ajutor. Propria viață a căzut victimă acestei boli, ilustrând natura sa neașteptată. În memoria lui Ronnie comitetul a lucrat susținut pentru a descrie extinderea cunoștințelor noastre în acest domeniu, sperând ca această mică contribuție să contrabalanseze moartea sa neașteptată.

Sumar

De ce un Comitet pentru studiul morții subite cardiace ?

Recomandările Societății Europene de Cardiologie pentru prevenirea morții subite cardiace

Moartea subită cardiacă: definiție și impactul asupra studiilor clinice

Moartea subită cardiacă în populația generală

Bazele genetice ale morții subite cardiace

Moartea subită cardiacă în infarctul miocardic și în insuficiența cardiacă

Prevenția morții subite cardiace post-infarct miocardic și în insuficiența cardiacă

Prevenția primară

Prevenția secundară

Aplicabilitatea în practica clinică curentă a datelor din studiile randomizate asupra ICD

Cardiomiopatia hipertrofică

Cardiomiopatia ventriculară drept

Cardiomiopatia dilatativă

Sindromul de QT lung

Sindromul Brugada

Tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică

Stenoza aortică

Prolapsul de valvă mitrală

Originea anormală a arterelor coronare

“Punțile” miocardice

Sindromul Wolff-Parkinson-White

Afectarea nodului sinusal și a conducerii atrioventriculare

Cordul athletic

Moartea subită cardiacă cu cord normal

Miocardita

Traumatismele toracice

Moartea subită cardiacă și torsada de vârfuri indusă medicamentos

Resuscitarea în afara spitalului

Recomandările de folosire a ICD, a amiodaronei și a beta-blocantelor pentru prevenirea morții subite cardiace

Bibliografie

Apendix 1: Lista acronimelor studiilor clinice cardiovasculare citate în document

Apendix 1: Lista abrevierilor folosite în document

De ce un Comitet pentru studiul morții subite cardiace ?

Acest document educațional cuprinzător despre moartea subită cardiacă (MSC) reprezintă o sinteză în extenso care a fost considerată necesară din două motive: în primul rând, studii importante au îmbogățit cunoștințele noastre despre istoricul natural, predicția și evaluarea riscului și despre prevenirea tahiaritmiilor și a morții subite la pacienții cu boală 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 sau este puțin probabil ca să fie realizate.

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_recommen-dations.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 expertii din diferite țări europene și pentru a include componenți ai următoarelor Grupuri de Lucru ale Societății Europene de Cardiologie ale căror 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.

Selecția 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 că previn MSC sunt identificate și prezentate.

A fost trecută în revistă literatura de specialitate prin căutarea în bazele de date (Ovid, Medline). Un mare număr de lucrări în limba Engleză au fost revăzute de membrii 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_recommen-dations.htm).

Tăria 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 a II-a = 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: beneficiul/eficiența este mai puțin concludentă.

Clasa a III-a = condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim că investigația/tratamentul nu au 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 amănunțite 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 și reprezintă poziția oficială a acesteia asupra acestui subiect. Acest ghid va fi revizuit la 2 ani după publicarea sa și va fi considerat ca actual până la revizuirea sa de către Comisia pentru Ghiduri sau până la retragerea sa din circulație.

Documentul este compus din două părți: prima include o sinteză a celor mai importante condiții clinice asociate cu MSC; a doua prezintă recomandările pentru stratificarea riscului și pentru prevenția MSC.

Comitetul pentru studiul morții subite cardiace a fost finanțat din bugetul fostei Comisii pentru inițiative științifice și clinice și al Comisiei pentru Ghiduri Practice și Conferințe de Politici al SEC fiind independent de orice instituții comerciale, sanitare sau guvernamentale.

Recomandările Societății Europene pentru prevenirea MSC

La sfârșitul fiecărui capitol din document sunt furnizate recomandări pentru stratificarea riscului și pentru prevenția MSC. Atunci când se studiază acest document este important să fie reaminitit faptul că recomandările nu sunt concepute pentru managementul detaliat al pacienților cu diverse afecțiuni, ci urmăresc doar să sublinieze valoarea diferitelor elemente de stratificare a riscului și să clasifice valoarea diferitelor intervenții pentru prevenirea MSC. În cadrul terapiei pacienților, aceste recomandări trebuie integrate în contextul clinic adecvat.

Comitetul dorește să reamintească cititorului că în tabele (la fel ca și în textul documentului) folosirea termenilor de prevenție “primară” și “secundară” este necovențională, folosindu-se referitor la pacienții cu/fără istoric de aritmii ventriculare susținute sau fibrilație ventriculară.

În Apendicele 1 și 2 sunt enumerate acronimele respectiv abrevierile folosite în document.

Moartea subită cardiacă: definiție și impactul asupra studiilor clinice

Termenul de moarte subită cardiacă este folosit de câteva secole și de-a lungul acestui timp diferiți autori au avut controverse asupra celei mai adecvate definiții. MSC se definește după cum urmează: “Moartea naturală datorată cauzelor cardiace, anunțată de pierderea bruscă a stării de conștiență în decurs de o oră de la debutul simptomatologiei acute; boala de cord pre-existentă poate fi cunoscută dar momentul și modul decesului sunt neașteptate.”^[1] Un subiect de perepetuă controversă a fost reprezentat de circumstanța în care o moarte neașteptată poate să fie numită “subită” și de felul în care natura cardiacă a cauzei morții poate să fie probată. Mai multe criterii au fost propuse pentru a lega MSC de un mod specific de deces.

Prezentarea clinică a MSC este frecvent folosită ca substitut al mecanismului specific de producere. Cu cât un mecanism specific este mai bine precizat cu atât se pot institui măsuri de prevenție mai eficiente. Deși este adevărat că în majoritatea cazurilor de deces instantaneu cauza este o tahiaritmie, de exemplu după infarctul miocardic acut, există și alte cauze de moarte subită precum ruptura de aortă, ruptura de anevrisme subarahnoidiene, ruptura și tamponada cardiacă, embolia pulmonară masivă și altele. Pe de altă parte un deces poate să fie de cauză aritmică dar fără a se produce subit – spre exemplu decesul unui pacient care a suferit un episod de tahicardie ventriculară susținută survenit în spital datorită colapsului hemodinamic și complicațiilor consecutive acestuia.

Conceptele fundamentale pe care se bazează definiția morții subite sunt natura non-traumatică a evenimentului, și faptul că decesul trebuie să fie neașteptat și instantaneu. Pentru a limita cauzele de moarte subită la afecțiunile cardiace a fost adăugat cuvântul “cardiacă”, formând termenul de “moarte subită cardiacă”. A fost propusă o subclasificare ulterioară care face distincția între cea “coronariană” și cea “non-coronariană”. Intervalul de timp folosit pentru descrierea evenimentului terminal a fost inițial de 24 de ore fiind ulterior redusă la o oră sau chiar la un eveniment instantaneu pledând pentru un mecanism aritmic. În consecință există o

inconsecvență pronunțată în definițiile utilizate în diferitele studii clinice. Problemele determinate de definirea modului de deces au constituit un subiect de îngrijorare pentru numeroși autori ^[2-4]. Un aspect foarte dificil îl reprezintă clasificarea deceselor survenite fără martori precum decedatul găsit în pat. Mulți autori au opinat eronat pentru clasificarea unor astfel de decese ca MSC deși este deseori imposibil să se determine ultimul moment din viață al pacientului sau durata simptomatologiei premergătoare decesului.

Acest document propune recomandări de prevenție a MSC bazate pe rezultatele studiilor clinice și de aceea vor fi afectate de limitările inevitabile impuse de compararea unor studii care au folosit definiții diferite ale morții subite. Mai mult decât atât, studiile recente nu au analizat efectele asupra “morții subite cardiace” folosind termenul alternativ de “moarte aritmică”; așa cum s-a precizat anterior, cei 2 termeni nu sunt identici deoarece un pacient poate să decedeze datorită aritmiilor chiar dacă evenimentul terminal nu este “subit” (instantaneu sau neașteptat). Invers, nu toate morțile subite sunt determinate de aritmii, specific de tahiaritmii ventriculare.

În analiza studiilor, am folosit atunci când a fost posibil, datele specifice obținute de sub-grupele care au avut MSC ca end-point. Când acestea nu au fost disponibile, au fost folosite datele despre decesele clasificate ca aritmice, iar atunci singurele date disponibile au fost cele referitoare la mortalitatea cardiacă generală s-a presupus că o proporție semnificativă din aceasta este reprezentată de decesele aritmice.

Moartea subită cardiacă în populația generală

Patologie

Deși există tendința de a considera toate morțile subite non-traumatice la indivizii senescenti și de vârstă medie ca fiind datorate afecțiunilor cardiace, studiile bazate pe autopsii efectuate la pacienți neselectați sugerează că 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 cauză a deceselor extra-spital a fost evaluată prin experiza 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 boală 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 bradiaritmii sunt creditate 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 vârstă, sex și prezența sau absența istoricului de boală cardiovasculară. La bărbații cu vârste cuprinse 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 în 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 subgrupelor populaționale și contribuția acestora la ansamblul problematicei MSC. Luând 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 boală 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 de 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 vârstă medie și cei senescenți. Întrucât boala cardiacă ischemică este deseori asimptomatică sau nu este identificată, în populația generală va exista o proporție necunoscută de indivizi cu boală 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 boală cardiacă ischemică nedagnosticată nu vor face obiectul măsurilor de prevenție adresate indivizilor cu boală simptomatică. Cu toate acestea, ei pot să fie identificați dacă se realizează screening-ul pentru factorii de risc ai bolii cardiace ischemice în manieră 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 cu cei pentru boala cardiacă ischemică, adică – vârsta 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 prognoșta specific producerea MSC distinct de producerea infarctului miocardic sau a altor manifestări ale bolii ischemice cardiace în subgrupurile fără boală 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 neobișnuit de mare în creșterea riscului de MSC [26,27]. Principalul mecanism prin care hipertensiunea predispune la MSC este prin intermediul hipertrofiei ventriculare stângi (HVS). Alți factori ce determină HVS sunt reprezentați de vârstă, obezitate, talie, intoleranța la glucoză [28] și factorii genetici. Prevalența crescută a hipertensiunii la populația neagră comparativ cu cea albă poate explica incidența crescută a MSC în cadrul primeia în pofida unei prevalențe mai mici a bolii cardiace ischemice la cea din urmă. Prezența semnelor electrocardiografice de HVS manifestată prin creșterea amplitudinii voltajului și anomalii ale repolarizării se asociază cu o mortalitate de 33% la bărbați și de 21% la femei [28]. Riscul de MSC în prezența modificărilor ECG de HVS a fost comparabil cu cel existent în cazul prezenței bolii ischemice cardiace sau a insuficienței cardiace. Studii recente au indicat că masa crescută a ventriculului stâng determinată prin ecocardiografie determină de asemenea o creștere a riscului de MSC. În studiul Framingham, după ajustarea pentru alți factori de risc, fracția de risc pentru MSC a fost 1.45 (95%, interval de confidență 1.10 – 1.92, P=0.008) pentru fiecare gram/m² de creștere a masei ventriculare stângi. Hipertrofia ventriculară stângă decelată ecografic sau electrocardiografic contribuie independent la riscul cardiovascular și prezența HVS determinate prin ambele metode induce un risc mai mare decât în cazul determinării acesteia doar printr-una din cele două.

Efectul reducerii tensiunii arteriale asupra incidenței MSC a fost dificil de estimat corect în urma studiilor clinice randomizate controlate deoarece acestea au fost de cele mai multe ori de mică amploare sau au fost realizate asupra unei populații cu risc insuficient de mare pentru MSC. Întrucât la bărbații vârstnici cu hipertensiune sistolică izolată se cunoaște riscul crescut de MSC [27], este important de subliniat faptul că o sinteză a rezultatelor studiilor în domeniul hipertensiunii sistolice izolate, a indicat o reducere cu 17% a mortalității generale și o reducere cu 25% a mortalității prin infarct miocardic, incluzând MSC [31]. O meta-analiză a studiilor controlat randomizate de reducere a tensiunii arteriale în special la indivizii de vârstă medie cu hipertensiune diastolică a descoperit o reducere cu 14% (95 C.I. 4 – 22%, P<0.01) a deceselor de cauză coronariană și a infarctului miocardic non-fatal.

În ultimele 4 decenii, s-a înregistrat un trend descendent în prevalența HVS, în corelație cu

controlarea mai bună a hipertensiunii. În pofida acestui fapt, hipertensivii tratați încă au un risc mai mare de MSC decât cei netratați, chiar și după corectarea valorilor tensionale obținute sub tratament.^[26]

Lipidele

Corelațiile epidemiologice dintre nivelul crescut al LDL-Colesterolului și riscul pentru toate manifestările bolii cardiace ischemice, inclusiv MSC sunt demonstrate cu precizie. Studiile clinice asupra hipolipemiantelor în prevenția primară a bolii cardiace ischemice nu au studiat specific MSC și nu au suficientă putere statistică pentru a putea indica o reducere semnificativă a acesteia. Dacă se presupune că reducerea riscului pentru MSC se produce în paralel cu cea pentru boala cardiacă ischemică și pentru infarctul miocardic non-fatal, atunci se poate estima o reducere a riscului relativ cu 30-40% în urma tratamentului cu statine^[33, 34].

Dieta

Multe studii epidemiologice au arătat asocierea dintre un consum crescut de grăsimi saturate și un consum scăzut de grăsimi polinesaturate cu riscul crescut de boală cardiacă ischemică și de aceea, indirect cu MSC^[35]. Nu există dovezi care să arate că un consum crescut de grăsimi crește specific riscul de MSC. În comparație, studiul US Physicians, realizat pe 20551 bărbați cu vârste între 40 și 84 de ani fără infarct miocardic în antecedente a arătat că cei care au consumat pește cel puțin o dată pe săptămână au avut un risc relativ pentru MSC de 0,48 (95% C.I. 0,24 – 0,96; P=0.004) față de cei care au consumat pește mai rar de o dată pe lună. Acest efect a fost independent de prezența celorlalți factori de risc și a contrastat cu absența reducerii riscului pentru infarctul miocardic sau pentru celelalte afecțiuni în afara MSC^[36]. De asemenea, aportul de acizi grași polinesaturați (n-3) din alimente marine s-a corelat cu reducerea riscului pentru MSC.

Activitatea fizică

Asocierea dintre activitatea fizică intensă și moartea subită cardiacă este unanim recunoscută dar mecanismele acesteia sunt neelucidate. Un studiu necroptic asupra morții subite la bărbați a comparat 25 de indivizi care au murit subit în condiții de efort fizic intens cu 116 indivizi de aceeași vârstă care au murit în repaus. Dovezi ale rupturii plăcii de aterom au fost evidențiate la 17 (68%) dintre cei 25 de bărbați care au murit în timpul efortului fizic, față de 27 (23%) dintre cei 116 (P<0.001). Majoritatea bărbaților care au decedat în timpul efortului fizic nu făceau exerciții fizice regulate^[37].

Întrucât riscul de MSC și infarct miocardic sunt temporar crescute în timpul reprizelor de activitate fizică intensă, o întrebare importantă din punctul de vedere al politicilor de sănătate publică este dacă participarea la activități fizice de intensitate moderată conferă, în ansamblu, protecție față de MSC. Un studiu populațional caz-control realizat în Washington, King County, a comparat activitatea fizică la 333 de victime ale opririi cardiace primare cu cea desfășurată în cadrul unui grup de control format din 503 indivizi din cadrul aceleiași comunități, echivalenți din punct de vedere al vârstei și sexului^[38]. Toți pacienții și toți indivizii din grupul de control nu aveau antecedente de boală cardiacă, comorbidități majore și nici afectarea declarată personal a stării de sănătate. După ajustarea în funcție de ceilalți factori de risc pentru boala cardiacă ischemică, la indivizii cu activitate fizică moderată (grădinărit, plimbare) sau intensă desfășurată peste 60 de minute pe săptămână, odds ratio pentru MSC a variat între 0,27 – 0,34 în comparație cu indivizii care nu desfășurau nici una din aceste activități. Un studiu din Auckland, Noua Zeelandă, a indicat după ajustarea în funcție de hipertensiune, fumat și consum de alcool, că 43% (95% C.I. 26 – 60) din accidentele coronariene pot fi atribuite lipsei de activitate fizică^[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]. Această asociere 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]. Asocierea dintre frecvența cardiacă crescută și MSC a fost observată atât la indivizii cu afecțiune cardiacă diagnosticată, 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 măsurată prin înregistrarea ECG standard în 12 derivații pentru mortalității totale și a celei cardiace^[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, asocierea 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 țigarete este un factor de risc independent pentru MSC ca și pentru infarctul miocardic^[20, 22, 23]. Această observație se aplica și pentru indivizii fără boală 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 țigarete, există o dezbateră 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 urmăriți 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 boală 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 boală 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 asociere între 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 MSC în special. În Rotterdam Study, realizat pe 5781 pacienți, riscul relativ pentru MSC la cei cu unde T anormale a fost de 4,4 (95% C.I. 2,6 – 7,4). În ansamblu, riscul cardiovascular asociat cu o axă a undei T anormală a fost mai mare decât pentru orice alt factor de risc^[52].

Luând în considerare riscul recunoscut de MSC în sindroamele de QT lung congenitale sau

dobândite, a existat un interes crescut pentru folosirea măsurătorilor intervalului QT și a dispersiei de QT în studiile populaționale. Interpretarea datelor este dificilă datorită posibilității de prelungire a intervalului QT de către boala cardiacă de bază sau datorită hipertrofiei ventriculare stângi. De asemenea, există probleme în măsurarea intervalului QT și mai ales a dispersiei^[53, 54], ce pot limita interpretarea acestuia. O problemă suplimentară de metodologie este aceea că formula Bazett de corectare în funcție de frecvența ce este folosită de obicei, nu înlătură variația determinată de frecvența, iar frecvența cardiacă în sine este un predictor de MSC, așa cum s-a arătat mai sus. Această limitare apare la frecvențe cardiace foarte rapide sau foarte lente.

Studii prospective din Olanda asupra indivizilor fără boli cardiace au demonstrat o asociere semnificativă între intervalul QT prelungit și riscul de MSC sau deces de cauză cardiovasculară de-a lungul unei perioade de 15 – 28 de ani de urmărire^[55]. Studiul Dutch Zutphen a demonstrat că bărbații cu un interval QT > 420 ms au avut un risc mai mare pentru decesul de cauză cardiovasculară decât bărbații cu interval QT mai scurt^[54]. Un studiu de urmărire pe 28 de ani a angajaților din administrația olandeză a arătat că un QTc > 440 ms a prognosticat semnificativ statistic decesul cardiovascular cu un risc relativ de 2,1^[54]. Ambele studii au concluzionat că QTc contribuie independent la riscul cardiovascular.

Studii comunitare ale dispersiei intervalului QT nu au demonstrat ca acest parametru să aibă valoare pentru predicția MSC. În studiul Rotterdam^[56], dispersia de QT în tertila cea mai înaltă s-a asociat cu un risc de două ori mai mare pentru decesul de cauză cardiacă (rata de hazard 2,5; 95% C. I., 1,6 – 4,0) dar riscul pentru MSC s-a situat la limita semnificației statistice (rata de hazard 1,9; 95% C. I., 1,0 – 3,7). O analiză caz control din studiul Helsinki Heart Study a arătat că dispersia de QT de referință a fost similară la pacienții cu MSC sau cu infarct miocardic față de cazurile de control. Analiza ultimului ECG înregistrat în medie cu 14 luni înainte de deces a arătat că riscul de MSC poate fi estimat prin măsurarea dispersiei de QT până la vârful undei T dar nu până la sfârșitul acesteia. Apariția modificărilor cu valoare predictivă aproape de evenimentul fatal, absente anterior, a indicat în acest studiu că mărirea dispersiei de QT a putut fi marker de producere a unei afecțiuni cardiace.

Bazele genetice ale morții subite cardiace

MSC poate să apară ca urmare a unei anomalii genetice moștenite ce afectează proteine-

cheie ale cordului. Afecțiuni precum sindromul de QT lung, sindromul Brugada, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă, cardiomiopatia ventriculară dreaptă, tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică sau cardiomiopatia dilatativă sunt cele mai cunoscute afecțiuni monogenice care predispun la MSC. Întrucât aceste afecțiuni vor fi descrise în detaliu în capitolele următoare ale acestui document, aici se vor evalua dovezile existente în prezent pentru existența unei predispoziții genetice pentru MSC, necorelată cu o afecțiune monogenică. Dovezile în sprijinul existenței unui factor de “susceptibilitate genetică” ce predispozează la MSC au apărut din studii epidemiologice pe scară largă ce au demonstrat asocierea familială pentru MSC. Două studii importante [22,58] ce au fost recent publicate vor modifica stratificarea riscului pentru MSC. Primul a fost realizat ca un studiu caz-control în care au fost înrolați peste 500 de supraviețuitori ai MSC și demonstrează că printre factorii de risc “convenționali”, istoricul familial este relevant (Odds Ratio 1,57) ca predictor independent de MSC. Al doilea studiu (Paris Prospective Study I) a inclus 7000 de subiecți urmăriți pentru 28 de ani și a înregistrat 118 MSC; studiul confirmă că istoricul familial este un predictor independent puternic pentru susceptibilitatea de MSC (Odds Ratio = 1,8 după ajustarea pentru factorii convenționali). Este de interes observația că în familiile unde istoricul familial de MSC a fost prezent concomitent atât pe linie maternă cât și pe linie paternă, riscul relativ de MSC a crescut la 9,4. De aceea, cele două studii duc la o despărțire majoră de viziunea convențională ce consideră markerii biochimici și clinici ca cei mai importanți predictorii pentru MSC. Evident, termenul de “asociere familială” sugerează dar nu demonstrează că această predispoziție este transmisă genetic. Este posibil ca factorii independenți de ADN să fie responsabili pentru predispoziția familială.

Mediul familial, incluzând “factori de dietă, psihologici și de dezvoltare” pot totuși să joace un rol în determinarea acestei susceptibilități agregate la membrii de familie. Este probabil ca dintre factorii genetici ceea ce se transmite genetic să nu fie o variantă “rară” de ADN, așa cum se întâmplă în bolile genetice, ci una sau mai multe polimorfisme (variante comune de ADN) care pot să fie prezente la o porțiune importantă din populație fără să determine un teren dezavantajat în sensul susceptibilității la MSC. Polimorfismele mono-nucleotidice (single nucleotide polymorphisms = SNPs) sunt variante ADN care pot sau nu să fie asociate cu o consecință funcțională: polimorfisme, precum cele identificate la receptorii beta-2 adrenergici, nu determină o boală specifică, dar afectează funcționalitatea proteinei, modificând funcția ei biologică. Întrucât milioane de

SNPs sunt prezente în ADN-ul fiecărui individ, este probabil că un factor de risc este rezultatul unei "combinații" specifice a polimorfismelor diferitelor gene care determină un teren dezavantajat. Cercetarea bazelor predispoziției genetice pentru MSC va fi mult mai complicată decât identificarea unei gene în cazul unei boli monogenice. Va necesita dezvoltarea echipamentelor tehnice necesare caracterizării miilor de polimorfisme ale fiecărui individ pentru a studia asocierea dintre diferitele combinații și MSC. Disponibilitatea tehnologiei speciale face ca acest tip de studiu să devină fezabil.

Pentru acest moment, este important să definim implicațiile practice ale cunoștințelor noastre curente asupra bazelor genetice ale MSC. Pare adecvată susținerea evaluării istoricului familial pentru supraviețuirii MSC. În prezența agregărilor familiale de stop cardiac, trebuie evaluată cu atenție existența unei anomalii monogenice (Sindrom Brugada, sindrom de QT lung, cardiomiopatia hipertrofică...), mai ales în cazul stopurilor cardiace la tineri. Din păcate, atunci când nu se poate stabili diagnosticul de boală transmisă genetic, se pot întreprinde puține pentru identificarea cauzelor predispoziției genetice pentru MSC. În aceste familii este recomandabilă informarea membrilor familiei că pot avea un teren vulnerabil pentru aritmiile cardiace și din această cauză trebuie să se realizeze riguros prevenția bolii ischemice cardiace.

Moartea subită de cauză cardiacă în infarctul miocardic și insuficiența cardiacă

Cauze și date clinice în moartea subită cardiacă în infarctul miocardic

La pacienții cu ocluzie acută trombotică a unui ram coronarian major, în absența unui infarct miocardic vechi, oprirea cardiacă se datorează cel mai frecvent fibrilației ventriculare, dar poate fi cauzată și de blocuri cardiace sau asistolă, în special în cazul implicării arterei coronare drepte. Deși evenimentul terminal determinant al morții subite cardiace după infarctul miocardic este de obicei o aritmie cardiacă, aceasta poate fi datorată unui nou episod ischemic, sau altui infarct în prezența unui miocard cicatricial sau combinației acestor factori. Contribuția relativă a fiecărui mecanism poate fi indirect estimată prin: studii anatomopatologice la victimele MSC, monitorizare Holter la pacienții care mor subit în timpul înregistrării și din datele epidemiologice ale pacienților incluși în studii clinice după un infarct miocardic acut.

Epidemiologie

În era pretrombotică mortalitatea așteptată în primii 2,5 ani după un infarct miocardic era ceva mai mare de 15%^[60], cu două treimi din decese de cauză aritmică, din care aproximativ 70% au avut loc în prezența unui martor. În cazul morților aritmice, simptome sugestive pentru ischemia miocardică au precedat episodul terminal în aproximativ 60% din cazuri. În consecință, la pacienții aflați în convalescență după un infarct miocardic, moartea aritmică poate apare în până la 10% din cazuri în următorii 2,5 ani și ischemia nou apărută poate fi o cauză importantă.

Datele din studii mai recente, desfășurate în era trombotică, au arătat că incidența morții cardiace și aritmice după infarct miocardic, a fost substanțial redusă până la 5 % și respectiv 2%, la 2,5 ani de urmărire^[61,62]. În plus TV și FV fără ischemie miocardică precedentă pot fi așteptate a se produce la 2,5 % și respectiv 0.5% din pacienți..

La pacienții postinfarct cu risc înalt (EMIAT, CAMIAT, TRACE, SWORD, și DIAMOND-MI), incidența cumulativă a morții aritmice la un an a fost de aproximativ 5% și de aproape 9 % la 2 ani, în timp ce incidența morții cardiace nonaritmice a fost de 4% și respectiv 7% în aceleași intervale de timp. Este interesant de remarcat că raportul între decesele aritmice și cele nonaritmice nu s-a modificat o dată cu introducerea trombolizei eficiente.

Date anatomopatologice

Frecvența leziunilor active coronariene observate cu ocazia autopsiei la victimele MSC a variat de la < 20% până la > 80%. Într-un studiu efectuat pe 90 inimi, infarctul miocardic acut a fost găsit la 21%, IM cicatriceal la 41% și nici un IM la 38% din speciemenele examinate^[63]. Leziunile coronariene active (ruptură de placă și/sau tromboza coronariană) au fost identificate la 57% din întregul grup de victime ale morții subite coronariene. Leziunile active coronariene au fost găsite în 89% din inimile celor cu IMA, 46% din cele cu IM cicatriceal, și 50% din cele fără infarct acut sau cicatriceal^[63]. Aceste date sugerează că ischemia miocardică este o cauză majoră de MSC la pacienții cu boală coronariană. Poate fi unica cauză în absența unui infarct miocardic vechi sau prezența sa poate declanșa FV. Studiile experimentale au sugerat o predispoziție crescută pentru FV dacă ischemia miocardică a fost indusă într-o zonă aflată la distanță de un infarct vechi^[64]. Cu toate acestea, într-o altă serie, tromboza coronariană vizibilă microscopic a fost raportată numai la 13,4% din 500 cazuri de MSC

datorată bolii coronariene, mai mult, un alt studiu a raportat prezența unui tromb coronarian acut la 49% din 206 cazuri de MSC suspectată a fi de origine ischemică^[6,65]. Diferențele mari ale incidenței leziunilor coronariene acute în seriile raportate rezultă probabil din variabilitatea selecției cazurilor, definiția MSC în raport cu intervalul de timp de la debutul simptomatologiei până la deces, protocolul de autopsie și tehnica histopatologică. De asemenea, rezultatele studiilor permit înțelegerea cauzelor MSC la pacienții cu boală coronariană. Tratamentul actual a putut reduce incidența leziunilor coronariene active, studiile anatomopatologice pretrombolitice raportând o incidență semnificativ mai mare a leziunilor active coronariene (81 la 95%)^[8,66].

Date Holter ECG

Înregistrările la declanșarea colapsului (episod terminal) sunt rare. Totuși interpretarea datelor ECG obținute în timpul procedurilor de resuscitare are valoare limitată. De exemplu, un episod de fibrilație ventriculară înregistrat în timpul resuscitării putea fi precepitat de o bradiaritmie. Similar, asistola la momentul opririi cardiace nu exclude posibilitatea ca aceasta să fie precedată de fibrilație ventriculară.

Dintr-un total de 157 pacienți din ambulator care au prezentat MSC în timpul unei înregistrări Holter la indicație clinică, 62,4% din decese s-au datorat fibrilației ventriculare, 16,5% unei bradiaritmii, 12,7% torsadei de vârfuri (TdV) și 8,3% tahicardiei ventriculare ca eveniment inițial^[67]. Modificările ischemice de ST-T precedând aritmia nu au fost frecvente. Modificările de ST-T au fost observate la 12,6% din cazuri. Acest procent mic poate să nu reprezinte adevărata frecvență a aritmiilor provocate de ischemia acută deoarece studiul a inclus numai pacienți care au fost monitorizați Holter pentru rațiuni clinice, probabil pentru evaluarea aritmiilor, și nu reprezintă populația generală postinfarct.

Incidența și importanța bradiaritmiilor ca mecanism al MSC este dificil de evaluat. Chiar și evaluarea memoriei cardioverter-defibrilatoarelor implantabile nu va ajuta, atâta timp cât aceste dispozitive vor stimula în mod normal perioadele de asistolă împiedicând dezvoltarea completă a bradiaritmiei. Bradicardia severă, asistola sau disociația electromecanică sunt în general responsabile pentru aproximativ 25% din MSC^[68]. La pacienții cu insuficiență cardiacă severă, care au fost programați pentru transplant cardiac acest procent poate merge până la 62%^[69]. Datele care sugerează bradiaritmia ca mecanism la un sfert din pacienții care suferă MSC au fost obținute în special de la mici grupe de pacienți la care se făcea o înregistrare ECG

pe termen lung la momentul decesului. Panidis și Morganroth^[70] au găsit bloc cardiac complet provocând oprirea cardiacă la 3 din 15 pacienți în timpul înregistrării ECG ambulatorii. Roelandt și col^[71] au găsit o incidență a bradiaritmiilor degenerând în asistolă în 2 din 10 cazuri de MSC în timpul înregistrării ambulatorii ECG, în timp ce Kempf și Josephson^[72] au găsit o bradiaritmie în 7 din 27 pacienți cu MSC în timpul Holter ECG. Deși prezența unui bloc de ramură bifascicular și trifascicular este înalt predictivă pentru MSC^[73] mecanismul decesului poate să nu fie bradicardia deoarece boala sistemului excitoconductor reflectă mai curând injuria miocardică extensivă, crescând în acest fel riscul de tahiaritmii. Din 2021 pacienți cu un pacemaker permanent implantat, 220 (11%) au murit după un interval mediu de stimulare de 50,5±7 luni. Totuși, dintre pacienții cu bloc bifascicular și trifascicular, 35% au murit subit în perioada de urmărire comparativ cu 18% la pacienții fără bloc de ramură. Pacienții cu bradicardie severă (MSC 28%), bloc atrioventricular sever (25%) sau fibrilație atrială cu răspuns ventricular lent (25%) înainte de implantarea pace-makerului au fost mai susceptibili de a suferi un episod de MSC decât pacienții cu antecedente sincopale (MSC 15%) sau sindrom de sinus bolnav (17%).

Cauze și date clinice pentru MSC din insuficiența cardiacă

Identificarea mecanismelor și a trăsăturilor MSC la pacienții cu insuficiență cardiacă este complicată de faptul că pacienții cu insuficiență cardiacă reprezintă un spectru larg populațional de pacienți postinfarct, pacienți cu CMD primară, și pacienți cu insuficiență cardiacă de alte cauze. Pentru a complica această problemă și mai mult, diversele studii au inclus proporții diferite de indivizi cu CMD idiopatică și CMD postinfarct. Date recente din trialul MERIT-HF^[74] au arătat o mortalitate în insuficiența cardiacă cu tratament standard (fără beta-blocante) de 11% pe an, care a fost redusă la 7% pe an la cei care au primit beta-blocante. În acest studiu, au fost incluși 50% pacienți cu un IM anterior, și MSC a reprezentat 60% din totalul deceselor. Deși pacienții cu insuficiență cardiacă pot suferi MSC atât de cauză cardiacă cât și non-cardiacă, majoritatea vor suferi un deces de cauză cardiacă.^[75] Uretsky și col.^[76] au raportat recent că în studiul ATLAS, pacienții cu insuficiență cardiacă prin CI au murit subit ca o consecință a reinfarctizării.

Într-o subanaliză a investigatorilor MERIT-HF, proporția pacienților care au murit subit a fost mai mare la grupul cu insuficiență cardiacă cronică

mai puțin severă (clasa NYHA mai mică) decât la cei cu forme mai avansate. Date similare au fost raportate și într-o metaanaliza mare^[77].

Stratificarea riscului

Stratificarea riscului după infarctul miocardic (IM) urmărește să identifice pacienții cu risc înalt de deces. Utilizarea beta-blocantelor, inhibitorilor HMG-CoA reductazei (statinele) pentru hipercolesterolemie și a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei pentru pacienții cu fracție de ejecție redusă și/sau insuficiența cardiacă clinică au arătat scăderea mortalității după IM. Această secțiune se va concentra în special asupra acelor pacienți la risc pentru moartea

aritmică sau MSC care impun instituirea tratamentului profilactic. Mai multe teste clinice simple, unele de rutină, pot ajuta în prezicerea evenimentelor aritmice ceea ce înseamnă MSC și aritmii ventriculare amenințătoare de viață.

Terapia modernă postinfarct a redus mortalitatea cardiacă și a modificat valoarea predictivă a majorității acestor factori de risc. Deci extrapolarea rezultatelor obținute în era pretrombolică la situația actuală nu mai este oportună. În consecință, acest document se va focaliza asupra studiilor realizate după introducerea trombolizei. În plus, scăderea mortalității reduce posibilitatea găsirii unor markeri cu o valoare predictivă ridicată.

DIAMOND-MI au arătat că datele demografice au o valoare predictivă semnificativă pentru evenimentele

Tabelul 1 Valoarea independentă predictivă a factorilor de risc pentru mortalitatea la 2 ani la supraviețuitorii la 45 zile după IM

Factori de risc	Toate cauzele de mortalitate		Mortalitatea aritmică	
	HR (95% CI)	Valoarea P	HR (95% CI)	Valoarea P
Vârsta (>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
Fumător (actual/fost)	1,25(0,96-1,62)	0,1	1,04(0,70-1,53)	0,9
IM în 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
Fibrilația atrială	0,90(0,66-1,23)	0,5	0,99(0,60-1,63)	0,99

*informații disponibile numai pentru 4 din 5 studii

FE<35% are o sensibilitate de 40%, o specificitate 78% și acuratețe

Variabile demografice

Deși utilizarea unor parametrii complecși a îmbunătățit identificarea pacienților la risc pentru MSC după IM, factorii demografici de bază sunt și ei predictorii puternici ai MSC sau ai evenimentelor aritmice după un IM, dar au fost în general neglijați. Aceasta se datorează în parte lipsei de informație actualizată deoarece majoritatea studiilor asupra acestor factori au fost realizate în era pretrombolică.

Datele cumulate de la pacienții placebo din studiile EMIAT, CAMIAT, SWORD, TRACE și

aritmice (inclusiv MSC) la pacienții postIM și cu FE ≤40% sau cu extrasistole ventriculare frecvente^[78] (Tabel 1). Reținem că istoricul de infarct miocardic sau angină pectorală se corelează cu un prognostic prost, care este probabil consecința prezenței bolii plurivasculară.

Fracția de ejecție a ventriculului stâng (FEVS)

FEVS scăzută rămâne cel mai important factor de risc singular pentru mortalitatea generală și MSC. Totuși atunci când FEVS este sever deprimată (<15-20%), modalitatea prevalentă de deces este non-

subită, iar când decesul este subit are ca substrat mai curând bradiaritmii și disociația electromecanică decât tahiaritmii ventriculare.

Meta-analiza datelor de la pacienții placebo din trialurile EMIAT, CAMIAT, SWORD, TRACE și DIAMOND –MI a evaluat riscul de deces la pacienții ce au supraviețuit cel puțin 45 zile unui IM^[78]. Valoarea prognostică a FE a fost ajustată pentru tratament și alți factori demografici asociați supraviețuirii. Meta-analiza a confirmat că FEVS a prezis semnificativ mortalitatea de orice cauză, aritmică și cardiacă la 2 ani. O creștere absolută cu 10% a FE a redus mortalitatea la 2 ani cu o rată de hazard de 0,61 (I.C. 95%:0,48-0,78, p <0,001) (Tabel 2)^[78]. Ratele de mortalitate aritmică pe persoană și pe an au fost 3,2%, 7,7% și 9,4% pentru FE de 31-40%, 21-30% și respectiv < 20%. (Tabel 3). Un alt studiu a arătat că mortalitatea supraviețuitorilor după un infarct miocardic cu FE<40% a fost de 20% pe o perioadă de urmărire de 3,5 ani și jumătate din decese au fost subite^[79]. Pentru predicția unei morți cardiace o FE <35% are o sensibilitate de 40%, 78% specificitate și 14% acuratețe predictivă pozitivă^[80].

FE este combinată uzual cu alți factori de risc. Deoarece este neclar ce combinație de variabile noninvazive conferă cea mai puternică valoare predictivă a riscului în era trombolitică, pare logică utilizarea unei combinații de variabile ce reflectă diferiți factori legați de MSC, de exemplu, substratul (FE), declanșatorul (extrasistolele ventriculare, tahicardia ventriculară nesuținută) sau modulatorul (disfuncția autonomă). Studiul ATRAMI^[81] a demonstrat că o asociere de valori scăzute ale markerilor autonomi și cu FE scăzută a identificat un grup de pacienți postinfarct cu riscul cel mai înalt de MSC și moarte cardiacă nonsubită (vezi mai jos).

Rezultatele unui studiu mai vechi din era pretrombolitică au fost recent confirmate, arătând că volumele ecocardiografice end-sistolic și respectiv end-diastolic erau predictori puternici ai mortalității postinfarct la 6 luni după IMA^[83]. Răspunsul la întrebarea dacă aceștia sunt superiori FE, așa cum s-a sugerat anterior, implică efectuarea unor studii ulterioare.

Tabelul 4 Sensibilitatea și specificitatea pentru predicția evenimentelor aritmice după IM

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

Studiul GISSI-2 a arătat că ESV frecvente sunt factori de risc independenți pentru MSC în primele 6 luni după IM în era trombolitică. După

Tabelul 2 FE și riscul de mortalitate după IM^[78]

Efectul pe mortalitate a fiecărei creșteri 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 aritmică	0,61 (0,48-0,78), p<0,001
Mortalitatea cardiacă	0,51 (0,39-0,66), p<0,001

Tabelul 3 Frecvența deceselor pentru fiecare tip de mortalitate la intervale variabile ale FE^[78]

FE	Nr. pacienți	Frecvența (%) per persoană-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%

Extrasistolele ventriculare

Valoarea prognostică a aritmiilor ventriculare în stratificarea riscului postinfarct, clar demonstrată în era pretrombolitică, a fost recent reevaluată de mai multe studii. Într-un studiu^[62], 680 pacienți dintre care 379 au primit tratament trombolitic precoce, au fost monitorizați Holter-ECG, fără a se afla sub influențe farmacologice între zilele 6 și 10 postinfarct și au fost urmăriți pentru 1 până la 8 ani. Numărul mediu de ESV a fost semnificativ mai mare la pacienții care au decedat de cauze cardiace, la cei care au decedat subit, și la cei cu evenimente aritmice în primul an de urmărire. Această descoperire nu a fost afectată de tromboliză, dar valoarea predictivă pozitivă a frecvenței ESV a fost mai mare la pacienții trombolizați. La o sensibilitate de 40%, valoarea predictivă pozitivă a ESV pentru mortalitatea cardiacă și evenimentele aritmice la grupul cu tromboliză a fost de 19,4% și respectiv 25,8%.

ajustarea pentru alți factori de risc, prezența ESV> 10/oră a rămas un predictor semnificativ independent al mortalității totale și al MSC la 6 luni postinfarct

(mortalitate totală: RR = 1,62; 95% I.C. = 1,16 – 2,26; MSC: RR=1,20; 95% I. C. = 0.80 – 1,79)^[84].

Pentru ESV>10/oră sensibilitatea și specificitatea au fost de 42 – 54% și respectiv 74 – 82% pentru predicția evenimentelor aritmice postinfarct (Tabelul 4). Specificitatea ESV poate fi îmbunătățită prin creșterea pragului pentru numărul de ESV/oră, dar cu prețul scăderii sensibilității.

Tahicardia ventriculară nesuștinută

În era pretrombolitică TV nesuștinută era un bun predictor al mortalității generale și aritmice postinfarct. În era trombolitică riscul asociat cu prezența TV nesuștinută a devenit incert. De exemplu trialul amplu GISSI-2 a raportat o prevalență a TV nesuștinute de doar 6 – 8% și prezența sa nu a fost predictivă pentru MSC la 6 luni postinfarct^[84]. Într-un alt studiu care a urmărit 325 pacienți pentru 30±22 luni s-a înregistrat de asemenea o prevalență scăzută (9%) a TV nesuștinute imediat după IMA. La analiza multivariată, spre deosebire de HRV, FE sau de statusul arterei responsabile de infarct, TV nesuștinută nu a fost un predictor independent^[61]. În prezent există relativ puține date privind valoarea prognostică a TV nesuștinute în contextul terapiei moderne postinfarct.

Cu toate acestea, combinația TV nesuștinute cu alte variabile incluzând FE scăzută și testarea electrofiziologică postinfarct a fost eficientă în identificarea pacienților postinfarct cu risc înalt pentru moartea aritmică care ulterior au beneficiat de implantarea profilactică a unui cardioverter-defibrilator implantabil, așa cum au demonstrat studiile MADIT și MUSTT. În trialul MADIT - Multicenter automatic defibrilator implantation trial - trialul multicentric cu defibrilator automat implantat -, terapia profilactică a salvat vieți la pacienții post IM cu risc înalt cu FE<35%, TV nesuștinută și tahicardie ventriculară inductibilă nesupresibilă cu antiaritmice la testarea electrofiziologică (Rata de Hazard pentru mortalitatea generală 0,46; I.C. 95%:0,26 la 0,82, p=0,009)^[88]. Trialul MUSTT a demonstrat că la pacienții cu boală coronariană și risc înalt, stratificați prin FE<40%, TVNS și tahicardie ventriculară inductibilă, riscul de oprire cardiacă sau deces aritmic a fost semnificativ scăzut (76%) atunci când pacienții au primit un defibrilator implantabil (Risc Relativ 0,24; 95% I.C. 0,13-0,45, p<0,001). Mortalitatea totală estimată 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).

Numărul de pacienți identificați prin combinația FE scăzută și TV nesuștinută a fost de 3,2% printre toți supraviețuitorii unui IM^[90]. Cu toate acestea, studiile MADIT și MUSTT reprezintă

singura dovadă certă ce demonstrează valoarea parametrilor de risc plecând de la impactul favorabil asupra supraviețuirii al unei intervenții la pacienți selecționați utilizând un asemenea parametru.

Potențialele tardive

Majoritatea studiilor utilizând SAECG după IM au fost realizate în era pretrombolitică. O meta-analiză a tuturor studiilor prospective disponibile asupra utilizării SAECG după IM, în era pretrombolitică a arătat că SAECG a prezis o creștere de 6 ori a evenimentelor aritmice independent de funcția ventriculară și o creștere de 8 ori a evenimentelor aritmice independent de rezultatele monitorizării Holter^[91]. Tromboliza reduce frecvența apariției anomaliilor SAECG cu 37%^[92] și, în această circumstanță, valoarea predictivă a potențialelor tardive a fost diminuată^[93].

Studii mai recente susțin conceptul că SAECG este un predictor independent al evenimentelor aritmice postinfarct^[86, 93, 94]. Într-o serie consecutivă de supraviețuitori postIM, dintre care 68 % au primit trombolitice, 301 au fost examinați SAECG^[86]. La o medie de urmărire de aproximativ 1 an, 13 pacienți (4,3%) au avut un eveniment aritmic (MSC sau TV susținută). SAECG la externare a avut o sensibilitate de 64% (I.C. 95%:36-92%), o specificitate de 81% (I.C. 95%: 96-100%) și o valoare predictivă negativă scăzută de 11% (I.C. 95%:3-19%) pentru predicția evenimentelor aritmice. Într-un alt studiu prospectiv cu 222 pacienți postinfarct din epoca trombolitică prezența potențialelor tardive la externare a fost predictivă pentru evenimentele aritmice (MSC, TV nesuștinută, sincopă) în primul an după IM cu o sensibilitate de 94% și o specificitate de 72%^[94].

Utilitatea SAECG^[95] este limitată de valoarea predictivă pozitivă scăzută; prin contrast, absența potențialelor tardive are o valoare predictivă negativă înaltă.

Markeri autonomi

Acești markeri oferă informații asupra echilibrului autonom. De obicei, riscul este crescut atunci când există semne de scădere a activității vagale a inimii.

Conceptul tradițional potrivit căruia o frecvență cardiacă ridicată crește riscul a fost validat de studiul GISSI-2^[96]. Din 1815 pacienți postinfarct, frecvența cardiacă la externare a fost un predictor independent al mortalității totale din care MSC reprezintă aproximativ 50%.

Doi markeri au fost evaluați în studiul prospectiv ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes

After Myocardial Infarction) ce a inclus 1284 pacienți. HRV și SBR (BRS) determinate în prima lună postinfarct sunt predictorii semnificativi ai mortalității^[81]. ATRAMI a demonstrat pe parcursul a 21 luni de urmărire că o HRV scăzută (SDNN<70ms) și SBR (<3ms mHg) conduce la creșterea semnificativă a riscului multivariat de mortalitate cardiacă de 3,2 și respectiv 2,8 ori. Combinația HRV scăzut și BR deprimat cresc suplimentar riscul; mortalitatea la 1 an a crescut de la 1% atunci când ambii markeri erau în limite normale, până la 15% atunci când ambii parametri erau deprimați. De importanța practică deosebită este asocierea unei FE <35% cu HRV scăzută și mai mult asocierea cu SBR scăzut cresc suplimentar riscul. Peste vârsta de 65 ani valoarea predictivă a SBR a scăzut mai mult comparativ cu HRV; pentru acest motiv, valoarea prognostică specifică a fost mai mare sub 65 ani pentru SBR și peste 65 ani pentru HRV.

ATRAMI a demonstrat că după IM, analiza markerilor autonomi are o semnificație prognostică independentă față de factorii predictorii clinici consacrați cum ar fi FE sau aritmii ventriculare. Combinația de valori scăzute ale markerilor autonomi și FE scăzută identifică un grup de pacienți postinfarct cu risc înalt pentru MSC și moartea nonsubită. Aceasta este susținută și de datele studiului EMIAT ce a inclus pacienți postIM cu FE 40% și HRV scăzut, considerați a avea risc înalt pentru MSC. La acești pacienți tratamentul cu amiodaronă a redus semnificativ mortalitatea cardiacă aritmică cu 66% comparativ cu placebo (4,4% vs 12,8%, P=0,005)^[97]. Deși amiodarona a redus mortalitatea generală cu 23,2%, aceasta nu a atins semnificație statistică (17,5 vs 22,8%, P=ns).

Turbulența frecvenței cardiace (adică variabilitatea în lungimea ciclurilor după o pauză postextrasistolică spontană) reprezintă o altă măsură a activității vagale și a fost aplicată la datele din studiile MPIP și EMIAT; retrospectiv el reprezintă un predictor independent puternic al mortalității totale^[98].

Totuși datele din studiul MPIP provin din era pretrombolitică, iar populația studiului EMIAT a cuprins pacienți preselecționați cu FE scăzută. Deci valoarea prognostică a turbulenței frecvenței cardiace în populația generală postinfarct va necesita reevaluare printr-un studiu prospectiv.

Informațiile preliminare subliniază importanța reducerii activității vagale la creșterea riscului de MSC și non-MS.

Variabilele repolarizării

Prelungirea intervalului QT este asociată cu risc crescut de MSC după IM^[99,100]. Totuși, valoarea prognostică a acestui factor vine din măsurători repetate, cu fezabilitate și validitate limitată, conducând la utilizarea dispersiei de QT un marker posibil a heterogenității repolarizării care a fost recent investigat. Valoarea clinică și prognostică a dispersiei de QT este limitată de reproductibilitatea slabă intra-și interobservator (eroare relativă de 25-42%) precum și de lipsa unor tehnici standardizate de măsurare. Până acum un singur studiu prospectiv a fost publicat, acesta a arătat că dispersia de QT are o valoare mică în stratificarea riscului^[101].

Alternanța undei T în microvoltaj, un fenomen prefibrilator, a prezis semnificativ prima utilizare adecvată a terapiei cu ICD pentru TV sau FV documentată într-o cohortă mixtă de pacienți cardiaci cu ICD^[102]. În ciuda interesului crescând, alternanța în microvoltaj a undei T a fost testată până acum numai într-o cohortă mică de pacienți postinfarct. Într-o cohortă prospectivă de 102 pacienți postinfarct analiza univariată a arătat că alternanța undei T în microvoltaj a prezis tahicardia ventriculară susținută sau fibrilația ventriculară după o perioadă de urmărire de 13±6 luni (sensibilitate 93%, valoare predictivă negativă 98% și valoare predictivă pozitivă 28%). Cea mai înaltă valoare predictivă pozitivă a fost atinsă atunci când alternanța în microvoltaj a undei T a fost combinată cu potențialele tardive^[103].

Testarea electrofiziologică

Testarea electrofiziologică, ce rămâne încă un instrument invaziv util în stratificarea riscului imediat după infarct, a pierdut progresiv teren în era trombolitică. Obiectivul studiului constă în inducerea TV monomorfe susținute, care depășea 5% în era pretrombolitică dar acum a scăzut considerabil. Aproape jumătate din toate trialurile raportate au descoperit că inductibilitatea TV susținute în timpul stimulării programate nu este utilă în predicția mortalității ulterioare sau a evenimentelor aritmice^[104]. Numeroși pacienți postinfarct cu MSC au teste electrofiziologice negative la externare, aceasta rezultând într-o valoare predictivă negativă scăzută^[105]. Mai mult, atunci când este luată în considerare singură, FE este superioară testării electrofiziologice în prezicerea evenimentelor aritmice după IMA^[106]. Deci stimularea electrică programată singură ca predictor al MSC în populația generală postinfarct, fără TV nu poate fi recomandată^[105].

Tabelul 5 Valoarea predictivă a ocluziei arterei coronare responsabile de infarct și FE pentru TV și MSC

	Sensibilitatea	Specificitatea	Val. predictivă pozitivă	Val. predictivă negativă
Obstrucția arterei responsabile de infarct	78%	61%	14%	97%
FE<40%	56%	83%	21%	96%

O strategie în doi timpi utilizând inițial FE<40% și aritmiile ventriculare la monitorizarea Holter (≥ 20 ESV/oră, ≥ 10 dublete ventriculare/zi sau TV cu lungimea ciclului ≤ 600 ms) și apoi testarea electrofiziologică au îmbunătățit semnificativ acuratețea predictivă pozitivă a procesului de stratificare a riscului, dar până la un nivel scăzut de 18,2%^[107]. În plus, dovezile din studiile MADIT și MUSTT au confirmat că stratificarea riscului în doi pași, utilizând FE redusă (<40%) și TV nesuținută drept criterii de selecție primară, urmând apoi testarea electrofiziologică, a fost utilă în selectarea unui subgrup de pacienți cu risc înalt care au beneficiat de implantarea profilactică a unui ICD pentru prevenția MSC, deși valoarea precisă a inductibilității TV este neclară.

Patența arterei coronare responsabile de infarct

Succesul reperfuziei arterei responsabile de infarct reduce incidența tahiaritmiilor ventriculare și a MSC, probabil prin creșterea stabilității electrice la periferia zonei infarctizate. Într-o analiză multivariată a 173 pacienți postinfarct, după examinarea rolului ocluziei unei artere responsabile de infarct, a FE $\leq 40\%$, potențialelor tardive, aritmiilor ventriculare și a variabilelor clinice, numai prezența sau absența unei artere responsabile de infarct patente a fost un predictor independent al evenimentelor aritmice (MSC, FV resuscitată, TV susținută) pe parcursul unei perioade de urmărire de 12 luni^[108]. Într-un studiu, ocluzia arterei responsabile de infarct, evaluată prin coronarografie a avut o sensibilitate de 78% și o specificitate de 58% în a prezice evenimente aritmice (MSC, TV susținută și sincopă inexplicabilă)^[94]. Un alt studiu cu 244 pacienți consecutivi postinfarct a arătat că ocluzia arterei responsabile de infarct are valori predictive similare pentru end-point-ul combinat TV și MSC, dar are o valoare predictivă scăzută și mai slabă decât FE (Tabel 5)^[109].

În prezent nu există nici o dovadă directă care să susțină utilizarea de rutină a angiografiei coronariene după infarct. Trialul TIMI-IIIb 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 reinfarctizărilor nonfatale 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 aceasta 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 nesuținută, în special la cei cu infarcte mari.

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

Utilizarea înțeleaptă 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	Referința
Variabile demografice	Clasa I	A	[78]
Fracție de ejecție a VS	Clasa I	A	[78-80]
Variabilitatea ritmului cardiac sau sensibilitatea baroreflexă	Clasa I	A	[81,96,97]
Volumul VS	Clasa I	A	[83]
Extrasistole ventriculare	Clasa IIa	A	[62,84]
Tahicardie ventriculară nesuținută	Clasa IIa	A	[61,88,89]
Frecvența cardiacă de repaus	Clasa IIa	A	[84]
Potențiale 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

Prevenirea MSC după infarctul miocardic și în insuficiența cardiacă.

Datorită mecanismelor complexe ce duc la MSC, în principal datorate tahiaritmiilor ventriculare, pot fi luate în considerare o varietate de ținte 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 susținută, 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 insuficiență 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 fără proprietăți electrofiziologice.

Câțiva 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 metanalize (modificat de HENNEKENS și colab.[117]) și în studiile placebo controlate asupra agenților trombolitici și antitrombotici (vezi paragraful de mai jos) prezentând efectul diferitelor medicamente non antiaritmice utilizate pentru prevenția primară.

Tabelul 6 Impactul agenților/intervențiilor fără proprietăți electrofiziologice cardiace directe în general sau pe MSC la pacienți post IM cu sau fara disfuncție de VS

Clasa de medicamente	Nr. de pacienți	Riscul relativ de deces (95% CI)	Riscul relativ de MSC (95% CI)	Referințe
IECA				[113]
În timpul IM	100 963	0.94 (0.8-0.98)		[117]
După IM	15 104	0.83 (0.71-0.97)	0.80 (0.70-0.92)	[118]
Blocanți ai receptorilor de aldosteron	1663	0.70 (0.60-0.82)	0.71 (0.54-0.95)	[119]
Agenți hipolipemianți				
Statine	30 817	0.71 (0.64-0.80)		[120]
Acizi grași n-3 polinesaturați	11 324	0.70 (0.56-0.86) ^{oo}	0.55 (0.40-0.74)	[121]
Nitrați				
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	
În timpul IM	58 600	0.82 (0.77-0.87)	na	[122]
Aspirina			na	
După 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]

*După stentare coronariană

**Reducere semnificativă a mortalității în terapia anticoagulantă orală intensă definită ca 2.8<INR<4.8

***Toate datele (dozaj mare și scăzut) în absența aspirinei

****PTCA vs. terapie trombolitică

^{oo}Mortalitate globală testată prin unul sau mai mulți parametri combinați în ceea ce privește “end point”-ul primar al studiilor

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], insuficiență cardiacă moderată^[136] și severă^[116]. Tratamentul 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 angiotensină II, dar și de aldosteron circulant. Nivelele crescute de aldosteron nu sunt inhibate de terapia cronică cu IECA. RALES^[119] a arătat că terapia cu spironolactonă 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. Explicația pentru ultimul efect

este neclară, dar poate consta în prevenirea hipokalemiei și scăderea fibrozei interstițiale determinate de aldosteron^[137].

Agenți 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 ca o parte a beneficiului la pacienții tratați este datorată puternicei asocieri între ocluzia coronariană acută și acest mod de deces.

Recent, suplimentarea cu acizi grași n-3 polinesaturați (850/882mg de acid eicosapentanoic – EPA și docosahexanoic acid – DHA ca esteri de etil în raport EPA/DHA=1/2) a fost eficientă în ameliorarea evoluției clinice a pacienților cu boală coronariană, dar nu și suplimentarea cu vitamina E (300mg).

Nitrați

Câteva studii au arătat că eficacitatea antiischemică a nitraților nu se traduce printr-o reducere a mortalității și morbidității la pacienți cu IM acut. Într-adevăr datele colectate în era pretrombolitică au sugerat un beneficiu potențial al acestor medicamente atunci când sunt administrate intravenos în faza precoce a IMA, cu o reducere de până la 35% a mortalității generale^[142]. Date mai recente, adunate, din era trombolitică au arătat că nitrații influențează minim supraviețuirea în prima lună după IMA^[134], cu 3 până la 4 decese pentru fiecare 1000 pacienți tratați^[133]. De aceea, nitrații nu sunt propuși pentru administrarea de rutină la pacienți post IMA, deși aceste medicamente sunt indicate pentru calmarea durerii anginoase și ca vasodilatator la pacienți cu IM asociat cu IVS.

Terapia cu magneziu.

Eficacitatea administrării suplimentare intravenoase a magneziului este controversată. Meta-analizele trialurilor controlate, au arătat o scădere cu 45% a riscului de mortalitate globală asociată cu administrarea precoce a magneziului^[143, 144]. În cele mai multe asemenea studii, reducerea mortalității pare să fie mediată de scăderea dezvoltării IC congestive. Studii mai recente au eșuat în a confirma un beneficiu de la magneziu. Datele contradictorii dintre primele studii și cele mai recente par să fie asociate cu profilul

de risc scăzut al pacienților selectați^[133] și întârzierea tratamentului (mediană de 12h) de la debutul simptomelor^[145, 146], în mai multe studii recente.

Terapia trombolitică și antitrombotică.

În timpul ultimelor decade, a devenit indiscutabil că tratamentul trombolitic în stadiul acut al IM reduce riscul ulterior de deces cu 18 până la 50%^[122, 123, 147 – 150]. Cea mai importantă limitare a terapiei trombolitice este reprezentată de ineligibilitatea acestui tratament pentru aproape jumătate până la două treimi din pacienții cu IMA, în principal datorită contraindicațiilor, prezentării tardive sau modificărilor ECG nondiagnostice^[123, 147].

O proporție variabilă a beneficiului trombolizei este secundară unei reduceri a MSC, deși date specifice în această privință nu sunt prezentate în diferitele trialuri. Beneficiul terapiei trombolitice crește până la 25% când este administrată aspirina orală^[123], de asemenea, în faza precoce, în timp ce utilizarea adițională a heparinei nu pare să fie eficientă^[151–153]. După compararea directă a agenților trombolitici disponibili în trialuri mari, nu au fost dovedite avantaje majore distincte pentru vreunul dintre aceștia^[147, 152 – 154].

Tratamentul cronic cu aspirină este asociat cu o scădere cu 25% a mortalității globale la pacienții post IM. Deși aceste rezultate sunt susținute de datele acumulate de la mai multe trialuri^[155] și nu dintr-unul singur, utilizarea de rutină a aspirinei după IMA este justificată de impactul său suplimentar în prevenirea reinfarctizării non fatale și AVC^[156]. Cu toate că ticlopidina nu a crescut supraviețuirea la pacienți cu boală ischemică cardiacă, tratamentul cu acest medicament pare justificat ori de câte ori aspirina nu poate fi administrată, deoarece scade incidența AVC-urilor^[157]. Anticoagularea cronică pare să fie mai puțin eficientă decât terapia antitrombotică în prevenirea decesului, dar nu și în prevenirea evenimentelor cardiovasculare viitoare^[158 – 160].

Revascularizarea coronariană

Revascularizarea poate fi benefică în scăderea MSC prin două mecanisme principale : prevenirea ischemiei acute și modificarea substratului miocardic declanșator de aritmii ventriculare. Revascularizarea poate fi efectuată fie prin intervenții coronariene percutane (PCI), fie prin by-pass coronarian (CABG). În acest capitol, revascularizarea va include ambele modalități de tratament cu selecția bazată pe pacient sau pe factori ce țin de leziune care nu vor fi discutați aici.

Angina cronică stabilă.

Singura dovadă certă că revascularizarea reduce riscul de deces în angina cronică stabilă derivă

din trialuri cu tratament medical vs chirurgical realizate cu mai mult de 20 de ani în urmă^[161]. Aceste studii nu au privit MSC ca un aspect distinct de mortalitate generală, dar întrucât majoritatea deceselor tardive la pacienți la care s-a făcut terapie de revascularizare sunt cardiace este justificat a se presupune că CABG reduce riscul de moarte de origine cardiacă subită/nonsubită.

Angina instabilă.

Studii recente au arătat că tratamentul agresiv al acestor pacienți prin arteriografie coronariană precoce și revascularizare poate scădea suplimentar riscul pentru un "end-point" combinat reprezentat de decesul precoce, infarctul miocardic sau ischemia recurentă^[162]. Într-un singur studiu a existat o scădere semnificativă a mortalității la 1 an în grupul tratat invaziv^[163], dar MSC nu a fost raportată în mod special. Aceasta ar fi fost de așteptat să se traducă printr-o reducere a prevalenței substratului MSC tardive asociată cu disfuncție ventriculară stângă post IM. Oricum, interpretarea acestor studii este complicată de faptul că în grupurile tratate conservator și invaziv, criteriile de diagnostic pentru IM au fost diferite, putând înclina informațiile asupra infarctului miocardic în favoarea strategiei invazive.

Infarctul miocardic acut.

Fibrilația ventriculară primară în IMA apare, de obicei, ca un eveniment precoce, tipic în timpul primelor 2h de la debutul simptomelor. Dacă pacientul nu se prezintă la spital foarte rapid, rolul terapiei de reperfuzie în prevenirea FiV primare fie prin medicamente fibrinolitice, fie prin revascularizare mecanică, este limitat. Oricum, terapia de reperfuzie are un rol clar în scăderea mortalității intraspitalicești în timpul IM, prin reducerea atât a morții aritmice datorate FiV primare, cât și a deceselor de cauze "mecanice" precum șocul cardiogen, FiV secundară sau ruptura cardiacă. Mai mult decât atât, realizarea cu succes a patenței vasculare și fluxului TIMI 3 determină menținerea funcției ventriculului stâng, reducerea dilatării ventriculare^[164, 165] și a substratului pentru tahiaritmii ventriculare tardive și MSC. Recenta clasificare a IMA propusă de comitetul asociat ESC/ACC^[166] a considerat că prezența unei creșteri a CK-MB de 2 ori mai mare după PCI este un criteriu suficient pentru diagnosticul de IMA. S-a arătat că aceste microinfarcte sunt asociate cu o proporție crescută de evenimente adverse în perioada de urmărire, inclusiv mortalitate crescută. Unul din mecanismele de bază pentru MSC a fost propus ca fiind reprezentat de TV-urile inițiate în ariile de necroză parcellară după embolizări difuze în timpul PCI. Utilizarea inhibitorilor de GP IIB-IIIa scade incidența

evenimentelor adverse post procedurale la 30 de zile și în particular, reduce incidența IMA non Q. Acest efect poate explica beneficiul prelungit al acestor medicamente în urmărirea pe termen lung, observat foarte bine până la 3 ani după PTCA și până la 1 an după implantarea de stent^[124, 167], cu scăderea semnificativă a morții cardiace în general, dar antrenând probabil și o scădere a incidenței MSC. A rămas să fie confirmat beneficiul altor metode de a preveni embolizarea distală (embolectomia sau sistemele de aspirare, filtre) atunci când inhibitorii de GP IIB-IIIa par ineficienți din cauza trombusului prea mare care încarcă placa degenerată, cum ar fi leziunile din graft-urile venoase.

Cu toate că trialurile randomizate discutate mai sus sugerează un avantaj potențial al PCI primare, există o dezbatere în desfășurare dacă aceste beneficii pot fi transferate la întreaga populație spitalizată^[168]. Două îmbunătățiri tehnice recente au potențial pentru ameliorarea tardivă a evoluției clinice. Utilizarea stent-urilor a crescut succesul în leziunile complexe, a scăzut ocluzia precoce^[169] și restenoza tardivă, dar nu a scăzut mortalitatea tardivă^[171]. Invers, inhibitorii GP IIB-IIIa ameliorează perfuzia miocardică și fluxul TIMI 3 și scad afectarea VS după PCI în IMA^[172 - 174]. Efectele lor pe mortalitatea precoce și tardivă în această indicație n-au fost încă bine studiate în trialuri de mărime adecvată. Nici un studiu nu a analizat separat MSC după PTCA primară pentru IMA, dar la fel cum PCI determină o scădere mare a decesului față de tromboliza după IMA, de asemenea este probabil ca MSC, componenta principală a mortalității tardive, să fie afectată.

Supraviețuitori ai morții subite cardiace.

Boala arterială coronariană aterosclerotică severă este o descoperire patologică frecventă la supraviețuitorii unei MSC și ischemia miocardică acută este adesea un factor declanșator. La pacienți cu TV polimorfă inductibilă, FiV sau cu un substrat anatomic cunoscut pentru aritmii, cum ar fi anevrismele ventriculare, revascularizarea cu succes poate fi insuficientă pentru a preveni episoadele recurente de oprire cardiacă. Numai 50% din aritmiile ventriculare inductibile vor fi suprimate după simpla revascularizare coronariană și, de asemenea, rămâne un risc mare la pacienții cu teste electrofiziologice postoperatorii negative^[175]. Dovezi înregistrate la supraviețuitorii unei morți cardiace cu defibrilator implantabil arată că șocuri adecvate sunt frecvente chiar în absența aritmiei susținute inductibile după revascularizare miocardică^[176].

Agenți inotropi pozitivi.

Câțiva agenți inotropi pozitivi au fost investigați la pacienți cu IC congestivă. Studii controlate care au testat eficacitatea acestor agenți au arătat rezultate dezamăgitoare, aceleași studii raportând o creștere clară a mortalității totale printre pacienții la care s-au administrat medicamente cum ar fi xamoterol și milrinonă^[177]. Mecanismul decesului asociat cu administrarea de agenți inotropi pozitivi nu pare să fie în legătură cu agravarea insuficienței cardiace ci cu o creștere a MSC. Digoxinul pare să aibă un rol neutru asupra evoluției clinice globale la pacienți cu IC congestivă. Studiul Digitalis Investigator Group (DIG)^[178] a raportat un efect neutru asupra mortalității totale și o scădere semnificativă în nevoia de spitalizare pentru agravarea IC. De notat că în acest studiu o creștere semnificativă, cu 14%, a morții cardiace nu s-a datorat unei IC progresive, deși numărul de MSC nu a fost raportat.

Medicamente cu proprietăți electrofiziologice.

În ultimii ani au fost furnizate dovezi solide că oprirea unei aritmii ventriculare nesuținute spontane cu medicamente antiaritmice^[179] nu se traduce în scăderea riscului în cazurile obișnuite^[180]. În unele circumstanțe, de exemplu după IM, administrarea medicamentelor antiaritmice, cum ar fi blocante ale canalelor de sodiu, poate fi nocivă în mod special.

Tabelul 7 rezumă efectele medicamentelor antiaritmice cu proprietăți electrofiziologice asupra evoluției clinice.

Blocante ale canalelor de sodiu.

Administrarea intravenoasă de xilina în timpul IMA nu s-a dovedit a fi eficientă în prevenirea aritmiilor fatale ulterioare și, într-adevăr, utilizarea sa a determinat unele temeri asupra unei posibile acțiuni periculoase a medicamentului atunci când a fost comparat cu placebo^[181]. Administrarea profilactică a blocantelor canalelor de sodiu este asociată cu o creștere a riscului de mortalitate globală, bazată numai pe efectul proaritmice al acestei terapii. Deși cele mai solide date se referă la medicamente ca encainida, flecainida^[180] și moricizina^[191], acest pericol nu pare să fie delimitat pentru un singur agent sau subclasă de agenți (tabelul 7)^[182]. Cel mai mare risc în acțiunea blocantelor canalelor de sodiu se

observă în timpul primei luni de tratament activ^[180, 191, 192], după acest timp, poate fi prezent un exces de mortalitate rezidual.

În concluzie, blocantele canalelor de sodiu nu furnizează nici un beneficiu și sunt probabil un potențial pericol în tratamentul profilactic la pacienți după IMA, cu aritmii ventriculare documentate.

Beta-blocante

Datele adunate în ultimii 20 de ani demonstrează, cu convingere, că tratamentul cu beta-blocante este asociat cu o ameliorare a evoluției clinice la mai multe grupuri de pacienți^[60, 183, 193, 194]. Eficacitatea acestui tratament la pacienți post-IM este corelată cu o scădere a mortalității totale asociată cu medicamentele și necorelată cu timpul când a fost inițiată terapia după evenimentul acut^[183]. O analiză recentă a 31 trialuri cu beta-blocante^[195, 196] a arătat că doar 13 trialuri au raportat date despre scăderea MSC, arătând o scădere de la 51% la 43% la pacienții tratați cu beta-blocante (n=7219) față de grupul netratat (n=6956).

Recent, trialul CAPRICORN la pacienți cu disfuncție ventriculară stângă (FE< 40%) după infarct miocardic a demonstrat un efect benefic al carvedilolului pe mortalitatea totală și o tendință de scădere a MSC^[184].

Pacienții cu istoric de IC congestivă^[74, 186, 193, 197 - 200] sau funcție VS scăzută^[201] tind să arate cel mai mare beneficiu în scăderea mortalității. Deși selectivitatea nu pare să fie un determinant critic al beneficiului, selecția medicamentului trebuia să ia în considerare că cele mai multe date provin din studii care investighează mai mulți agenți lipofili^[183]. O contribuție importantă pentru ameliorarea evoluției cu aceste medicamente este legată de o scădere substanțială (între 40-55%) în rata MSC (vezi tabelul 7)^[202]. De asemenea, betablocantele reduc riscul de reinfarctizare. Introducerea recentă a unor noi categorii de medicamente, ca tromboliticele, IECA, blocanți ai receptorilor de aldosteron ca și revascularizarea concomitentă sau aspirina nu pare să limiteze beneficiul independent asupra evoluției clinice dat de betablocante, așa cum este sugerat de evidența scăderilor de risc rezidual între 30-50%^[203].

În concluzie, betablocantele trebuie privite ca obligatorii în tratamentul profilactic al pacienților cu IMA, în faza post IM și la pacienți cu IC congestivă. Sunt necesare eforturi suplimentare pentru a crește rata de administrare a betablocantelor (în prezent de 35%) la pacienți post IMA^[203-205].

Tabelul 7 Impactul agenților cu proprietăți electrofiziologice asupra decesului la pacienți post IM cu sau fără disfuncție de VS

Clasa de medicamente	Nr. de pacienți	Riscul relativ de deces (95% CI)	Valoarea P	Referințe
Blocante ale canalelor de sodiu				
În timpul IM				
Lidocaina	9155§	1.38 (0.98-1.95)	<0.05	[181]
După 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 și encainida	1455^	3.6 (1.7-8.5)	0.0006	[180]
Betablocante**				
În timpul IM				
	28 970§	0.87 (0.77-0.98)	0.02	[183]
După IM				
Carvedilol***	1959	0.77 (0.60-0.98)	0.03	[184]
În ICC				
Carvedilol	1094	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	
Blocante ale canalelor de potasiu				
d-sotalol	3121	1.65 (1.15-2.36)	<0.006	[188]
		1.77 (1.15-2.74)	0.008	
Dofetilid în ICC	1518	0.95 (0.81-1.11)	>0.05	[189]
Dofetilid post IM		reducere nesemnificativa		[190]
Blocante ale canalelor de calciu	20 342§	1.04 (0.95-1.14)	<0.41	[182]

*Datele furnizate cuprind CAST și alte studii mici

^Date despre MSC din CAST

**Comentarii asupra efectelor betablocantelor în MSC – studiați textul

***Post IM cu FE<40%

§Date rezultate din metaanalize

Amiodarona

Amiodarona are multiple acțiuni, incluzând blocarea canalelor de potasiu și sodiu, efecte antiadrenergice, vasodilatație coronariană și efecte pe metabolismul hormonilor tiroidieni. Are un profil de siguranță favorabil, în măsura în care sunt avute în vedere efectele sale pe substratul electrofiziologic și funcția de pompă^[206]. Amiodarona a fost investigată extensiv pentru tratamentul profilactic al pacienților cu risc, inclusiv la cei cu funcție ventriculară afectată. Deși studiile inițiale au sugerat o evoluție clinică pozitivă asociată tratamentului cu amiodaronă, trialuri randomizate, mai recente, au arătat că amiodarona are efecte minime sau nule pe mortalitatea totală^[187]. Acest efect neutru pare să nu depindă de selecția pacienților, rezultate similare fiind găsite la pacienții după IMA^[207-211] și la cei cu IC congestivă. Totuși,

amiodarona furnizează protecție substanțială (30%) împotriva MSC, dar din motive rămase necunoscute, acest beneficiu este contrabalansat de o creștere a deceselor non-subite legate de medicament. Frecvența mare a întreruperii tratamentului, de până la 41% (în trialurile ‘oarbe’, dar nu și în trialul ‘open-label’ GESICA), poate subestima beneficiul medicamentului. Analize retrospective au sugerat că în prevenirea primară a morții după IM cel mai mare (dacă nu întregul) beneficiu al amiodaronei a derivat din combinarea cu un beta-blocant^[208, 216].

În concluzie, având în vedere efectul său neutru pe mortalitatea totală, amiodarona poate fi administrată în siguranță la pacienții cu aritmii ventriculare nesuținute simptomatice sau cu fibrilație atrială, chiar și în prezența ICC. Eficacitatea sa pe evoluția clinică la subșetul de pacienți post-IM este

subiectul unor trialuri prospective în desfășurare. Totuși, nu este indicată de la început pentru ameliorarea prognosticului.

Blocanții canalelor de potasiu

Blocanții canalelor de potasiu au fost investigați extensiv și dovezile sugerează că au efect neutru asupra mortalității generale în cazul dofetilidului^[189, 190] și chiar nocive în cazul d – sotalolului^[188]. Un avantaj mic, surprinzător pe mortalitate a fost demonstrat după IM cu d,l-sotalol, un antiaritmie care combină acțiunea beta-blocantă cu cea blocantă a canalelor de potasiu, atunci când este comparat cu clasa I de agenți antiaritmici. Totuși, datele comparative adunate de la pacienți cu TV susținute au arătat că d,l-sotalolul este mai eficient (sau mai puțin nociv?) decât blocanții canalelor de sodiu în prevenirea MSC^[217]. Pe baza acestei informații utilizarea d,l-sotalolului, este o alternativă rezonabilă la amiodaronă ori de câte ori amiodarona este contraindicată sau netolerată. Totuși, trebuie luat în considerare potențialul său proaritmie de a produce tahicardia TdP (torsada vârfulor)^[218].

Blocanții canalelor de calciu.

Datele adunate din studii controlate au arătat că, în general, tratamentul cu blocanți de calciu la pacienți după IM poate fi asociat cu o ușoară creștere în mortalitatea generală. În ciuda dovezilor experimentale ale unui efect antiischemic al blocanților de calciu, lipsesc date convingătoare despre beneficiul acestor agenți în tratamentul IMA.

Tratamentul bolii arteriale coronariene cu

blocanți de calciu care scad frecvența cardiacă par să reducă riscul de IM ulterior, dar fără efecte asupra mortalității globale^[219-222]. Invers, agenții care cresc frecvența cardiacă administrați la populații similare de pacienți au arătat o tendință către scăderea mortalității globale^[182]. Nu au fost adunate date despre eficacitatea acestor agenți la pacienții cu IC congestivă. În concluzie, tratamentul cu blocanți ai canalelor de calciu nu este recomandat ca tratament profilactic la pacienții cu risc de aritmii ventriculare amenințătoare de viață.

Defibrilatorul implantabil (ICD)

ICD a fost proiectat inițial pentru a preveni MSC la pacienți cu aritmii ventriculare susținute amenințătoare de viață^[223-226]. S-a demonstrat repede că ICD-urile sunt eficiente în conversia TV susținute și a FIV^[227-230]. Totuși, valoarea clinică completă a acestor dispozitive nu a fost demonstrată până când au fost făcute studii clinice care au utilizat mortalitatea totală ca “end-point” primar. Asemenea trialuri sunt esențiale, deoarece condițiile subiacente care prin ele însele poartă un prognostic amenințător, cum ar fi IC congestivă severă sau ischemia acută, pot fi documentate la 30-50% din toți pacienții care decedază printr-o moarte aritmice^[60].

Tablelul 8 rezumă datele din trei trialuri prospective randomizate (MADIT^[231], CABG-Patch^[232] și MUSTT^[89]) care au investigat impactul ICD-urilor în prevenția primară a MSC.

Tablelul 8 Impactul ICD asupra altor terapii incluzând ICD ca prevenție primară a MSC

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

AA=antiaritmie, CABG=By-pass coronarian, IC=interval de siguranță, EF=fracție de eiecție, EF= electrofiziologic, DI=defibrilator implantabil, SEP=stimulare electrică programată, TVNS=tahicardie ventriculară nesuținută, TVS=tahicardie ventriculară susținută

În toate studiile au fost înrolați numai pacienți cu boală coronariană, predominant pe baza unui IM în antecedente, până la 60% dintre ei suferind de IC.

Primul trial controlat de prevenție primară, MADIT, a selectat pacienți cu FE<36% și TVNS asimptomatice. Dacă TVS a fost inductibilă și nu a

fost oprită de administrarea intravenoasă de procainamidă în timpul SEP, pacienții au fost randomizați cu DI sau terapie medicală optimală. Studiul a fost stopat, încheiat prematur datorită faptului că terapia cu DI s-a asociat cu o scădere de 54% a mortalității totale. A fost prima dovadă fermă

în favoarea efectului benefic al terapiei cu DI vs. medicamente asupra mortalității generale.

Constatările din MADIT au fost recent susținute de cele din MUSTT, care a inclus pacienți cu FE <40% și TVNS. Dacă TV a fost inductibilă, pacienții au fost randomizați către cea mai bună terapie medicală (antiaritmice selectate prin testări seriate sau DI dacă selecția medicamentelor eșua) sau fără terapie. Ipoteza a fost că terapia ghidată de testarea electrofiziologică a fost superioară lipsei de terapie, în scăderea incidenței morții aritmice și opririi cardiace la această populație. Din toți pacienții testați prin testarea EF, 46% au primit în final un DI. Studiul a arătat o reducere totală de 27% a morții aritmice și a opririi cardiace (cu o semnificație statistică la limită, $p=0,04$) la pacienții la care s-a efectuat testare EF. De notat că, analiza ce a comparat pacienții care au primit un DI (în final, implantat la 46% din pacienții care au primit tratament antiaritmice) cu grupul de control sau cu subgrupul ce a primit medicamente, a arătat o scădere foarte mare a mortalității atât aritmice, cât și totale în grupul cu DI. Utilizarea beta-blocantelor și a IECA a fost egal distribuită în grupurile studiate.

Studiul CABG-Patch a folosit prezența potențialelor tardive pe ECG cu semnal mediat și FE scăzută ca indicatori de risc și a randomizat pacienți programați pentru CABG electivă, pentru DI sau fără terapie. Studiul a fost terminat prematur deoarece o analiză intermediară nu a arătat nici o diferență între grupuri. Mortalitatea la 2 ani a fost 18%, comparativ cu 32% în trialul MADIT și 28% în studiul MUSTT.

Evoluția neutră în acest studiu ridică întrebări asupra valorii potențialelor tardive ca factor de risc. Pe de altă parte, revascularizarea poate juca un rol important în modificarea riscului aritmice. În concluzie, studiile intervenționale primare privind DI vs. cea mai bună terapie medicală furnizează dovezi convingătoare pentru o reducere în mortalitatea generală prin terapia cu DI vs. medicamente, în grupurile selectate cu risc crescut (de exemplu, pacienți cu FE a VS scăzută, TVNS și TVS induse prin stimulare programată). Această reducere este datorată unei scăderi foarte semnificative a morții aritmice. Prezența potențialelor tardive nu indică un risc suficient de moarte aritmice pentru a justifica implantarea profilactică a unui DI. Atunci când studiile în desfășurare (DINAMIT: MADIT II; SCD-HeFT; BEST plus ICD) se vor încheia, va fi stabilit clar dacă alți indicatori de risc (scăderea variabilității frecvenței cardiace, ectopie ventriculară crescută fără inductibilitate sau prezența IC combinate cu FE scăzută) identifică grupurile cu risc înalt de MSC care au indicație pentru terapie cu DI.

Prevenția secundară

Medicamente cu proprietăți electrofiziologice

Pacienții cu TVS sau resuscitați pentru FV după IM sau ICC au fost tratați convențional folosind medicamente cu proprietăți electrofiziologice. Tratamentul medicamentos adesea bazat pe abilitatea de a suprima apariția și inductibilitatea TV a fost administrat într-un mod mai curând empiric decât controlat. În studiul ESVEM, un studiu controlat care investighează eficacitatea comparată a diferiților agenți antiaritmici ghidați de teste medicamentoase seriate, utilizând stimulare electrică programată sau monitorizare Holter pe 24 ore, s-a stabilit că sotalolul a avut drept rezultat o incidență semnificativ mai scăzută a evenimentelor aritmice comparativ cu un număr de agenți antiaritmici de clasa I la pacienți cu aritmii ventriculare anterior documentate sau suspectate^[217]. Alte date sugerează că sotalolul este eficient în TVS, dar că nu este eficient în prevenirea MSC^[238]. În studiul CASCADE, care a înrolat supraviețuitorii unui stop cardiac cu risc înalt^[239] a fost testată prospectiv eficacitatea comparată a amiodaronei administrată empiric versus terapie medicamentoasă convențională (în special clasa IAA de medicamente) ghidată de teste medicamentoase seriate. Deși, în acest studiu, evaluarea rezultatului clinic a fost compromisă de decizia de a folosi suplimentar terapie defibrilatorie implantabilă la aproximativ 50% din pacienții înrolați, s-a stabilit că amiodarona a fost asociată cu o reducere semnificativă a mortalității globale și că a combinat end-point-urile aritmice.

Rezumând, aceste date și altele din studii randomizate privind defibrilatoarele implantabile^[240-242] au condus la concluzia că amiodarona este cel mai eficient medicament pentru prevenția secundară a MSC. Utilizarea sotalolului este privită frecvent ca o alternativă rezonabilă la amiodaronă. Oricum, adevăratul impact al acestor medicamente pe supraviețuire la această categorie de pacienți nu poate fi estimată datorită lipsei grupului de control. La acești pacienți utilizarea de medicamente antiaritmice ca opțiune terapeutică primară pentru prevenția secundară a MSC a fost limitată substanțial de datele recente furnizate de terapia prin defibrilator implantabil.

Defibrilatorul implantabil

Prevenția secundară

Datele de la trei studii prospective randomizate care au intenționat să investigheze

impactul defibrilatoarele implantabile în prevenția secundară la pacienți cu risc înalt de MSC sunt

rezumate în tabelul 9^[240-242].

Tabelul 9 Impactul terapiei DCI sau a altor terapii incluzând DCI pentru prevenția secundară a MSC

Studiu	Funcția VS	Alte criterii de includere	Grupul de control	Grupul de studiu	Nr. pacienți	P
AVID ^[240]	Oricare dacă FE <40% dacă TV sau simptome	FV, TV netolerată	Amiodarona (și sotalol în <5%)	DCI	1016	0,009
CASH ^[242]	Oricare	Stop cardiac	AA -Propafenona -Metoprolol -Amiodarona	DCI	289	0,81*
CIDS ^[241]	FE<36%	FV, TV netolerată, sincopa și alte TV	amiodarona	DCI	659	0,142

În aceste studii cca 80% din pacienți au avut boli ale arterelor coronare (mai mult de jumătate din cazuri a suferit un IM anterior), aproximativ 10% au avut cardiomiopatie nonischemică (predominant dilatativă) și cca 5% nu au avut boli cardiace subiacente.

AVID, cel mai mare din aceste studii, a raportat o reducere semnificativă statistic de 31% a mortalității cu terapie DCI comparativ cu amiodarona (și sotalol la mai puțin de 5% din pacienți) pe o perioadă de urmărire de 3 ani. Pe de altă parte, deși, în alte 2 studii au fost observate reduceri ale mortalității cu DCI (18% pe o perioadă de urmărire de 5 ani în CIDS și 23% pe o perioadă de urmărire de 9 ani în CASH), nici unul din aceste studii nu a avut semnificație statistică^[241,242]. Oricum, o metaanaliză recentă, bazată pe adunarea datelor din cele trei studii într-o singură bază de date unitară, a comparat 934 de pacienți tratați prin DCIs versus 932 de pacienți cu amiodaronă. S-a arătat că rezultatele de la toate cele 3 studii sunt comparabile unul cu celalalt^[243]. În acest studiu, cea mai precisă estimare a beneficiului defibrilatorului implantabil versus amiodaronă în prevenția mortalității globale a fost o reducere a riscului relativ de 0,27(95% C.I., 0,11-0,41) pe o perioadă de urmărire de 6 luni de la evenimentul inițial.

După introducerea recentă în practica clinică, ablația prin cateter a substratului pentru TV a fost curativă în 60 până la 90% din formele refractare la medicamente la pacienții post IM; această terapie a fost asociată cu o rată a recurenței de cca 40% și o rată a complicațiilor de cca 2%^[244,245]. Această terapie a fost recomandată în TVS, refractară la medicamente și tolerată hemodinamic; succesul său clinic este puțin probabil dat de ameliorarea supraviețuirii pe termen lung.

Tratamentul chirurgical al TV în contextul unei boli coronariene a fost inițial introdus cu scopul unei posibile reduceri a riscului de MSC asociată cu această afecțiune. Oricum, prin introducerea recentă a terapiei ICD, rolul ablației chirurgicale a fost reconsiderat. Deoarece ablația chirurgicală poate conduce la o bună calitate a vieții pe termen lung, această terapie poate fi avută în vedere la categoriile de pacienți cu risc chirurgical scăzut, la care aritmia clinică s-a dovedit refractară la alte terapii, deși nu s-a așteptat să influențeze semnificativ prognosticul pacienților.

Pacienți cu sincopă și TV documentată și pacienți cu TV stabilă

Datele de la CIDS^[248] și AVID^[249] sugerează că pacienții cu sincopă și TV documentată, precum și pacienții cu TV stabilă hemodinamic prezintă un risc înalt de mortalitate globală în timpul perioadei intermediare de urmărire. În primul studiu, mortalitatea globală anuală a fost 13,4% la 91 de pacienți cu sincopă și 8,7% la toți ceilalți 568 de pacienți. Deși excesul a fost datorat în principal morții aritmice (6,3% vs 3,4%), beneficiul terapiei DCI față de amiodaronă nu a fost evident la acest pacienți (RR 0,94; 0,47-1,91). Mai recent, o revizuire a registrului AVID a arătat că absența simptomelor severe în TVS nu prezice un prognostic benign; din contra, mortalitatea la 3 ani de urmărire la 440 de pacienți cu TV stabilă a tins să fie mai mare decât cea observată la 1029 de pacienți cu TV instabilă (33,6% vs 27,6%; RR 1,22) și s-a menținut astfel după ajustarea diferențelor de tratament (RR 1,25). Aceste date sugerează că sunt îndreptățite studii suplimentare cu terapie DCI la pacienți cu sincopă și TV documentată, precum și la pacienții cu TV stabilă.

Aplicabilitatea datelor din studiile randomizate DCI în practica clinică curentă

Există un consens larg bazat pe datele obținute de la studii randomizate conform cărui tratament DCI îmbunătățește prognosticul la pacienții cu risc înalt de MSC selectați adecvat. Prevenția primară eficace poate fi obținută la pacienții care au supraviețuit unui IM anterior, dar care au rămas cu o importantă disfuncție de VS și cu o TVNS asimptomatică care poate să fie transformată în TVS prin stimulare electrică programată.

Datele din MUSTT sunt asemănătoare cu cele din MADIT și susțin implantarea unui DCI la pacienții post IM cu TVNS și FE $\geq 0,35$. În prezent nu este clar dacă o FE între 0,36 și 0,40 justifică tratamentul ICD și dacă pentru stratificarea adecvată a riscului este nevoie ca tahicardia susținută să fie inductibilă și supresia medicamentoasă antiaritmică a inductibilității tahicardiei să nu fie posibilă. La supraviețuirii aritmiilor ventriculare susținute și ntolerate hemodinamic, utilizarea unui ICD ar putea fi de obicei considerată ca tratament de primă alegere în cele mai multe cazuri. Excepții de la tratamentul ICD de rutină în prevenția secundară sunt pacienții care refuză această terapie sau la care speranța de viață este limitată de prezența altor boli. De asemenea, tratamentul ICD ar putea fi descurajat la pacienții la

care cauza precipitantă a aritmiei este datorată unui factor tranzitor și corectabil (de exemplu dezechilibru electrolitic, ischemie, efecte adverse ale medicamentelor, etc); această recomandare este bazată pe intuiție și poate să nu fie întotdeauna corectă. Date observaționale din registrul AVID sugerează că riscul unor evenimente aritmice viitoare într-o astfel de populație rămâne mare chiar după corectarea factorilor precipitanți tranzitori.

O contribuție importantă la cunoașterea suplimentară a rolului terapeutic al terapiei DCI a fost adusă de subanalize recente de la studiile AVID^[250], CIDS^[251] și MADIT^[252]. Datele AVID arată că o ameliorare semnificativă a supraviețuirii în brațul ICD a fost adusă la pacienții cu afectare moderată (0,20-0,34) până la severă (<0,20) a FE, fără beneficiu substanțial la pacienții cu FE relativ bine prezervată (>0,35)^[250]. Similar, o reducere de 50% a riscului relativ de moarte a fost găsit în subgrupele ICD reprezentative pentru riscul cel mai înalt în CIDS, pe câtă vreme nu a fost evident nici un beneficiu în celelalte grupe de risc; în CIDS grupele de risc au fost identificate pe baza reducerii FE, vârstei avansate și clasei funcționale NYHA mici^[251]. Caracteristici superpozabile au fost raportate în MADIT când riscul relativ a fost analizat bazându-se pe subdivizarea pacienților conform nivelului mediu al FE (0,26). Beneficiul supraviețuirii dat de terapia ICD a fost semnificativ mai mare în subgrupul cu FE<0,26 decât în subgrupul cu FE mai mare (0,26 până la 0,35)^[252].

Recomandări pentru prevenția primară a morții subite cardiace: medicamente fără proprietăți electrofiziologice la pacienți cu insuficiență cardiacă

Medicamente	Recomandări	Nivel de evidență	Referințe
Beta-blocante	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]
Agenți inotropi pozitivi inhibitori de fosfodiesterază	Clasa III	B	[177]
Digoxin	Clasa III	B	[178]

Prevenția primară se referă la prevenția MSC la pacienții care nu au avut tahiaritmii ventriculare susținute anterior terapiei.

Recomandări pentru prevenția primară a morții subite cardiace: medicamente fără proprietăți electrofiziologice în timpul și după infarctul miocardic*

Medicamente	Recomandări	Nivel de evidență	Referințe
Beta-blocante	Clasa I	A	[74,186,193,199,202,203]
IEC	Clasa I	B	[116,128,133-136]
Agenți hipolipemianți	Clasa I	A	[128,138-140]
PUFA(EPA+DHA)	Clasa IIa	B	[121,141]
Nitrați	Clasa III	A	[128,133,134,142]
Magneziu	Clasa III	A	[144-146]

*În acest tabel sunt prezentate doar medicamentele evaluate în studii cu MSC sau moarte aritmică ca endpoint primar sau secundar, împreună cu intervențiile care nu au avut beneficiu pe supraviețuire sau care au înrăutățit supraviețuirea. La fel cum s-a discutat în text, revascularizația, antitromboticul, anticoagulatele reduc mortalitatea totală și sunt, deci, tratamente esențiale.

Recomandări pentru prevenția primară a morții subite cardiace: medicamente cu proprietăți electrofiziologice la pacienții post infarct miocardic*

Medicamente/intervenții	Recomandări	Nivel de evidență	Referințe
Amiodarona**	Clasa II a	A***	[187,207-212]
Blocanți de canale de potasiu			
Sotalol	Clasa III	B****	[188]
Dofetilid	Clasa III	A	[182,219-222]
Blocanți de canale de calciu	Clasa III	B	[182,219-222]
Blocanți de canale de sodiu	Clasa III	B	[180-182,191,192]

*Betablocantele au fost incluse în tabelul anterior (medicamente fără proprietăți electrofiziologice).

**De asemenea datele se referă la pacienți cu ICC.

***Reduc MSC, reducerea mortalității globale a arătat o reducere semnificativă la limită.

**** Prognostic agravat.

Recomandări pentru utilizarea medicamentelor cu proprietăți electrofiziologice, defibrilatoare implantabile, ablația prin cateter și chirurgie pentru prevenția secundară la pacienții post infarct miocardic cu aritmii ventriculare susținute documentate conform prezentării lor clinice

Condiții	Recomandări	Nivel de evidență	Referințe
TV/FV resuscitate, TVS spontană netolerată hemodinamic			
Defibrilator implantabil	Clasa I	A	[240,242]
Beta-blocante	Clasa IIa	C*	[242]
Amiodarona	Clasa IIa	C*	[239-242]
Blocante de canale de potasiu	Clasa III	C	218,238]
Blocante de canale de calciu	Clasa III	Opinia Task Force Panel	
Blocante de canale de sodiu	Clasa III	C	[217,242]
TVS monomorfa, spontană, bine tolerată			
Beta-blocante	Clasa IIa	Opinia Task Force Panel	
Amiodarona	Clasa IIa	Opinia Task Force Panel	
Defibrilator implantabil	Clasa IIb	B	[249]
Ablație	Clasa IIb	C**	[244,245]
Chirurgie	Clasa IIb	C	[246,247]
Blocante de canale de potasiu	Clasa III	Opinia Task Force Panel	
Blocante de canale de calciu	Clasa III	Opinia Task Force Panel	
Blocante de canale de sodiu	Clasa III	Opinia Task Force Panel	

*Ca o alternativă la defibrilator implantabil când aparatul nu a fost implantat.

**Reduce posibil recurența, reduce improbabil MSC

Notă: prevenția secundară se referă la prevenția MSC la pacienții care au avut tahiaritmie ventriculară susținută anterior debutului terapiei.

Recomandări pentru utilizarea unui defibrilator implantabil pentru prevenția morții subite cardiace la pacienții cu risc conform cu afecțiunile clinice specifice subiacente

Condiții	Recomandări	Nivel de evidență	Referințe
Post-IM, FE<40%, TVNS clinică, aritmic ventriculară susținută la SEP	Clasa I	B*	[89,231]
Post-IM, FE<36%, potențiale tardive, indicație pentru CABG	Clasa III	B	[232]

*Date admise de la pacienți post IM cu BCI stabilă și care ar putea să nu se aplice la pacienții cu IM recent (<3 săptămâni).

Cardiomiopatia hipertrofică

Cauze și constatări clinice

Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) este o afecțiune musculară cardiacă moștenită produsă de mutații în genele care codifică proteinele sarcomerice cardiace^[255-255]. Prevalența sa este estimată la 0,2% (1:500). CMH are un aspect anatomo-patologic înalt caracteristic (hipertrofie miocardică, dezordine miocitară și fibroză) care contribuie la un spectru larg de anomalii funcționale ce includ ischemia miocardică, disfuncția diastolică și obstrucția la ejecția VS, având drept rezultat insuficiența cardiacă congestivă, aritmii clinic semnificative (cum ar fi fibrilația atrială) și MSC la unii pacienți^[253,256-258]. În ciuda a patru decenii de cercetări, persistă un număr de întrebări privind abordarea clinică a bolii, cea mai importantă dintre acestea este probabil identificarea și tratamentul pacienților cu risc de MSC.

Istoria naturală a CMH este diversă, dar este relativ benignă pentru cei mai mulți pacienți. MSC este mai frecventă la tineri (<30 de ani), dar poate apărea oricând în cursul vieții cu o frecvență anuală estimată la 2-4% în cohorte de pacienți îndrumați la medicul specialist^[259-261] și de 1% în populația generală^[262-264]. MSC în primul deceniu al vieții pare a fi neobișnuită, dar la acest grup de vârstă datele sunt limitate.

Deoarece cele mai multe morți subite apar la indivizi tineri asimptomatici (sau ușor simptomatici) principalul efort în managementul CMH este identificarea acelor persoane cu risc crescut de MSC. Într-adevăr, CMH pare a fi cea mai frecventă cauză de MSC la tineri, inclusiv atleții antrenați pentru competiții. Natura moștenită a tulburării și ușurința relativă cu care cei mai mulți pacienți cu CMH pot fi identificați sau suspecți clinic (EKG cu 12 derivații și ecocardiografie bidimensională) de asemenea justifică evaluarea cardiacă a rudelor de gradul unu.

MSC în CMH este probabil o consecință a unor multiple mecanisme care interacționează și importanța fiecărui factor ca trigger sau ca factor determinant este de obicei dificil de stabilit retrospectiv. Dezordinea miocitară, ischemia miocardică și cicatricea ulterioară contribuie important la substratul subiacent responsabil de MSC. Stopul cardiac poate fi declanșat de factori intrinseci cum ar fi aritmia ventriculară, fibrilația atrială paroxistică, blocul atrioventricular, conducerea ventriculară rapidă pe o cale accesorie, alterări hemodinamice sau ischemia miocardică sau alți factori cum ar fi exercițiul fizic intens^[253,256, 265]. Interacțiunea triggerilor cu substratul poate fi modificată de

răspunsurile vasculare periferice și de dezvoltarea ischemiei^[266]. Un mic subgrup de pacienți cu CMH (5-10%) prezintă un declin rapid al funcției VS cu insuficiență cardiacă congestivă progresivă, adesea acompaniată de apariția fibrilației atriale.

Stratificarea riscului

Anomalii genetice

Studii genetice moleculare la familii selectate au confirmat 9 boli datorate genelor și peste 150 (de obicei deleții) mutații^[268]. Multe defecte genetice ale Troponinei T și în special mutații ale lanțului greu beta al miozinei (de exemplu Arg403Gln, Arg453Cys) par a fi asociate cu risc mai mare pentru MSC prematură^[268,269]. Oricum, aceste date necesită confirmare în cohorte largi de pacienți.

Istoric familial

Un istoric detaliat ajută la evaluarea riscului și un istoric familial de MSC asociată cu CMH este prezent la aproximativ 10-20% din pacienți, în timp ce mai puțin de 5% au istoric familial malign cu morți premature multiple. În ciuda unei acurateți predictive pozitive scăzute a unui istoric familial advers, această trăsătură a bolii poate avea o putere predictivă mai mare la familii selectate unde se poate ține seama de proporția indivizilor afectați care au murit subit.

Simptome

Sincopa inexplicabilă, în special cea recurentă, asociată cu efortul intens sau cea apărută la copii sau adolescenți cu CMH, este simptomul amenințător, în special când se asociază cu alți factori de risc^[259-261]. Oricum, la adulți evenimentele sincopale izolate au o semnificație prognostică mai mică. Copii și adolescenții cu simptome congestive severe pot avea un risc mai mare, deși datele disponibile nu susțin ca severitatea durerii toracice, dispneea și limitarea efortului prezic riscul de MSC la pacienții adulți^[259,260, 270].

Predictori electrocardiografici

La cei mai mulți pacienți, trăsăturile hemodinamice și morfologice determinate electrocardiografic nu sunt predictori puternici ai MSC^[271-273]. Grosimea extremă a peretelui (dimensiunea maximă ≥ 30 mm) în special la tineri, este, de obicei, asociată cu alți factori de risc și duce la risc crescut de MSC^[272-274], oricum valoarea sa prognostică în absența altor factori de risc este încă discutabilă^[271, 274]. Nu s-a demonstrat că distribuția precisă sau pattern-ul îngroșării peretelui VS ar avea un impact asupra prognosticului. Deși s-a sugerat că forma apicală (cu hipertrofie limitată la apexul VS)

este mai benignă, dovada riguroasă pentru această aserțiune lipsește. Oricum, în general, indiferent de forma de CMH, îngroșarea localizată și ușoară a peretelui VS este mai favorabilă.

Istoria naturală a persoanelor purtătoare a genei fără hipertrofie nu a fost evaluată, dar pare a fi benignă, excepție făcând cei cu istoric familial de MSC prematură cu hipertrofie ușoară sau absentă și, mai ales, cei cu boală de Troponina T dovedită^[269,275].

Prezența gradientului la tractul de eiecție a VS nu este asociată cu MSC deși sunt limitate datele, în special, de la pacienți cu gradient mare (>100 mmHg)^[259,263]. Afectarea diastolică cu modele de umplere anormală la examenul Doppler și dilatare atrială poate fi asociată cu limitare simptomatică și prognostic modest dar nu pare a fi asociată cu MSC prematură.

Răspunsurile tensiunii arteriale la efort

Douăzeci și cinci la sută din pacienții cu CMH au fie o aplatizare (deficit de creștere de >20 mmHg) sau, mai puțin obișnuit, un răspuns hipotensiv al presiunii sanguine în timpul simptomelor ce limitează testul de efort ortostatic^[276-279]. Acest răspuns vascular este folosit în aprecierea riscului de MSC în principal prin meritul testului normal ce identifică subgrupul de tineri cu risc scăzut (acuratețe predictivă negativă mare). Constatarea unui răspuns anormal la efort al presiunii sanguine identifică pacienții tineri (<40 de ani) cu risc mare, dar acuratețea predictivă pozitivă este scăzută și izolat este insuficientă pentru a îndreptăți terapia profilactică^[272]. La majoritatea pacienților cu cauză subiacentă pentru răspunsul anormal al presiunii sanguine în CMH este mai curând vasodilatația inadecvată decât incapacitatea de menținere a debitului cardiac la efort. La o minoritate pot fi implicate: tratamentul farmacologic (betablocante), incompetența cronotropă, obstrucția tractului de eiecție al VS sau insuficiența creșterii debitului cardiac.

Tahicardia ventriculară nesuținută

Constatarea TVNS în timpul EKG Holter ambulator reprezintă un marker folositor de risc crescut la pacienții cu CMH^[280,281]. Aceasta este prezentă la aproximativ 20% din adulți, dar este neobișnuită la adolescenți și rară la copii^[260,282]. Similar utilității clinice a răspunsului normal al presiunii sanguine la efort, absența TVNS pe EKG Holter la adulți are o valoare predictivă negativă mare, în felul acesta dovedindu-se o modalitate puternică pentru identificarea pacienților cu risc scăzut^[283]. Oricum, prezența acestei aritmii conferă un risc crescut de MSC^[280-283]. Acuratețea predictivă pozitivă a TVNS este 22%^[283] și este mai mare la

tineri, precum și atunci când se asociază cu alți factori de risc, în special cu sincopa^[273,274,284]. Câțiva investigatori au sugerat că TVNS poate fi importantă clinic și exprimă un risc mai mare la pacienții cu CMH când este recurentă, frecventă sau prelungită^[253,282], deși date în această privință sunt limitate.

Stopul cardiac și tahicardia ventriculară susținută

Câțiva pacienți cu CMH care au prezentat stop cardiac (de exemplu fibrilație ventriculară) în afara spitalului au fost resuscitați cu succes; în era pre-ICD mortalitatea anuală secundară prin MSC a fost aproximativ 4%^[285,286]. Datele recente DCI sugerează rate de intervenție adecvată pentru prevenția secundară de cca 10% pe an^[287]. TVS este neobișnuită în CMH, dar ar putea fi privită, de asemenea, ca factor de risc semnificativ.

Stimularea electrică programată

Câteva studii au sugerat că TV/FV inductibilă prin stimulare electrică programată în laboratorul electrofiziologic în CMH este asociată cu un risc crescut de evenimente cardiace^[286]. Oricum răspunsul la stimularea programată este înalt dependent de protocolul folosit; este de așteptat ca protocoalele agresive ce folosesc 3 stimuli prematuri să producă TVS polimorfă până la 40% din pacienți cu acuratețe predictivă scăzută de MSC^[288,289]. Deoarece cei mai mulți pacienți cu risc înalt pot fi identificați utilizând markeri clinici neinvazivi, riscul inerent și inconveniența asociată cu stimularea programată determină ca aceasta să nu fie utilizată de rutină în evaluarea riscului în CMH.

Alți factori de risc

Se poate afirma că ischemia miocardică poate fi un determinant important al riscului de MSC, deși sunt limitări practice în identificarea și discriminarea semnificației dovezilor de ischemie, electrocardiografice și de perfuzie, în populația cu CMH^[290]. Date preliminare sugerează că alte măsuri electrofiziologice noninvazive incluzând dispersia QT, variabilitatea ritmului cardiac, semnalul mediat EKG și unda T alternantă ajută puțin în identificarea coortei cu risc înalt^[291,292].

Management-ul pacienților cu risc înalt

La toți pacienții ar trebui să se realizeze stratificarea neinvazivă riscului și evaluarea pentru prezența triggerilor potențiali de MSC care, dacă s-au identificat, furnizează bazele pentru terapie țintită, de exemplu identificând TVS monomorfă (tratament farmacologic și/sau defibrilator cardioverter implantabil), boala sistemului de conducere

(pacemaker), cale accesorie (ablație prin radiofrecvență), sincopa legată de efort cu obstrucție severă (miotomie-miectomie), ischemie miocardică posibilă (verapamil) și fibrilație atrială paroxistică (amiodarona). De asemenea, efortul poate declanșa MSC și sportul competițional ce implică efort fizic intens ar trebui să fie evitat. Oricum, mulți pacienți care au factori de risc cunoscuți de MSC nu au triggeri evidenți pasibili de terapii specifice.

Prevenția MSC prin ICD este recomandată mai ales la pacienții care supraviețuiesc unui stop cardiac și pentru prevenția primară la pacienții cu 2 sau mai mulți factori de risc (identificați în timpul stratificării neinvazive a riscului) la care rata anuală a MSC este de 3-6% sau mai mare^[273,274,285,287]. Prezența unui singur factor de risc are o acuratețe predictivă pozitivă mai scăzută și la cei mai mulți pacienți deciziile privind tratamentul profilactic pentru prevenție primară ar trebui să fie individualizat în funcție de vârsta pacientului și de severitatea factorilor de risc^[273,274,282]. Câteva date sugerează că doze mici de amiodaronă pot, de asemenea, reduce riscul de MSC, dar ICD reprezintă tratamentul cu eficacitate mai mare^[264,287,293,294]. Date recente retrospective multicentrice raportează o rată anuală a externărilor corespunzătoare de 5% la pacienții cu CMH implantați pentru prevenție primară, fără MSC^[287].

Nu există dovada că reducerea gradientului la ejeție cu medicamente, ablație septală cu alcool, pacing DDD sau miotomie-miectomie va reduce riscul de MSC. Totuși betablocantele și blocanții de calciu pot îmbunătăți simptomele, dar datele nu sugerează că acestea au rol major în prevenirea MSC^[253,259].

Concluzii

CMH este o tulburare cardiacă relativ frecventă (prevalența la adult de cca 1:500) la care moartea subită este componenta cea mai eradicabilă, aparând oricând în cursul vieții, dar în special la tineri, adesea asimptomatici^[295]. O atenție deosebită este direcționată către identificarea subgrupului mic de pacienți cu CMH care au risc înalt, astfel că pot fi realizate intervențiile terapeutice pentru prevenirea MSC. Tratamentul profilactic pentru prevenirea MSC este mai îndreptățit pentru acei pacienți fie cu stop cardiac anterior, fie cu 2 sau mai mulți factori de risc. Deciziile privind tratamentul profilactic pentru prevenție primară la pacienții cu CMH cu un singur factor de risc pot fi individualizate deoarece acuratețea predictivă pozitivă pentru MSC este relativ scăzută. Bazându-se pe date observaționale ICD ar părea în prezent cea mai adecvată modalitate de tratament pentru pacienții cu CMH considerați a fi la risc înalt, deși tratamentul cu amiodaronă poate reprezenta o alternativă farmacologică la DCI la câțiva pacienți selectați.

Deși CMH este cea mai frecventă afecțiune genetică cardiovasculară, nu este cu toate acestea neobișnuită în comparație cu boala coronariană sau hipertensiunea sistemică. Datele vin să valideze stratificarea riscului și strategiile de tratament pentru MSC, dar sunt în principal studii observaționale.

Dovada care conduce la recomandările propuse este în principal bazată pe studii retrospective, mici studii prospective și pe opinia experților.

Recomandări pentru prevenția MSC: cardiomiopatia hipertrofică

	Prevenție primară		Prevenție secundară		Referințe
	Recomandări	Nivel de evidență	Recomandări	Nivel de evidență	
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]

Recomandări pentru stratificarea riscului în MSC: cardiomiopatia hipertrofică

	Recomandări	Nivel de evidență	Referințe
Oprire cardiacă (sau TV sustinută)	Clasa I	B	[285-287]
Istoric familial de moartă subită	Clasa IIa	B	[253,256,263,268,274]
Sincopa*	Clasa IIa	B	[259,260,261,273,274,284]
HVS extremă (grosime max a peretelui >3 cm)	Clasa IIa	B	[271-274]
Răspuns hipotensor al presiunii sanguine la efort	Clasa IIa	B	[273-279]
TVNS (Holter)	Clasa IIa	B	[260,273,274,280,281-284,295]

Mutații cu risc înalt	Clasa IIb	B	[253,256,268,269,275]
Aritmiile ventriculare inductibile prin SEP	Clasa III	C	[284-289]
Gradient la ejecția VS	Clasa III	B	[259]
Insuficiența mitrală (moderată-severă)	Clasa III	C	[259]
Durere toracică/dispnee	Clasa III	C	[259]
Fibrilație atrială paroxistică	Clasa III	B	[266]

*Riscul pare a fi cel mai mare când e repetitivă sau se asociază cu efort sau la copii

**De obicei sept interventricular

HVS=hipertrofie ventriculară stângă; Max.=maxim; SFP=stimulare electrică programată; TV=tahicardie ventriculară; ICD=implantabile cardioverter defibrillator

Cardiomiopatia ventriculară dreaptă

Etiologie și aspecte clinice

Cardiomiopatia ventriculară dreaptă (CMVD), inițial denumită displazia aritmogenă de ventricul drept^[296], este o afecțiune a miocardului caracterizată prin substituirea fibro-grăsoasă, difuză sau localizată, a miocardului ventriculului drept, cu sau fără afectare ventriculară stânga și sept interventricular relativ neinteresat^[297,298].

Prevalența CMVD nu este bine stabilită, ea fiind estimată între 1:1000 – 1:10000. Aspectele post mortem din CMVD pot fi discrete și strict limitate la porțiuni ale ventriculului drept care nu sunt examinate de rutină la autopsie. Conform unor date recente, această afecțiune, ca și alte cardiomiopatii moștenite, este una din cauzele majore de MSC la grupa de vârstă fără risc de afectare coronariană (<35 ani), aproximativ 25% din decesele la tinerii atleți fiind determinate de această boală^[265,299-302].

Afecțiunea este familială în cel puțin 30% din cazuri, având transmitere autozomal dominantă și penetranță incompletă. Există și o formă recesivă care asociază anomalii tegumentare și ale părului (boala Naxos) și a cărei cauză este deleția unei perechi de 2 baze de la nivelul plakoglobinei. Plakoglobina este o moleculă de adeziune intercelulară implicată în apoptoza. Ea este un constituent important al joncțiunii dintre celule și aduce informații privind patogeniza CMVD transmise autosomal dominant, ale cărei gene nu au fost încă identificate.

Aspectul electrocardiografic (ECG) sugestiv pentru CMVD este reprezentat de unde T inversate și de alungirea complexului QRS cu unde ε în derivațiile precordiale drepte. Boala se manifestă la adolescenți sau la adulții tineri prin aritmii ventriculare^[305] în timp ce în copilărie manifestarea clinică este rară sau nu este descrisă. Simptomatologia de debut poate fi reprezentată de sincopă (29%) sau stop cardiac (7-23%)^[306-308]. Cea mai frecventă (70-92%) aritmie întâlnită în CMVD este tahicardia ventriculară monomorfă cu morfologie

de bloc de ramură stângă dar pot apărea de la băți premature ventriculare asimptomatice până la tahicardie ventriculară polimorfă prost tolerată^[305, 307, 309, 310]. Ca și în cazul cardiopatiei hipertrofice, CMVD poate determina insuficiență cardiacă^[308] dar este mai frecvent asociată cu MSC^[301, 311, 312] și, dacă aceasta poate fi prevenită, speranța de viață va fi normală sau cvasinormală.

Stratificarea riscului

Sunt disponibile puține informații despre evaluarea riscului de MSC în CMVD. Markerii predictivi de MSC în CMVD nu au fost încă stabiliți prin studii mari prospective centrate pe evaluarea supraviețuirii. Riscul indivizilor asiptomatici identificați prin ancheta genetică nu a fost evaluat în mod sistematic.

Istoricul familial și variabile demografice

Ca și în cazul altor afecțiuni aritmogene moștenite CMVD se caracterizează prin penetranță incompletă^[312]. Studii genetice sugerează că majoritatea purtătorilor de gene nu prezintă elemente diagnostice. Debutul la vârste tinere (<20 de ani) este considerat un factor de risc datorită frecvenței crescute a MSC în comparație cu pacienții la care manifestările clinice apar mai târziu^[306], dar această observație nu a fost susținută de o serie de cazuri autopsiate. Acuratețea predictivă al antecedentelor familiale sugestive sau a manifestărilor clinice la vârste tinere rămâne incertă datorită “influențelor selective inevitabile” și a naturii heterogene a bolii.

Sincopa

Deși se apreciază că pacienții cu sincopa au un prognostic mai puțin favorabil^[309], un studiu important nu a putut demonstra creșterea mortalității^[310]. Totodată, sincopa are o acuratețe predictivă slabă pentru că aproximativ 10% din pacienții fără episoade precedente decedază subit^[310].

Dispersia de QT și complexul ST-T

Analiza undei T și a intervalului QT și ST au o valoare incertă în stratificarea riscului în CMVD.

Gradul de dispersie a QT nu s-a dovedit a fi un marker util pentru riscul de aritmii ameninătoare de viață într-un studiu^[313], în timp ce în alt studiu analiza complexului ST-T a avut o valoare predictivă pozitivă de 86% pentru apariția tahicardiei ventriculare la pacienții cu CMVD^[314]. Deoarece nici una din aceste observații nu a fost confirmată prin studii largi, utilizarea acestor parametrii în stratificarea riscului este prematură.

Potențialele tardive

Prevalența potențialelor tardive prin metoda SAECG variază între 47 – 91%^[315,317]. În studii retrospective s-a arătat că prezența potențialelor tardive se corelează cu severitatea bolii^[315, 318], și că reprezintă un predictor independent de tahicardie ventriculară susținută și fibrilație ventriculară atunci când apar în condiții de disfuncție ventriculară dreaptă^[315].

Monitorizarea Holter și testul de efort

Aceste teste sunt utile pentru diagnosticul și evaluarea eficacității medicamentelor antiaritmice în profilaxia tahicardiei ventriculare la pacienți selectați^[319]. Totuși, se pare că au putere predictivă scăzută în a identifica pacienții cu tahicardie ventriculară susținută sau/și MSC.

Modificările ventriculare drepte și stângi

MSC apare mai frecvent la pacienții cu dilatare ventriculară dreaptă difuză (55%) și la cei cu interesare ventriculară stângă (36-56%) față de formele de boală cu localizare dreaptă (8%)^[308, 311, 321]. Afectarea ventriculară stângă pare să fie un factor de risc pentru fibrilația ventriculară și MSC cu o sensibilitate de 56% și o specificitate de 86%^[321].

Aritmiile

Mecanismul MSC este reprezentat mai ales de tahiaritmiile ventriculare, pentru că atât tahicardia ventriculară cât și fibrilația ventriculară au fost descrise la pacienții cu stop cardiac^[296,311,322,323]. Tulburările de conducere atrioventriculare sunt rare la pacienții cu CMVD.

Tipul aritmiei ventriculare nu pare să fie un predictor al apariției MSC^[312]. Prezența aritmiei ventriculare susținute se asociază cu anomalii morfologice de ventricul drept și/sau ventricul stâng. Dacă acești pacienți nu sunt tratați, ei vor prezenta o incidență crescută a MSC. Semnificația prognostică a aritmiilor ventriculare nesusținute rămâne incertă. Trebuie subliniat că atunci când mai mulți factori de risc sunt prezenți valoarea prognostică se modifică.

Stimularea electrică programată

Valoarea SEP în aprecierea susceptibilității la aritmii ventriculare depinde de populația studiată și de protocolul utilizat. Rata de inducere a tahicardiei ventriculare susținute este de 57-94% la pacienții cu tahicardie ventriculară monomorfa^[307,320,324] și de 50-82% la pacienții cu forme localizate sau doar cu afectare dreaptă.^[308,324] Pacienții cu (1) dilatare netă de ventricul drept, (2) fracție de ejeție scăzută a ventriculului stâng (< 40%), (3) hipo- sau akinezia a ≥ de 3 segmente ventriculare drepte și !!!în >2 segmente, care prezintă aritmii ventriculare susținute 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 antiaritmicelelor la 74% din pacienți în timp ce utilizarea monitorizării Holter și a testul de efort pe covor rulant pentru stabilirea eficienței medicamentelor antiaritmice la pacienții cu tahicardie ventriculară nesusținută a decelat un antiaritmie eficient 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 prima 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].

Ablația 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 studii largi prospective,

MSC apare mai frecvent la pacienții cu modificări extensive ale ventriculului drept și la cei cu afectare ventriculară stângă. Conform unor studii nerandomizate, pacienții cu tahicardie ventriculară monomorfa au un prognostic mai bun dacă primesc tratament. La pacienții cu MSC remisă, tahicardie ventriculară fără răspuns la terapia medicamentoasă antiaritmică și la pacienții cu risc crescut și tahicardie ventriculară, terapia ICD este probabil indicată. Dovezile care au dus la recomandările propuse provin din studii mici sau din opiniile unor experți.

Recomandările pentru stratificarea riscului de moarte subită cardiacă: cardiomiopatia ventriculară dreaptă

	Recomandații	Clasa de evidență	Referințe
Dilatare difuză de ventricul drept	Clasa II a	C	[308, 311, 321]
Afectare ventriculară stângă	Clasa II a	C	[308, 311, 321]
Disfuncția/dilatația 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]
Sincopă	Clasa II b	C	[306, 309-311, 315]
Potențiale 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 disfuncția și dilatația VD⁽³²¹⁾

Recomandări privind prevenția morții subite cardiace în 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]
Ablație 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]
Ablație 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).

Cardiomiopatia dilatativă

Cardiomiopatia dilatativă idiopatică (CMD) este o afecțiune cronică a mușchiului cardiac

caracterizată prin dilatație ventriculară stângă și afectarea funcției sistolice. Studii epidemiologice, care sunt probabil subestimative, raportează incidență de aproximativ 20/100000/an și o prevalență de 38/100000⁽³³²⁾. Până la 40% din cazuri

este familială; se transmite predominant autosomal dominant, dar sunt raportate cazuri familiale X-linkate (2-5%)^[333,334]. Mortalitatea la 5 ani în CMD a scăzut progresiv, consecutiv îmbunătățirii tratamentului insuficienței cardiace, de la 70% în 1981 la aproximativ 20% conform unor raportări recente^[336,337]. MSC este cauza a cel puțin 30% din totalitatea deceselor prin CMD și poate apărea atât la pacienții cu boală avansată cât și la cei cu afectare minoră sau la cei care par ameliorați din punct de vedere clinic și ecocardiografic. Deși aspectele clinice din CMD sunt, în multe privințe, asemănătoare cu cele ale insuficienței cardiace, există multe diferențe privind demografia, evoluția naturală și necesitatea examinării clinice și de aceea stratificarea riscului în CMD este tratată separat de celelalte cauze de insuficiență cardiacă.

Etiologie și aspecte clinice

În CMD, ca de altfel în insuficiența cardiacă congestivă de orice cauză, aritmiile ventriculare maligne nu sunt singura cauză de MSC. Datele variază în funcție de importanța pe care o au celelalte mecanisme responsabile de MSC. În boala avansată, bradiaritiile, embolismul pulmonar sau sistemic sau disociația electro-mecanică pot fi cauze de stop cardiac în până la 50% din cazuri^[69,338,339]. Totuși, aritmia ventriculară malignă rămâne cea mai obișnuită cauză de MSC în CMD, iar decesele prin acest mecanism sunt responsabile pentru majoritatea MSC la pacienții cu boală mai puțin severă.

Stratificarea riscului

Frecvența MSC în CMD este strâns corelată cu severitatea bolii și corespunde cu rata de deces prin insuficiență cardiacă progresivă. Astfel că, pacienții cel mai sever afectați vor deceda cel mai probabil prin acest mecanism. Deși în insuficiența cardiacă în general și în CMD în particular, proporția de decese subite este mai mare la pacienții cu afecțiune mai puțin severă, totuși majoritatea MSC apar la pacienții cu boală avansată^[74,340]. În consecință, mulți predictorii ai prognosticului general în CMD sunt utili și în prognoza MSC. Predictorii de mortalitate generală includ fracția de ejecție, dimensiunea sau volumul telediastolic, sexul masculin, vârsta înaintată, hiponatremia, zgomotul III cardiac persistent, tahicardia sinusală, presiunea capilară pulmonară blocată crescută, hipotensiunea sistemică și fibrilația atrială.

Există puține date despre relația dintre manifestările clinice și MSC. Fracția de ejecție

reprezintă un predictor semnificativ al MSC în CMD^[341-344] chiar dacă acuratețea predictivă (pentru o FE < 20%) variază între 13% și 59%^[344]. Cel mai important neajuns al fracției de ejecție și a altor parametri care reflectă severitatea bolii este lipsa specificității în predicția mortalității aritmice față de cea non-aritmice. Alte investigații în această direcție se axează pe sincopă și aritmia ventriculară.

Sincopa

Sincopa este un predictor util al riscului de MSC. Într-o evaluare prospectivă a 103 pacienți cu CMD^[345], pe o perioadă medie de urmărire de 24 luni, 10 pacienți au prezentat tahicardie ventriculară susținută sau episoade de MSC dintre care 7 (70%) au avut antecedente de sincopă. Relația dintre sincopă și MSC a fost cercetată la 491 pacienți cu insuficiență cardiacă avansată (NYHA III și IV); dintre aceștia aproximativ jumătate aveau CMD^[346]. Sincopa se asociază 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 insuficiență cardiacă progresivă. Recent, un raport privind prognosticul a 14 pacienți cu CDM și sincopă de cauză neelucidată pentru care s-a montat defibrilator implantabil^[347] a arătat că 50% dintre aceștia au necesitat șocuri după o perioadă medie de 32 de luni de la implantare.

Aritmiile ventriculare

Aritmiile ventriculare sunt de asemenea frecvente și reprezintă markeri de severitate a bolii. Tahicardia ventriculară nesustenută survenită în timpul monitorizării Ecg apare la aproximativ 20% din pacienții asimptomatici sau puțin simptomatici și până la 70% din pacienții cu afectare severă^[339,348,349]. S-a raportat că TVNS este un marker sensibil (80%) dar nespecific (31%) de MSC. O asociație semnificativă între prezența de cuplete, TVns și ESV >1000/zi și MSC a fost raportată într-un studiu ce a investigat 74 de pacienți cu CMD (clasa II/III) dintre care 12 au decedat subit^[349]. Asocierea ectopiei ventriculare cu o FE < 40% a avut o valoare predictivă crescută pentru MSC. Semnificația prognostică a tahicardiei ventriculare este totuși controversată. Apariția acesteia la debutul bolii, atunci când funcția ventriculară stângă este încă relativ prezervată, reprezintă probabil un marker independent al riscului de MSC, în timp ce markerii de severitate hemodinamică (de ex. fracția de ejecție, dimensiunea telediastolică, presiunea de umplere) sunt predictorii mai buni ai mortalității legate de boală și ai MSC.

Stimularea electrică programată

Utilitatea SEP în CMD este limitată datorită ratei scăzute de inducere a tahicardiei ventriculare monomorfe susținute și acurateții predictive negative^[358]. Într-o meta-analiză a 6 studii de stimulare programată ce au inclus 288 pacienți cu CDM, 75% dintre pacienții care au decedat subit nu au putut fi identificați prin SEP.

Alți factori de risc

Deși studii există, informația disponibilă nu sugerează că SAECG, dispersia de QT, HRV, TWA (alternanța undei T) sau frecvența cardiacă ar avea un rol major în identificarea categoriei cu risc înalt.

Managementul pacienților cu risc crescut

În cazul CMD, terapia bazată pe dovezi a insuficienței cardiace, cu câteva excepții, nu a fost evaluată specific prin metode randomizate. Inițial, trialurile clinice au inclus pacienți cu CMD și pacienți cu cardiomiopatie ischemică plecând de la supoziția că eficiența terapiei este aceeași în ambele grupuri^[351]. Astfel că, CIBIS-II^[186] și SOLVD^[116] au demonstrat că beta-blocantele, inhibitorii enzimei de conversie și anticoagulantele orale au aceeași eficiență atât la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică cât și la cei cu insuficiență cardiacă non-ischemică. S-a sugerat că amiodarona pare să fie mai eficientă la pacienții cu CMD idiopatică decât la cei cu insuficiență cardiacă ischemică. În studiul GESICA^[213] (60% din pacienți aveau CMD), amiodarona a redus riscul de MSC în timp ce în studiul STAT-CHF^[212] (29% din pacienți aveau CMD idiopatică) nu s-a observat o reducere semnificativă a riscului de MSC. Trialurile ce au studiat profilaxia secundară cu ICD la pacienții cu CMD și aritmii

ventriculare semnificative, dovedite sau suspectate, au decelat rate de descărcare de 15-20, 50-60 și respectiv >75% la 1, 3 și 5 ani. Totodată, analize post-hoc ale datelor obținute din studiile AVID, CIDS și CASH^[243] arată că pacienții cu cardiomiopatie non-ischemică ar avea un beneficiu mai mare folosind ICD decât prin tratament cu amiodaronă (hazard ratio 0•78; 0•45-1•37). Lipsa unui risc cert de MSC anulează recomandările de profilaxie primară.

Concluzii

MSC prin aritmii ventriculare este cea mai frecventă cauză de deces în CMD. Au fost identificați puțini parametri cu valoare predictivă bună a MSC și care să poată fi utilizați în stratificarea riscului la pacienții cu CMD. Frația de ejecție a fost în mod repetat identificată ca cel mai puternic predictor al prognosticului, însă acuratețea sa predictivă nu a fost încă bine definită^[343,344]. Apariția evenimentelor sincopale este celălalt indicator relativ precis al riscului de MSC.

Strategia terapeutică are ca obiectiv reducerea riscului de MSC la pacienții cu aritmii ventriculare documentate și utilizează IEC, beta-blocante, amiodarona și ICD. Puține studii au investigat în mod specific rolul medicamentelor non-antiaritmice la pacienții cu CMD însă se apreciază de comun acord (dar nedemonstrat) că tratamentul farmacologic utilizat la pacienții cu insuficiență cardiacă progresivă (cu sau fără substrat ischemic) are aceeași eficiență și la pacienții cu CMD.

Dovezile care au dus la recomandările propuse provin din studii mici sau din opiniile unor experți.

Recomandări pentru stratificarea riscului de moarte subită cardiacă: cardiomiopatia dilatativă

	Recomandări	Clasa de evidență	Referințe
Antecedente de stop cardiac/ FV	Clasa I	B	[69, 338, 339]
TV susținută	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 nesusținută	Clasa II b	B	[340, 341, 348-350]
Inductibilitatea prin SEP	Clasa III	B	[346-349]

Recomandări pentru prevenția morții subite cardiace: cardiomiopatia dilatativă

	Recomandări	Clasa de evidență	Referințe
Inhibitori ai enzimei de conversie	Clasa I	B	[117]
Beta-blocante	Clasa I	B	[186]
ICD (prevenție secundară)	Clasa I	Opinia comitetului	
ICD (prevenție primară)	Clasa II a	B	[241, 352]
Blocanți ai receptorilor de aldosteron	Clasa II a	B	[119]
Amiodaronă	Clasa II b	B	[212, 213, 241]

Sindromul de QT lung

Etiologie și aspecte clinice

Sindromul de QT prelungit (SQTP) este o afecțiune familială caracterizată prin alungirea anormală a intervalului QT și, de obicei, prin aritmii ventriculare amenințătoare de viață dependente de stres^[353]. În mod caracteristic, primele manifestări clinice ale SQTP apar în copilărie sau în adolescență. Au fost descrise două variante de SQTP: o formă recesivă, rară, care asociază surditate congenitală (sindromul Jervell-Lange-Nielsen, JLN) și o formă autosomal dominantă, mai frecventă (sindromul Romano-Ward, RW). 5 gene care codează subunități ale canalelor ionice cardiace au fost asociate la SQTP iar corelația dintre genotip și fenotip fiind stabilită, astfel încât este posibilă realizarea epidemiologiei, stratificării riscului și managementului SQTP pe baze genetice.

Din cele cinci variante genetice de SQTP identificate, în subtipurile SQTP1 și SQTP2 sunt implicate două gene, KCNQ1 și HERG, care codifică proteinele celor doi curenți majori de potasiu.. (I_{Ks} și I_{Kr}). În SQTP3 este implicată SCN5A, gena care codează proteinele curentului cardiac de sodiu. SQTP5 și SQTP6 sunt subtipuri rare, în care sunt implicați tot curenții I_{Ks} și I_{Kr} .

Stratificarea riscului

Sincopa și stopul cardiac

Sincopa este cea mai frecventă manifestare în SQTP și apare prima dată la vârste cuprinse între 5 și 15 ani. Băieții devin simptomatici mai devreme decât fetele^[357]. Vârsta la care apare prima sincopă are implicații prognostice; debutul bolii sub vârsta de cinci ani prefigurează o formă severă de boală, iar apariția sincopei în primul an de viață se asociază cu un prognostic foarte prost. Antecedentele de stop cardiac cresc de 13 ori probabilitatea de apariție ulterioară a stopului cardiac sau a MSC și aduc argumente pentru utilizarea ICD în profilaxia secundară a MSC.

Antecedentele familiale

Date certe privind acuratețea predictivă a antecedentelor familiale de MSC nu sunt încă disponibile. Având în vedere variabilitatea crescută a manifestărilor clinice la membrii familiei^[359], lipsa antecedentelor familiale de MSC nu poate fi cert considerată drept predictor de prognostic favorabil. Pe de altă parte observații descriptive asupra celor cu istoric familial malign, sugerează că în familii selecționate, MSC anterioară poate avea o puternică

acuratețe predictivă pozitivă crescând în acest fel riscul.

Parametrii electrocardiografici

Riscul este dependent de gradul de alungire al QT (de exemplu QTc >600msec)^[360]; cu cât QTc este mai lung cu atât riscul de evenimente cardiace este mai mare. Cu toate acestea, date provenind din registrul internațional^[353] arată că 5% din membrii familiilor cu interval QT normal (QTc,440 msec) au avut sincopa sau stop cardiac.

Dispersia intervalului QT pe o ECG cu 12 derivații poate ajuta la stratificarea riscului. Diferențele în durata intervalului QT reflectă de obicei prezența unor croșete ale undei T, modificări ce apar doar în anumite derivații (de obicei V1-V4) și produc alungirea regională a intervalului QT. Dispersia QT>100 msec și lipsa scurtării după beta-blocante au fost propuse ca factori de risc pentru evenimente cardiace recurente^[361]; totuși, valoarea lor în predicția MSC nu a fost încă bine stabilită.

Prezența alternanței macroscopice a undei T (TWA) pe ECG de suprafață a fost primul marker sever de instabilitate electrică propus în cazul SQTP^[362] iar datele disponibile susțin această observație^[363]. Este încă incert gradul riscului de MSC în cazul TWA.

Modificările ECG din timpul testului de efort nu sunt utile în stratificarea riscului.

Parametrii demografici

Manifestările apar mai devreme la bărbați decât la femei, iar bărbații care rămân asimptomatici până la vârsta de 20 de ani au un risc scăzut de a prezenta evenimente cardiace. Femeile pot deveni simptomatice și la vârsta adultă. Deoarece s-a observat un risc crescut de evenimente cardiace în primul an post-partum^[364], tratamentul poate fi necesar și la femeile asimptomatice.

Anomalii genetice

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

SQTP3 pare să fie cel mai sever subtip și cel mai puțin controlat prin beta-blocante^[366]. SQTP1 și SQTP2 prezintă o frecvență mai crescută a evenimentelor sincopale, dar mortalitatea este mai mică iar protecția oferită de beta-blocante, mai ales în SQTP1 este mai bună^[358, 366]. Forma recesivă Jervell-Lange-Nielsen se asociază cu manifestări clinice mai precoce și cu un prognostic mai sever decât forma autosomal dominantă Romano-Warld.

Asocierea sindactiliei apare într-o altă variantă genetică a SQTP^[367] având de asemenea un prognostic sever.

Studii recente privind corelația genotip-fenotip au demonstrat existența unor triggeri genetici ai evenimentelor cardiace^[366]. Identificarea lor poate duce la stabilirea unui mod de viață care să reducă riscul. Pacienții cu SQTP1 au un risc foarte crescut în timpul efortului, în special al înotului. Pacienții cu SQTP2 sunt sensibili la zgomote puternice în special în timpul somnului.

Stimularea electrică programată

Majoritatea pacienților cu SQTP nu sunt inductibili prin stimulare electrică programată^[368], de aceea SEP nu va fi utilizată în stratificarea riscului.

Managementul pacienților cu risc înalt

Toți pacienții (simptomatici, asimptomatici sau purtători sănătoși de gene) trebuie să evite efortul fizic, mai ales sportul de performanță. Dacă la pacienții cu SQTP1 această recomandare este obligatorie, pacienții cu SQTP3 pot desfășura în anumite condiții activități fizice, dar nu de performanță. Toți pacienții cu SQTP trebuie să evite medicamentele care prelungesc repolarizarea. Este foarte important ca medicul lor curant să cunoască acele medicamente non-cardiovasculare care conțin blocați IK_r și care pot precipita apariția TdP la pacienții cu QSTP, chiar și la cei anterior asimptomatici^[369].

Tratamentul farmacologic al SQTP se bazează pe utilizarea de beta-blocante. Totuși, datorită eficacității clinice evidente și considerentelor etice nu s-au realizat studii prospective, randomizate, placebo controlate. Din această cauză lipsește o cuantificare a profilaxiei curente a MSC, trebuind să ne bazăm doar pe date retrospective, obținute atunci când, din cauza cunoștințelor medicale incomplete numeroși pacienți nu au fost tratați și doar cazurile cele mai severe au fost diagnosticate. Mortalitatea la 15 ani după primul episod de sincopă a fost de 9% pentru pacienții tratați cu antiadrenergice (beta-blocante și/sau denervare simpatică) și de aproximativ 60% la pacienții tratați prin alte metode.

Mai recent, date privind mortalitatea au fost analizate la un număr mare de pacienți cu SQTP, mulți dintre ei asimptomatici, la care au fost recomandate beta-blocante^[358], dar la care tratamentul a fost inconstant. Incidența la 5 ani a stopului cardiac sau MSC a fost sub 1% la pacienții asimptomatici în momentul inițierii tratamentului, 3% la cei care au prezentat sincopă și 13% la cei care suferiseră deja un stop cardiac. Aproximativ 20% din pacienții decedați întrerupseseră tratamentul beta-blocant de un interval mare de timp și multe dintre victime aveau

vârsta sub 1 an. Concluzia logică care derivă este că beta-blocantele sunt cu adevărat foarte eficiente; totuși, ele nu pot asigura protecție totală, iar în cazul pacienților cu antecedente de stop cardiac, riscul de MSC rămâne redutabil.

Simpatectomia cardiacă stângă este indicată la pacienții care continuă să prezinte sincope în ciuda tratamentului beta-blocant cu doze maximale sau la pacienții necomplianți la terapia medicamentoasă^[371].

Pacing-ul cardiac este indicat la pacienții cu SQTP și bloc A-V sau aunci când există aritmii maligne dependente de bradicardie sau de pauze^[372]. Pace-maker-ul asociat cu terapie beta-blocantă poate fi utilizat în profilaxia bradicardiei excesive la pacienți selectați, precum cei cu subtipul SQTP3^[366, 373]. Deși nu există încă date disponibile care să demonstreze eficiența ICD în profilaxia MSC din SQTP, utilizarea sa este recomandată la supraviețuitorii unui stop cardiac. Totodată poate fi indicat și la copii cu sindactilie, cu bloc A-V complet sau la pacienții cu formă JLN simptomatici.

Nu există date disponibile care să stabilească rolul profilactic al terapiei farmacologice la indivizii cu interval QT prelungit, asimptomatici sau la purtătorii de gene cu interval QT normal (purtători sănătoși). Datorită numeroaselor dovezi de risc semnificativ de moarte la primul episod se recomandă inițierea terapiei beta-blocante la pacienții asimptomatici cu prelungire la limită a intervalului QT.

Concluzii

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

Profilaxia primară este bazată în principal pe tratamentul cu beta-blocant, utilizarea ICD este recomandată în profilaxia secundară (supraviețuitorii unui stop cardiac). Studii randomizate nu sunt disponibile. Totuși există registre prospective ample ce presupun urmărirea pe termen lung și care au furnizat baza informativă din care s-au desprins strategiile recomandate pentru stratificarea riscului și management.

Recomandări pentru stratificarea riscului de moarte cardiacă: sindromul de QT lung

	Recomandări	Clasa de evidență	Referințe
Sincopa	Clasa I	B	[353, 360]
TdP/FV/CA!!!!	Clasa I	B	[353, 360]
Forma recesivă JLN	Clasa I	B	[353, 360, 366]
Subtipul genetic SQTP3	Clasa I	C	[353, 365, 366]
QTc > 600 msec	Clasa II a	C	[360]
Evenimente cardiace în copilărie	Clasa II a	Opinia comitetului	
Perioada post partum	Clasa II a	C	[364]
Sexul feminin	Clasa II a	C	[357]
Sindactilie și bloc atrioventricular	Clasa II a	C	[367]
Alternanța undei T (macroscopic)	Clasa II a	C	[363]
Antecedente familiale	Clasa II b	Opinia comitetului	
Dispersia QT	Clasa II b	C	[361]
Stimularea electrică programată	Clasa III	C	[368]

Recomandări pentru prevenirea morții subite cardiace: sindromul de QT lung

	Recomandări	Clasa de evidență	Referințe
Prevenția primară			
<i>Evitarea medicamentelor care prelungesc QT/hipopotasemiante</i>			
Sipmtomatici	Clasa II a	C	[353]
Purtători sănătoși de gene	Clasa II a	C	[353, 369]
Asimptomatici	Clasa II a	C	[353, 369]
<i>Evitarea sporturile de performanță/activităților extenuante</i>			
Simptomatici	Clasa I	C	[353]
Purtători sănătoși de gene	Clasa II a	C	[353]
Asimptomatici	Clasa II a	C	[353]
Beta-blocante			
Simptomatici	Clasa I	B	[358]
Asimptomatici	Clasa II a	C	[358]
Simpatectomia cardiacă stângă asociată cu beta-blocante			
Simptomatici cu recurențe sub tratament cu beta-blocante	Clasa II b	B	[371]
Pacemaker (plus beta-blocante)			
Simptomatici cu aritmii dependente de pauze sau bradicardie	Clasa II b	C	[372, 373]
ICD + beta-blocante			
Simptomatici cu recurențe sub tratament cu beta-blocante	Clasa II a	C	[353, 365]
Prevenția secundară			
ICD +beta-blocante	Clasa I	C	[353, 358]
Evitarea sporturile de performanță/a activităților extenuante	Clasa I	C	[353]
Evitarea agenților care prelungesc QT	Clasa I	C	[353]

* Modificarea stilului de viață asociată cu implantarea de ICD la supraviețuitorii unui stop cardiac

Sindromul Brugada

Etiologie și aspecte clinice

Sindromul Brugada^[374] este o afecțiune aritmogenă ce asociază risc crescut de MSC și apare la pacienții cu cord indemn. Incidența la 3 ani a stopului cardiac este de 30% atât la pacienții asimptomatici cât și la cei simptomatici. Boala se caracterizează prin bloc de ramură dreaptă tranzitor și supradenivelare de ST în V1-V3. Bazele genetice pentru una din variantele de SB au fost identificate; s-a demonstrat că SB este un defect alelic al LQT3 prezentând mutații ale canalului de sodiu (SCN5A). Boala se transmite autosomal dominant. Evenimentele cardiace (sincopa sau stopul cardiac) apar în special la bărbații cu vârste medii de 38 de ani (variind între 6 luni și 74 de ani)^[375,376].

MSC se datorează unor aritmii ventriculare polimorfe cu frecvențe înalte, care apar predominant în repaus sau în timpul somnului. Febra poate fi un posibil factor de risc pentru SB deoarece câțiva pacienți au dezvoltat stop cardiac în cursul unui episod febril și cel puțin una din mutații a prezentat afectare funcțională severă la temperatura crescută^[377].

Stratificarea riscului

Deoarece sindromul Brugada a fost descris relativ recent, înțelegerea sa este încă incompletă și rămân numeroase incertitudini atât în privința algoritmilor de stratificare a riscului cât și a managementului.

Parametrii demografici

Sexul masculin și vârsta cuprinsă între 30 și 40 de ani sunt factori de risc pentru MSC^[375, 376] deși au fost descrise și cazuri pediatrice.

Antecedente familiale

Istoricul familiar de MSC este considerat un factor de risc pentru MSC. Ca și în cazul SQTP nu există date care să demonstreze că istoricul familiar este predictor de evenimente cardiace pentru membrii familiei. Supoziția că indivizii afectați, dar fără antecedente familiale ar avea un risc mai scăzut de evenimente cardiace nu este neapărat adevărată^[375,376].

ECG

Identificarea supradenivelării de ST pe ECG de suprafață este diagnostică pentru această afecțiune. Nu există date care să susțină o corelație între amplitudinea supradenivelării ST, morfologia

segmentului ST și prezența sau absența blocului de ramură dreaptă și riscul de MSC.

Aspecte farmacologice

Se pare că administrarea i.v. de blocante ale canalelor de sodiu precum flecainida (2mg/kgc) și ajmalina (1mg/kgc) demască supradenivelarea segmentului ST în formele inaparente de boală^[378]. Sensibilitatea și specificitatea acestei metode nu sunt cunoscute.

Stimularea electrică programată

Rolul SEP în stratificarea riscului este încă discutat. Experiența inițială a arătat^[375] că SEP are un rol major în stratificarea riscului, deoarece inductibilitatea în laboratorul de cateterism a reprezentat un predictor de apariției spontane a fibrilației ventriculare. Recent^[376] au fost prezentate dovezi care arată că SEP are o acuratețe predictivă scăzută de identificare a celor care vor suferi stop cardiac.

Managementul pacienților cu risc crescut

Unii investigatori^[375] susțin că atât pacienții simptomatici (episoade sincopale sau MSC remise) cât și cei asimptomatici care sunt inductibili prin SEP pot beneficia de implantarea unui ICD. Date mai recente recomandă, având în vedere acuratețea predictivă scăzută a SEP, că supraviețuitorii unui stop cardiac și pacienții cu istoric de sincopă sau antecedente familiale de MSC juvenilă să beneficieze de ICD. Managementul pacienților asimptomatici este încă discutat, nu există încă dovezi clare care să ghideze stratificarea riscului la această categorie. Nici un medicament nu s-a dovedit eficient în profilaxia MSC.

Concluzii

Diagnosticul de sindrom Brugada se stabilește în prezența de supradenivelare spontană sau indusă a segmentului ST în derivațiile V1-V3 cu sau fără bloc de ramură dreaptă. Stratificarea riscului nu este încă bine definită. Stopul cardiac apare mai ales la bărbați în decada a III-a, a IV-a de viață; până la 80% dintre victimele stopului cardiac au prezentat un eveniment sincopal anterior. Valoarea predictivă a SEP pentru apariția MSC este încă discutată. La supraviețuitorii unui stop cardiac se recomandă implantarea de ICD. Datorită numărului limitat de studii asupra acestei boli, dovezile utilizate la stabilirea acestor recomandări provin din studii mici, multicentrice, nerandomizate, cu urmărirea de scurtă durată și se bazează mai ales pe opiniile experților.

Recomandări pentru stratificarea riscului de moarte subită cardiacă: sindromul Brugada

	Recomandări	Clasa de	Referințe
		evidență	
Antecedente familiale de moarte subită cardiacă	Clasa II a	C	[375]
Sincopa	Clasa II a	C	[375, 376]
TV/FV inductibile	Clasa II b	C	[375, 376]

Recomandări pentru prevenția morții subite cardiace: sindromul Brugada

	Recomandări	Clasa de	Referințe
		evidență	
Prevenția primară			
ICD			
Simptomatici cu sincopă/ TV	Clasa I	B	[375, 376]
Asimptomatici cu TV/FV inductibilă	Clasa II b	C	[375, 376]
Asimptomatici cu TV/FV neinductibilă	Clasa III	C	[375, 376]
Medicamente antiaritmice	Clasa III	C	[375, 376]
Prevenția secundară			
ICD	Clasa I	B	[375, 376]
Medicamente antiaritmice	Clasa III	C	[375, 376]

Tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică

Etiologie și aspecte clinice

Tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică (TVPC) este o entitate clinică descrisă inițial de către Coumel în 1978^[379] și, apoi, mai pe larg de către Leenhardt în 1995^[380]. Această afecțiune se caracterizează prin tahicardie ventriculară polimorfă indusă adrenergic în absența anomaliilor structurale cardiace. Pacienții afectați de această boală sunt îndrumați de obicei la cardiolog pentru apariția de episoade sincopale; în aproximativ 1/3 din cazuri sunt prezente antecedente familiale de sincopă și MSC^[380].

Aspectul ECG al aritmiilor din TVPC se caracterizează prin tahicardie ventriculară polimorfă care în mod specific prezintă un patern bidirecțional al complexelor QRS. Aritmiile pot fi induse reproductibil în timpul testului de efort sau la administrarea de izoproterenol la frecvențe cardiace peste 120 de bătăi/min^[380]. Absența anomaliilor structurale a fost raportată atât în studiul condus de Leenhardt et al.^[380] pe o perioadă de 7 ani cât și în rapoarte anterioare de TVPC^[381, 382], sugerând prezența unei afectări electrice primare. În primele studii de TVPC nu s-au realizat analize genetice. Totuși, dovada unei transmiteri autosomale sugerează o predispoziție genetică la baza patogenezei TVPC. Mai recent acest concept a fost susținut de Swan și

asoc.^[383] care au decelat un linkage între fenotipul TVPC și locusurile cromozomiale 1q42-q43 în două mari familii afectate.

Manifestările clinice ale TVPC, care sunt foarte asemănătoare cu aritmiile induse prin supraîncărcare intracelulară cu calciu din intoxicația digitalică și evidența clară a aritmiilor mediate adrenergic arată că postdepolarizările întârziate (PDI) și activitatea declanșată sunt mecanismele artimogene probabile la acești pacienți. Pe baza datelor publicate care arată că PDI sunt declanșate de supraîncărcarea intracelulară cu calciu.^[384] S-a ridicat supoziția că gena receptorului uman cardiac pentru Ryanodina (hRyR2) localizată pe cromozomul 1q42-q43 poate fi implicată în determinismul TVPC. hRyR2 este o proteină-cheie în reglarea eliberării de Ca din reticulul sarcoplasmic și în cuplarea excitație-contrație a celulelor miocardice^[385].

Într-un studiu recent, Priori et al.^[386] a demonstrat prezența mutațiilor hRyR2 la patru familii cu TVPC, arătând astfel că o alterare a proteinei hRyR2 se asociază cu fenotipul de TVPC. Aceste date susțin ferm ideea că aritmiile din TVPC sunt cauzate de o supraîncărcare intracelulară de Ca determinată genetic, posibil printr-o "scurgere" de Ca din reticulul sarcoplasmic.

Stratificarea riscului

În acest moment, datorită lipsei de trialuri clinice controlate, informații privind stratificarea riscului la pacienții cu TVPC sunt relativ limitate. Cel

mai mare studiu disponibil este cel raportat în 1995 de Leenhardt et al^[380] care arătat prezența antecedentelor familiale de MSC în 33% din cazuri și o vârstă medie de $7-8 \pm 4$ ani la care a apărut primul episod sincopal. S-a observat că există o corelație clară între vârsta la care apare prima sincopă și severitatea bolii, sugerând că un debut precoce poate fi considerat un indicator de prognostic sever.

Pacienții cu TVPC nu sunt inductibili în mod obișnuit prin SEP^[380], de aceea această metodă nu poate fi aplicată pentru stratificarea riscului. Evaluarea riscului de a dezvolta manifestări clinice severe constă în examinarea clinică, severitatea antecedentelor clinice și prin prezența unor antecedente familiale severe de MSC neelucidate.

Managementul pacienților cu risc înalt

Experiența privind tratamentul farmacologic la pacienții cu TVPC este limitată. În acest moment singura terapie care pare să fie eficientă este intervenția antiadrenergică cu beta-blocante^[380]. Acest lucru se bazează pe o analiză retrospectivă de cazuri publicate care au descris MSC la 4/38 (10,5%) și 10/21 (48%) din pacienții cu și respectiv fără terapie beta-blocantă^[380]. Majoritatea deceselor înregistrate apar în a doua decadă de viață, la tineri aparent sănătoși. Cu toate acestea, aceste date nu pot fi

considerate concludente datorită lipsei de studii controlate. Prezența unei mortalități relativ crescute chiar și la pacienții tratați cu beta-blocante (10,5%) poate indica necesitatea implantării unui ICD cel puțin la acei pacienți cu debut precoce al simptomatologiei și antecedente familiale pozitive de MSC.

Concluzii

Evoluția naturală a TVPC este puțin cunoscută deoarece studii largi nu sunt disponibile. Boala prezintă un risc crescut de MSC la vârste tinere, însă parametrii utili în stratificarea riscului lipsesc. Inductibilitatea prin SEP nu este considerată un predictor precis al prognosticului. Antecedentele de sincopă sau stop cardiac, salve rapide și susținute de TV la monitorizarea Holter sau în timpul testului de efort reprezintă predictorii pentru riscul apariției de evenimente aritmice majore. Tratamentul se face cu beta-blocante, chiar dacă a fost raportată o rată înaltă de recurență a aritmiilor ventriculare. Defibrilatorul implantabil este util în profilaxia secundară în timp ce valoarea sa în profilaxia primară este necunoscută. Pentru că nu sunt disponibile studii largi prospective, recomandările prezentate se bazează pe opiniile unor experți.

Recomandări pentru stratificarea riscului de moarte subită cardiacă: tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică

	Recomandări	Clasa de evidență	Referințe
Fibrilație ventriculară documentată	Clasa I	C	[380]
Istoric familial de moarte subită cardiacă	Clasa II a	C	[380]
Debutul simptomatologiei în copilărie	Clasa II a	C	[380]
Sincopă	Clasa II b	C	[380]

Recomandări pentru prevenția morții subite cardiace: tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică

	Recomandări	Nivel de evidență	Referințe
Prevenție primară			
Beta-blocante	Clasa IIa	C	[380]
ICD	Clasa IIb	Opinia grupului de lucru	
Prevenție secundară			
ICD (și beta-blocante)	Clasa I	Opinia grupului de lucru	
Beta-blocante	Clasa IIa	C	[380]

Stenoza aortică

Etiologie și date clinice

Stenoza aortică (SA) este fie congenitală, fie dobândită urmând carditei reumatismale sau unui proces degenerativ (SA senilă). Istoria naturală a SA este tipic caracterizată printr-o perioadă asimptomatică lungă, timp în care se mărește gradul de stenoză. În 1968, Ross și Braunwald, au arătat că riscul MSC este scăzut (3-5%) la pacienții asimptomatici^[387]. Mai recent, un studiu prospectiv a arătat că MSC nu a survenit la nici unul din cei 123 pacienți asimptomatici urmăriți pentru o perioadă de 2,5 ani^[388]. Manifestările clinice ale SA cuprind: sincopa, angina pectorală și/sau dispneea. O dată cu apariția simptomelor, prognosticul se agravează dramatic, și incidența MSC la pacienții simptomatici variază între 8 și 34% în diferite studii^[387,389-391]. Mecanismele MSC în SA nu sunt bine documentate, deși date substanțiale atribuie un posibil rol fie unui reflex Betzold Jarisch anormal, fie tahiaritmiilor ventriculare sau tulburărilor de conducere atrioventriculare. Analiza ECG Holter la șapte pacienți care au murit subit, a demonstrat prezența tahiaritmiilor ventriculare la șase pacienți, doar unul a avut decesul asociat cu o bradiaritmie^[392]. La mulți pacienți, atât sincopa cât și MSC apar la efort, dar nu este clar dacă sincopa este un predictor pentru MSC. De asemenea stenoza aortică se asociază cu tulburări de conducere ale fasciculului His și al sistemului trifascicular, care sunt mai importante când valva este calcificată^[393].

Stratificarea riscului

Este dificilă predicția istoricului natural al SA la pacienții asimptomatici deoarece riscul de MSC este scăzut. Gradul de stenoză (gradientul sistolic, amplitudinea deschiderii valvulare) gradul de calcificare și severitatea hipertrofiei ventriculare stângi pot fi utilizate pentru a prezice viteza de progresie a stenozei necesitând intervenția chirurgicală^[389].

Cu toate acestea, determinarea riscului de MSC pe baza prezenței aritmiilor ventriculare frecvente și/sau complexe, a potențialelor tardive sau a scăderii variabilității ritmului cardiac este încă în discuție și nu este posibil a fi utilizată ca un predictor pozitiv de înaltă acuratețe pentru indicația de înlocuire a valvei aortice^[388,390-397]. Pentru pacienții cu aritmii ventriculare susținute spontane, Martinez-Rubio et al^[397] au evidențiat că tahicardia ventriculară inductibilă

presupune o probabilitate mult mai înaltă de recurență a evenimentelor tahiaritmice. Braunwald recomandă intervenția chirurgicală la pacienții asimptomatici care au disfuncție de ventricul stâng, cu răspuns anormal la efort (sincopă, hipotensiune) sau atunci când sunt prezente aritmii ventriculare semnificative^[398]. Se pare că înlocuirea valvei aortice trebuie să fie luată în considerare dacă există o disfuncție importantă de VS, dar astfel de pacienți cu risc înalt sunt rareori asimptomatici.

După înlocuirea valvei aortice, pacientul rămâne cu un oarecare risc de MSC prin aritmii cardiace, bloc de ramură și bloc cardiac complet, prin diminuarea funcției ventriculului stâng, hipertrofiei și fibrozei reziduale a ventriculului stâng, boală coronariană ischemică coexistentă sau disfuncție de proteză. În acest grup de pacienți MSC a avut o incidență de 2-4% pe o perioadă de urmărire de 7 ani^[399-401]. O incidență mai mare a MSC a fost raportată la începutul perioadei de recuperare (la trei săptămâni) după înlocuirea valvulară^[402]. Blocul AV complet tranzitor perioperator nu prezice recurența tardivă a tulburării de conducere^[403]. Factori predictivi pentru blocul atrioventricular care necesită pacing permanent au fost: tulburări de conducere preexistente, fracție de eiecție scăzută și calcificarea subaortică a septului interventricular^[404].

Managementul pacienților cu risc înalt

Pacienților cu stenoză aortică moderată și în special cei cu stenoză severă li se va recomanda să își restrângă activitatea fizică. Unul din obiectivele tratamentului chirurgical al SA îl reprezintă prevenția MSC. Deși se consideră că tratamentul chirurgical reduce riscul MSC, acesta trebuie apreciat comparativ și cu mortalitatea chirurgicală și cu complicațiile cunoscute ale protezelor valvulare^[390-399]. Mulți clinicieni amână intervenția chirurgicală până la apariția simptomatologiei. Pacienții trebuie învățați despre simptomele tipice ale bolii și despre necesitatea intervenției chirurgicale imediate după apariția simptomelor. Dacă un pacient este supus unei operații de by-pass coronarian, înlocuirea concomitentă a valvei aortice poate fi luată în considerare pentru a se evita o reintervenție precoce.

Pacienții cu tahicardie ventriculară susținută sau fibrilație ventriculară inductibile la studiul electrofiziologic trebuie să fie luați în evidență pentru implantarea unui cardioverter^[397]. Rolul amiodaronei ca terapie antiaritmice este neclar.

Concluzii

Dintre pacienții care decedază din cauza SA, moartea este subită la 20% din cazuri. În absența simptomelor cardiace supraviețuirea este excelentă fără înlocuirea valvei. Valoarea prognostică a testelor hemodinamice și electrofiziologice este limitată. Aceste informații provin numai din mici studii

observaționale. Pacienții asimptomatici dar cu SA severă hemodinamic trebuie urmăriți îndeaproape și la apariției simptomelor trebuie supuși cât mai rapid intervenției chirurgicale. La pacienții cu tahiaritmii ventriculare trebuie luată în considerare implantarea unui ICD. Recomandările se bazează pe un număr mic de studii și pe opinia experților.

Recomandări pentru stratificarea riscului morții subite cardiace: stenoza aortică

	Recomandări	Nivel de evidență	Referințe
Înainte de înlocuirea valvei aortice			
Pacienți simptomatici	Clasa I	C	[387-391]
Pacienți asimptomatici			
▪ Aritmii ventriculare semnificative (TV inductibil la SEP)	Clasa IIa	C	[397]
▪ Disfuncție VS	Clasa IIa	C	[398]
▪ Răspuns anormal la efort	Clasa IIa	C	[398]
▪ Gradul de stenoză	Clasa IIb	C	[388]
După înlocuirea valvei aortice			
Aritmii ventriculare semnificative	Clasa IIa	C	[397]

Recomandări pentru prevenția morții subite cardiace la pacienții cu stenoză aortică

	Recomandări	Nivel de evidență	Referințe
ICD (prevenție secundară)	Clasa I	C	[397]
Înlocuirea valvei aortice	Clasa I	B	[390, 399]
Amiodaronă	Clasa IIa	Opinia grupului de lucru	

Prolapsul valvei mitrale

Etiologie și date clinice

Prolapsul valvei mitrale (PVM) a fost considerat o boală cu prevalență mare, mai ales datorită utilizării inițiale a unor criterii ecocardiografice nespecifice^[405]. Prevalența a scăzut semnificativ după propunerea unor criterii rafinate de diagnostic. Date recente din studiul Framingham, pe un grup de pacienți neselectați din ambulator, indică o prevalență scăzută a PVM de 1-3% din 3491 subiecți^[406]. PVM este în majoritatea cazurilor o condiție benignă^[406-408]. MSC a fost raportată în asociere cu PVM^[408-410]. Cu toate acestea cazuri bine documentate sunt rare iar atât detalii clinice cât și datele necroptice sunt absente sau sărace. Se presupune că MSC din PVM este o aritmie, fibrilația ventriculară fiind probabil responsabilă pentru MSC în majoritatea cazurilor. Zuppiroli et al. au raportat rezultatele unui studiu prospectiv în care 316 subiecți au fost urmăriți pe o perioadă medie de 102 luni^[408]. În acest interval au existat numai 6 decese de cauză

cardiacă, numai 3 din cazuri cu MSC – iar un pacient a beneficiat de reparația valvei mitrale cu 14 luni înainte de deces. Cu toate acestea trebuie subliniat că datorită prevalenței relativ înalte a PVM în populația generală, chiar un nivel scăzut al complicațiilor poate conduce la un număr mare de persoane afectate. Dintre 163 morți subite cardiace la oameni tineri, PVM a fost singura patologie cardiacă la 17 pacienți (10% din cazuri)^[410].

Stratificarea riscului

Cuspele redundante și mixomatoase sunt cele mai importante elemente ecocardiografice asociate cu MSC. În studiul lui Nishimura et al. toți cei 6 pacienții cu PVM care au murit subit au avut cuspe redundante, în timp ce MSC nu a apărut la nici unul din cei 231 de pacienți cu valve non redundante^[411]. Relația dintre existența și severitatea regurgitării mitrale și MSC este neclară^[409, 411-413]. Nici în studiul lui Zuppiroli regurgitarea mitrală nu a fost un factor de risc evident pentru MSC^[408]. Boudoulas et al.^[412] și Campbell et al.^[414] au găsit o asociere între modificările segmentului S1 în teritoriul infero-lateral și prezența fibrilației sau

tahicardiei ventriculare. Din alte studii s-a decis că prelungirea intervalului QT și creșterea dispersiei QT pot fi markeri utili ai mortalității aritmice^[415,416]. Un factor de risc pentru MSC s-au considerat a fi extrasistolele ventriculare complexe sau frecvente, dar valoarea lor prognostică nu a fost dovedită^[417]. SAECG poate fi folositor în identificarea pacienților cu PVM care au predispoziție pentru aritmii maligne^[413]. Inductibilitatea tahicardiei ventriculare în timpul SEP nu pare să fie de ajutor^[413]. Cel mai important marker prognostic pentru MSC la acest grup de pacienți sunt stopul cardiac în antecedente, un istoric familial de MSC la o vârstă tânără și redundanța de valvă mitrală^[409, 411,412].

Managementul pacienților cu risc înalt

Nici un studiu prospectiv nu a evaluat eficacitatea beta-blocantelor sau medicamentelor antiaritmice în prevenția MSC. Totuși, agenții beta-blocanți sunt considerați prima linie de tratament la pacienții simptomatici. Pacienții cu stop cardiac în

antecedente trebuie luați în considerare pentru implantarea ICD.

Concluzii

PVM este de obicei benign, legătura sa cu MSC a fost sugerată dar niciodată demonstrată. Ca urmare din lipsa informațiilor nu se poate stabili o intervenție profilactică care ar putea reduce riscul de MSC. Nici o constatare individuală nu reprezintă un predictor substanțial pentru oprirea cardiace. În majoritatea cazurilor de MSC sunt implicați pacienți cu stop cardiac anterior sau cu sincopă, istoric familial de MSC la o vârstă tânără și valvă mitrală redundantă. Alți markeri clinici, ecocardiografici și electrocardiografici, inclusiv evaluarea electrofiziologică nu au valoare în determinarea unui subgrup de pacienți cu risc înalt. La supraviețuirii unui stop cardiac trebuie avută în vedere implantarea unui ICD. Aceste concluzii sunt bazate doar pe date din mici studii observaționale și pe consensul experților.

Recomandări pentru stratificarea riscului morții subite cardiace: prolapsul de valvă mitrală

	Recomandări	Nivel de evidență	Referințe
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 și dispersia QT	Clasa IIb	C	[415,416]
Aritmie ventriculară complexă și frecventă	Clasa IIb	C	[417]
Regurgitarea mitrală	Clasa IIb	C	[408,411,412]
Inducerea SEP	Clasa IIb	C	[413]
SAECG	Clasa IIb	C	[413]

Recomandări pentru prevenția morții subite cardiace: prolapsul valvei mitrale

	Recomandări	Nivel de evidență	Referințe
ICD (prevenție secundară)	Clasa I	Opinia grupului de lucru	
Beta-blocante*	Clasa III	Opinia grupului de lucru	

*Beta-blocantele pot fi folosite prin diminuarea numărului ESV, dar valoarea lor în prevenirea MSC nu a fost încă demonstrată

Originea anormală a arterelor coronare

Etiologie și date clinice

Anomaliile arterelor coronare sunt rare. Prevalența acestor anomalii în populația generală este necunoscută, variază de la 0,3% până la 1,2% la pacienții trimiși la angiografie coronară^[418-421]. Cea mai frecventă anomalie coronariană implică artera circumflexă – cel mai frecvent vasul își are originea în sinusului coronar drept. La acest grup de pacienți

supraviețuirea nu a fost afectată^[421]. Totuși originea unei artere coronare stângi din porțiunea dreaptă sau non-coronariană a sinusului Valsalva pare să fie asociată cu creșterea incidenței MSC, mai ales când artera trece printre rădăcina aortei și a arterei pulmonare^[419-420]. Originea anormală a coronarei drepte din sinusul Valsalva stâng a fost de asemenea asociată cu MSC dar pare să nu asocieze același risc ca în cazul unei anomalii de origine coronariană stângă^[419, 420, 422]. La bolnavii cu artera coronară stângă având origine în artera pulmonară, care ajung la vârsta adultă, MSC este cea mai frecventă cauză de deces^[423-424].

Stratificarea riscului

MSC apare tipic la bărbați în timpul sau după un efort fizic. Din păcate datele din literatură arată că diagnosticul acestor anomalii în timpul vieții este posibil doar la aproximativ 20% din pacienți. Prezența unei anomalii a arterelor coronare trebuie să fie luată în considerare la pacienții tineri, în special bărbați, cu durere toracică la efort sau sincopă însoțită de modificări neexplicate a QRS sau ST-T, sau la cei resuscitați cu succes. Testul de efort, harta de flux Doppler color și ecocardiografia transesofagiană sunt teste noninvazive utile pentru diagnosticul originii anormale a arterei coronare stângi^[420,422,425,426]. Cu toate acestea coronarografia este indicată la toți pacienții tineri supraviețuitori ai unui stop cardiac chiar în cazul testului de efort negativ.

Managementul pacienților cu risc înalt

La pacienții cu origine anormală a arterei coronare stângi în artera pulmonară, reimplantarea

coronarei în aortă scade mortalitatea și morbiditatea pe termen lung^[424]. La pacienții cu origine aberantă a arterei coronare stângi sau drepte resuscitați cu succes din fibrilație ventriculară, este oportună intervenția chirurgicală (de obicei by-pass). La pacienții rămași simptomatici cu ischemie miocardică dovedită, trebuie luată în considerare intervenția chirurgicală^[419,420,422].

Concluzii

MSC survine în special la indivizii cu origine anormală a arterei coronare stângi din sinusul Valsalva drept sau non-coronarian. De aceea se impune o atenție deosebită în evaluarea pacienților tineri cu durere toracică sugerând angina. Intervenția chirurgicală pare să fie cea mai adecvată modalitate de tratament la pacienții cu risc înalt de MSC. Informațiile provin dintr-un număr limitat de mici studii observaționale și din concluziile comisiei de experți.

Recomandări pentru stratificarea riscului morții subite cardiace: origine anormală a arterelor coronare

	Recomandări	Nivel de evidență	Referințe
Stop cardiac în antecedente	Clasa I	C	[419,420,422,423]
Pacienți tineri, în special bărbați cu durere toracică la efort sau sincopă și modificări ECG	Clasa IIa	C	[419,420,422,423]

Recomandări pentru prevenția morții subite cardiace: origine anormală a arterelor coronare

	Recomandări	Nivel de evidență	Referințe
Chirurgie	Clasa I	C	[419,420,422,]

Punțile miocardice

Etiologie și date clinice

Punțile miocardice constau într-un fascicul de fibre musculare care acoperă o arteră coronară epicardică pe o distanță variabilă. Incidența punților miocardice la angiografie (0,5% - 4,5%) este cu mult mai mică decât cea din studiile patologice (15%-85%)^[427,428]. Artera descendentă anterioară este vasul afectat în majoritatea cazurilor. Aspectul angiografic tipic este îngustare sistolică a vasului prin compresie miocardică tranzitorie. La o populație de pacienți simptomatici, angiografia coronariană cantitativă demonstrează de asemenea creșterea întârziată și incompletă a diametrului vasului în mezo- și telediastolă^[429]. Cu toate că majoritatea punților miocardice sunt considerate inoensive ele pot produce în unele cazuri ischemie miocardică, infarct

miocardic, aritmii ventriculare maligne, bloc atrioventricular, și MSC^[430-433].

Stratificarea riscului

Identificarea și evaluarea severității punților miocardice are importanță clinică. Pentru evaluarea importanței hemodinamice a punților miocardice pot fi utile: testul de efort ECG, testul de stress ecocardiografic la dobutamină, sau scintigrama miocardică de perfuzie. În cazuri selectate, pentru a obține detalii funcționale din zona punții miocardice sunt necesare măsurarea vitezei Doppler intracoronare sau angiografie în timpul testului de stress la dobutamină^[429,433]. Punțile miocardice se găsesc la 30-50% din pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă fiind o cauză posibilă de MSC la acești pacienți^[434].

Abordarea pacienților cu risc înalt

Simptomele datorate unei punți miocardice se ameliorează de obicei la beta-blocant^[435]. Beta-blocantele sunt utile prin efectul lor inotrop și cronotrop negativ. Nitrații cresc îngustarea sistolică la angiografie și pot agrava simptomele^[429]. La pacienții refractari la terapia medicală se poate lua în considerare intervenția chirurgicală (miotomia și/sau by-pass-ul coronarian), angioplastia sau stentarea^[436,437].

Concluzii

Prognosticul pe termen lung al pacienților cu punte miocardică izolată pare să fie excelent, dar în anumite cazuri acestea pot cauza tahiaritmii ventriculare și MSC. La pacienții simptomatici angiografia coronariană cantitativă, analiza fluxului Doppler și ecografia intravasculară sunt folosite pentru a caracteriza puntea miocardică. Tratamentul medical cu beta-blocante, angioplastia sau stentarea pot reprezenta alternative terapeutice.

Această informație se bazează pe un număr limitat de studii observaționale mici și opinia în consens a experților a fost sursa primară a recomandărilor.

Recomandări pentru stratificarea riscului morții subite cardiace: puntea miocardică

	Recomandări	Nivel de evidență	Referințe
Stop cardiac sau TV simptomatic în antecedente	Clasa I	C	[431,432]
Ischemie miocardică dovedită	Clasa IIa	C	[433]

Recomandări pentru prevenția riscului morții subite cardiace: puntea miocardică

	Recomandări	Nivel de evidență	Referințe
Chirurgie la pacienții cu ischemie	Clasa I	C	[436]
Beta-blocante	Clasa IIa	C	[435]
Nitrați	Clasa III	C	[429]

Sindromul Wolf-Parkinson-White

Etiologie și date clinice

Prevalența patern-ului ECG Wolf-Parkinson-White (WPW) variază de la 0,1 la 0,3 %. WPW poate duce la MSC atunci când fibrilația atrială conduce la activare ventriculară foarte rapidă prin conducere pe o cale accesorie atrioventriculară cu perioadă refractară anterogadă scurtă și degenerează în fibrilație ventriculară. MSC în sindromul WPW este rară dar este un eveniment dramatic la un pacient altfel sănătos. La pacienții simptomatici din centrele de referință terțiare prevalența pacienților cu istoric de MSC abortivă este de 2-11%^[438]. Studiile populaționale de bază indică o incidență mult mai scăzută a MSC (0,15%/an)^[439,440].

Stratificarea riscului

O serie de studii efectuate pe supraviețuitorii MSC au arătat o incidență crescută a următorilor markeri: istoric de tahicardie simptomatică; intervale RR scurte între bătăile cu aspect de preexcitație din

timpul fibrilației atriale; căi accesorii multiple; căi accesorii localizate posteroseptal; și o incidență crescută a anomaliei Ebstein^[438,441-444]. O diversitate de teste neinvazive (ECG Holter, test de efort, test farmacologic) și teste invazive (studiul electrofiziologic) au fost propuse pentru evaluarea riscului de MSC. Un patern intermitent de preexcitație și dispariția bruscă a acestuia în timpul efortului indică un risc scăzut. De asemenea, dispariția aspectului de preexcitație după administrarea intravenoasă de substanțe ca ajmalina sau procainamida este utilizată pentru a identifica pacienții cu risc scăzut^[445]. Cu toate acestea stimularea simpatică (efortul, anxietatea, alcoolul) pot scurta perioada refractară a căii accesorii. Conducerea frecventă prin calea accesorie în timpul fibrilației atriale a fost acceptată ca un marker de risc sensibil, dar specificitate și valoarea predictivă pozitivă sunt mici. Totuși un interval RR preexcitat >250ms a avut o valoare predictivă negativă >95%^[446].

Aproximativ 50% din pacienții cu patern ECG de WPW nu au istoric de aritmii. Majoritatea pacienților asimptomatici cu WPW au un prognostic bun. Sincopa a rămas fără valoare predictivă pentru MSC într-un studiu^[446] dar MSC poate fi prima manifestare a bolii^[438]. La studiul electrofiziologic,

aproximativ 20% din pacienți vor avea un ritm ventricular rapid în timpul fibrilației atriale induse^[447,448]. Totuși specificitatea și valoarea predictivă pozitivă a acestui indicator prognostic invaziv poate fi prea scăzută pentru utilizarea de rutină la pacienții cu WPW asimptomatici^[442]. Deci, utilitatea studiului electrofiziologic pentru stratificarea riscului ar trebui rezervată pentru pacienți selectați cu un istoric familial de MSC sau indivizi al căror stil de viață sau activitățile profesionale necesită o evaluare a riscului. Un studiu electrofiziologic amănunțit este esențial când ablația RF a căii accesorii trebuie efectuată la pacienții simptomatici.

Abordarea pacienților cu risc înalt

Resuscitarea fibrilației ventriculare documentată sau a fibrilației atriale cu răspuns ventricular rapid pe o cale accesorie, este indubitabil indicație de ablație a căii accesorii^[449]. Tahiaritmiile simptomatice trebuie tratate individual. Indivizilor cu WPW asimptomatic trebuie să li se recomande ablație prin cateter numai în condiții speciale ca istoric familial de MSC, profesioniști cu risc înalt (pilot, miner, operator de echipamente în industria grea etc) și la atleți. Cu toate acestea mulți medici recomandă ca majoritatea pacienților cu paten ECG de WPW să fie tratați prin ablație RF pe motive că stratificarea riscului este nesigură, iar terapia disponibilă este și

eficientă și sigură. Această abordare nu poate fi justificată din perspectiva cost-eficiență.

Concluzii

La pacienții cu sindrom WPW, studii asupra istoriei naturale au raportat o frecvență a MSC de 0,15%/an, cauza cea mai frecventă este degenerarea fibrilației atriale cu răspuns rapid în fibrilație ventriculară. Supraviețuitorii MSC au tendința de a fi simptomatici, au intervale RR scurte (<250ms) în timpul fibrilației atriale și au căi accesorii multiple sau localizate postero-septal. Studiul electrofiziologic cu inducerea fibrilației atriale și determinarea intervalelelor RR între complexe QRS preexcitate are o sensibilitate înaltă dar o specificitate și valoare predictivă pozitivă limitată. Aceste date rezultă dintr-o analiză bine concepută a unor studii nerandomizate. Testele noninvazive (preexcitație intermitentă, dispariția preexcitației în timpul efortului sau sub terapie antiaritmică) nu sunt foarte folositoare în stratificarea riscului. Aceste informații se bazează pe studii observaționale relativ mici. Ablația prin cateter este recomandată la pacienții cu risc pentru MSC în special accia care au fost resuscitați din fibrilație ventriculară sau au avut fibrilație atrială cu răspuns ventricular rapid. Indicațiile asupra procedurii terapeutice sunt bazate pe consensul experților și experiența clinică.

Recomandări pentru stratificarea riscului morții subite cardiace: Sindromul WPW

	Recomandări	Nivel de evidență	Referințe
Interval RR scurt (<250ms) în timpul fibrilației atriale	Clasa IIa	B	[441,443,444,446]
Perioada refractară scurtă (<270ms) a căii accesorii anterograde	Clasa IIa	B	[438,439,444]
Căi accesorii multiple	Clasa IIa	C	[438,439,443,444,]
Dispariția preexcitației la testul cu ajmalina sau procainamidă (risc scăzut)	Clasa IIb	C	[445]
Sincopă	Clasa IIa	C	[446]

Recomandări pentru prevenția riscului morții subite cardiace: Sindromul WPW

	Recomandări	Nivel de evidență	Referințe
Ablația prin cateter – prevenție secundară	Clasa I	C	[449]
Ablația prin cateter:	Clasa I	C	[449]
- Pacienți simptomatici cu fibrilație atrială și răspuns rapid pe cale accesorie			
Ablația prin cateter:	Clasa IIa	C	[449]
- Pacienți asimptomatici cu istoric familial de MSC, profesii cu risc înalt, atleți			
medicamente AA clasa Ia, Ic, Amiodarona *	Clasa IIb	Opinia grupului de lucru	

*alternativa la ablație pentru pacienții asimptomatici

Tulburări de conducere la nivelul nodului sinusal și atrioventriculare

Bradiaritmiile determină aproximativ 20% din morțile subite cardiace (SCD/ MSC) documentate^[67, 450, 451].

Termenul “bradiaritmie” este folosit pentru a cuprinde un spectru larg de condiții în care sunt afectate generarea și propagarea frontului de excitație de la nodul sinusal până la miocardul de lucru. Paragrafele de mai jos trec în revistă relația dintre tulburările de conducere și MSC.

Disfuncția de nod sinusal

Etiologie și date clinice

Aproximativ 50% din cardiostimulări sunt determinate de disfuncția de nod sinusal (SND/ DNS)^[452]. Această boală include existența unui spectru larg de aritmii, de la bradicardie sinusală inadecvată, pauze sinusale și bloc sino-atrial la o varietate de tahiaritmii atriale.

Prognosticul nu este bine definit dar depinde de boala cardiacă subiacentă sau asociată. S-a sugerat că implantarea unui stimulator nu modifică prognosticul pacienților cu DNS; totuși, aceste rezultate derivă dintr-un studiu relativ vechi, nerandomizat și non-prospectiv^[453]. Alte studii au demonstrat că pacienții nestimulați cu disfuncție de nod sinusal au o calitate a vieții mai proastă, morbiditate și chiar mortalitate mai ridicate^[387, 454]; oricum, o evaluare sistematică lipsește.

Stratificarea riscului

Disfuncția de nod sinusal care determină bradicardie severă sau pauze este asociată clinic cu episoade de vertij, presincope sau sincopă, și probabil și cu MSC. Aceasta din urmă apare mai ales la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. Mecanismul fiziopatologic care determină decesul este probabil o pauză lungă în care nu există ritmuri de scăpare, sau o tahiaritmie ventriculară prin anomalii ale repolarizării dependente de pauză.

Din nefericire, foarte puțini parametri sunt disponibili pentru evaluarea riscului MSC la pacienții cu disfuncție de nod sinusal. Fără îndoială că o anamneză relevând episoade sincopale, mai ales când se acompaniază cu un anumit grad de rănire, reprezintă un criteriu de severitate al bolii, pe când indicii electrocardiografici, cum ar fi durata pauzelor la monitorizarea Holter, se corelează slab cu prognosticul. O metodă mai recentă, implantarea de sisteme de înregistrare a aritmiilor cu incidență rară (loop recorders) pare să aducă informații în plus în

evaluarea bolii, și pot contribui la ameliorarea stratificării riscului^[455].

Managementul pacienților cu risc înalt

Cardiostimularea permanentă atrială sau bicamerală a pacienților cu disfuncție de nod sinusal ameliorează simptomelor și îmbunătățește calitatea vieții, reduce morbiditatea și incidența fibrilației atriale. A fost demonstrat în repetate rânduri ca stimularea ventriculară este mai puțin benefică. Efectul implantării unui pace-maker asupra supraviețuirii este necunoscut^[456].

Tulburări de conducere atrioventriculare și intraventriculare

Istoria naturală a tulburărilor de conducere atrioventriculare și intraventriculare a fost evaluată în ultimele decenii în studii non-randomizate și observationale^[457-459].

Aceste tulburări determină frecvent presincope sau sincopă și rar MSC. Cardiostimularea permanentă duce la îmbunătățirea marcată a calității vieții, dar efectul său asupra supraviețuirii este încă un subiect de dezbatere.

Tulburări dobândite de conducere la nivelul nodului atrioventricular

Blocul atrioventricular (BAV) gradul I și gradul II tip I (Wenckebach) au prognostic bun, în timp ce BAV gradul II tip II, intra- sau infrahisian, progresează frecvent până la BAV gradul III și necesită cardiostimulare permanentă profilactică^[460-463].

BAV gradul III este cel mai frecvent determinat de procese degenerative miocardice sau de boala cardiacă ischemică. Câteva studii non-randomizate au arătat că stimularea permanentă îmbunătățește supraviețuirea la acești pacienți^[464, 465].

Blocurile bi- și trifasciculare

Studiile prospective la pacienți asimptomatici cu bloc bifascicular cronic au demonstrat că boala avansează încet spre bloc atrioventricular gradul II^[458, 466] și că cea mai frecventă cauză de MSC este o tahiaritmie ventriculară survenind mai ales la bolnavi care au și boală coronariană ischemică, insuficiență cardiacă și/sau vârstă înaintată^[467]. Ca urmare, la acești pacienți poate fi indicată stimularea electrică programată pentru evaluarea inducibilității aritmiilor

ventriculare^[468-472]. Pacienții cu bloc bi- sau trifascicular și sincopă și cei cu bloc intermitent de gradul III au o incidență mai mare a MSC, care nu este redusă semnificativ de cardiostimulare permanentă^[473], susținând conceptul că MSC poate fi frecvent rezultatul tahiaritmiilor ventriculare. Există date divergente asupra valorii prelungirii intervalului HV ca predictor de risc de MSC prin bradiaritmie la acești pacienți și este un fapt unanim acceptat că un interval HV de peste 75 ms este slab predictiv pentru evenimente majore. Pe de altă parte, unii autori cu experiență arată că un interval HV de peste 100 ms definește un subgrup de pacienți cu risc extrem de ridicat, la care cardiostimularea permanentă este esențială^[474-476].

Semnificația blocului de ramură (BR) ca marker independent pentru MSC este de asemenea controversată. BR a fost considerat ca un factor ce contribuie la MSC în mare măsură datorită frecvenței apariții sale la pacienții cu risc înalt. La pacienți cu cord normal, prezența BR nu pare să reflecte un prognostic prost. Pe de altă parte, în infarctul miocardic acut tratat cu trombolitic, existența blocului de ramură identifică un subset de pacienți cu risc înalt^[477-479].

Tulburările de conducere atrioventriculară în infarctul miocardic acut

Prognosticul pe termen lung al supraviețuitorilor unui infarct miocardic acut (IMA) care dezvoltă tulburări de conducere pare să fie legat mai ales de întinderea injuriei miocardice și de tipul de tulburare de conducere. Este larg acceptat faptul că apariția la un pacient cu infarct miocardic anterior a unei tulburări persistente de conducere intraventriculară, cu excepția hemiblocului anterosuperior stâng, aduce prognostic nefavorabil și risc crescut de MSC atribuibilă nu numai blocului de grad înalt sau complet cât și aritmiilor ventriculare^[480, 481]. Pentru combinațiile bloc de ramură stângă plus bloc atrioventricular de grad înalt sau gradul III pe de o parte și bloc de ramură dreaptă și hemibloc anterosuperior sau posteroinferior stâng pe de altă parte prognosticul este rezervat^[482]. Blocul fascicular alternant este de asemenea o condiție cu prognostic prost care necesită urgent cardiostimulare profilactică. Deși utilizarea terapiei trombolitice reduce incidența blocurilor atrioventriculare și necesitatea cardiostimularii temporare, ea nu are efect asupra mortalității pacienților cu IMA la care apar BAV. BAV în contextul infarctului miocardic acut inferior apare de obicei la nivel nodal și are prognostic favorabil. Cardiostimularea permanentă este rar

necesară, numai dacă blocul persistă pentru mai mult de 14 – 16 zile.

Blocul atrioventricular congenital

În ultimii câțiva ani, mai multe studii au indicat că implantarea de pace-maker îmbunătățește supraviețuirea pacienților cu bloc cardiac complet congenital (CCHB/ BCCC)^[483-485].

MSC poate fi manifestarea inițială la pacienți anterior asimptomatici cu BCCC, chiar fără boală cardiacă structurală, neexistând o perioadă sigură bine definită nici în viața intrauterină nici după naștere. Decesul este determinat fie de pauze fără ritmuri de scăpare, fie de tahiaritmii ventriculare mediate de pauze. În ultimul caz și mai ales la pacienții cu BCCC și interval QT prelungit, postdepolarizările precoce și dispersia refractarității ventriculare ca rezultat al pauzelor sau a secvențelor RR lung-scurt reprezintă mecanismul electrofiziologic primar al aritmiilor ventriculare fatale^[486-487]. Fără îndoială, la pacienții cu BCCC, o frecvență cardiacă scăzută (sub 50 b/min), prezența intervalului QT lung și existența de defecte cardiace structurale determină risc de MSC și reprezintă indicații de cardiostimulare.

Condiții specifice de apariție a tulburărilor funcționale ale nodului sinusal și de conducere

MSC după transplant cardiac orthotopic

Frecvența sinusală și tulburările de conducere după transplant cardiac sunt probabil determinate de timpul de ischemie și de severitatea reacției de reject. Ateroscleroza coronariană, fenomenele de reject acute și cronice, hipertensiunea și fibroza nespecifică legată de utilizarea ciclosporinei, toate acționează în perioada de după externare afectând atât miocardul de lucru cât și sistemul de conducere. În studiul lui Patel și col^[488], care au investigat 257 de decese, MSC a avut o incidență de 9,7%, dintre care 20% au survenit la <12 luni de la transplant. Este consens că atât bradiaritmiile, cât și tahiaritmiile, datorate fie disfuncției de nod sinusal fie blocului cardiac complet, sunt implicate în etiologia decesului precoce^[489].

Moartea subită după ablația nodului atrioventricular și moartea subită la pacienți cardiostimulați

Apariția de tahiaritmii ventriculare polimorfe și MSC după ablația completă a NAV, indiferent dacă

se folosește curentul continuu sau radiofrecvența (RF) ca surse de energie, este o problemă semnificativă clinic, MSC apărând la 2 – 3% din cazuri^[490-491]. Mecanismul de deces este încă neclar, putând fi explicat de prelungirea repolarizării și a refractarității dependent de bradicardie, mai ales în primele 24 ore de la procedură, și mai ales la pacienții la care durata repolarizării era prelungită și anterior^[73, 492].

Recomandările de atitudine includ cardiostimularea cu frecvență relativ ridicată și monitorizarea ECG continuă în perioada vulnerabilă reprezentată de primele 24 ore de la procedură.

Cât despre istoria naturală a pacienților cardiostimulați, este estimat că decese subite și neașteptate survin la 12 – 31% din ei la luni sau ani după implantarea pace-maker-ului. Zehender și col. au raportat o incidență de 23% a MSC la pacienți cardiostimulați^[73]. Frecvența cu care apare MSC a fost de trei ori mai ridicată în primul an de la implantarea pace-maker-ului decât ulterior. Același autor a sugerat că o deficiență a sensing-ului sau

stimularea asincronă pot iniția aritmii ventriculare maligne.

Concluzii

În general, MSC poate fi atribuită unor mecanisme implicând bradiaritmii în 15 – 20% din cazuri. Este important de notat că la numeroși pacienți bradicardici cu disfuncție ventriculară stângă MSC survine ca urmare a unei tahiaritmii ventriculare.

Tulburările de conducere intraventriculare au fost asociate cu decese bradiaritmice, dar atunci când defectul de conducere este datorat unei anomalii cardiace structurale, MSC poate fi de asemenea consecința unei tahiaritmii ventriculare. Tulburările de conducere intraventriculare pot determina morți bradiaritmice, în timp ce MSC poate fi cauzată și de tahiaritmii ventriculare la acești pacienți. Cardiostimularea ameliorează cu siguranță simptomele pacienților bradiaritmici și ar putea limita mortalitatea

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

	Recomandări	Nivel de evidență	Referințe
<i>Bloc AV dobândit la adulți</i>			
BAV gradul III	Clasa IIa	C	[464, 465]
BAV gradul II tip II	Clasa IIa	C	[461]
Sincopă	Clasa IIa	B	[458, 474]
Boală cardiacă coexistentă sau insuficiență cardiacă	Clasa IIa	C	[465]
<i>Bloc AV congenital gradul III</i>			
Sincopă	Clasa I	B	[484, 485]
QTc prelungit	Clasa I	B	[486, 487]
Boală cardiacă congenitală	Clasa I	C	[486, 487]
<i>Bloc bi- sau trifascicular cronice</i>			
Boală cardiacă coexistentă sau insuficiență cardiacă	Clasa I	B	[467]
Sincopă	Clasa IIa	B	[469, 471, 472, 474]
HV ≥ 100 ms sau bloc infrahisian indus prin pacing	Clasa IIa	C	[475, 476]
Inducibilitate la studiul electrofiziologic	Clasa IIa	B	[468, 469]

Recomandări pentru prevenția MSC: anomalii ale sistemului de conducere

	Recomandări	Nivel de evidență	Referințe
Cardiostimulare la pacienții din subgrupele cu risc înalt	Clasa I	C	[461-463, 484, 485]

Cordul athletic

Etiologie și date clinice

În ultimii ani interesul comunității medicale și a publicului larg în ceea ce privește cauzele morților subite și neașteptate la sportivi a crescut considerabil^[493- 496]. Studiile bazate pe autopsii au documentat defecte structurale cardiace responsabile pentru MSC la sportivi de performanță și la persoane cu stil de viață care include practicarea sportului^[265, 323, 497- 505]. Este de menționat că anomaliile cardiovasculare sus-numite nu trebuie confundate cu adaptările fiziologice ale dimensiunilor cordului evidențiable la mulți sportivi^[506], constând în creșterea masei ventriculare stângi prin dilatarea cavității sau creșterea grosimii pereților sau ambele^[507- 509]. Precauția este necesară și la atribuirea de estimări de prevalența diferitelor boli cardiovasculare presupuse a fi cauza MSC la sportivi. Selecția cazurilor și diferențele geografice influențează inevitabil achiziția și interpretarea datelor în absența unor registre naționale sistematice în domeniu. În plus, anomalii primordiale electrice (determinate de mutații ale genelor ce codifică canale ionice) ca sindromul de QT lung, sindromul Brugada și tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică nu sunt identificabile prin autopsiile de rutină și pot fi diagnosticate fiabil numai prin analiza traseelor ECG înregistrate în timpul vieții.

Cauzele cardiovasculare ale MSC la sportivi variază substanțial în raport cu vârsta la care se produce decesul. La sportivi de peste 35 ani (în principal alergători în curse de fond sau jucători de rugby, squash sau golf) cauza principală de deces este boala coronariană aterosclerotică, de multe ori severă și difuză la persoane cu factori de risc cunoscuți și simptomatice^[505]. Invers, la sportivi de sub 35 ani un grup de aproximativ 20 de afecțiuni cardiovasculare variate, în principal congenitale, rare în populația generală, își împart responsabilitatea de a provoca MSC.

Câteva studii au arătat cardiomiopatia hipertrofică (CMH) ca fiind cea mai frecventă cauză singulară de MSC la sportivi tineri de performanță, ea determinând până la o treime din evenimentele fatale^[254, 256, 501, 503]. Următoarele ca importanță și frecvență după CMH sunt anomaliile congenitale coronariene implicând originea inadecvată a sinusului aortic, cea mai comună fiind originea truchiului comun din sinusul Valsalva anterior (drept)^[256, 422, 510, 511]. Malformațiile coronariene pot rămâne silențioase perioade lungi și deseori lipsesc și semnele premonitorii (de ex. sincopa de efort sau durerea toracică) și modificările ECG^[511]. De asemenea, boala

aterosclerotică coronariană și ruptura plăcii de aterom pot fi responsabile pentru MSC la sportivi tineri^[311].

În timp ce mai multe studii bazate pe autopsii ale tinerilor sportivi cu MSC au arătat cardiomiopatia ventriculară dreaptă (CVD) ca fiind rară (adică < 5%)^[265, 495, 501- 503], o excepție o reprezintă rapoartele din regiunea Veneto din Italia unde CVD este cea mai frecventă cauză de MSC la sportivi de performanță tineri (și CMH este rară)^[301, 323]. Aceste diferențe geografice sunt posibile datorită unui substrat genetic particular sau, ca alternativă, programului național italian de screening pentru sportivii de performanță^[512] ce funcționează deja de mult timp și cu ajutorul căruia au fost identificați (șprobabil descalificați) mult mai mulți sportivi cu CMH decât cu CVD^[301].

Prevenția MSC la sportivi

Scopul screening-ului cardiovascular precompetițional este de a diagnostica (sau a ridica suspiciunea de) anomalii clinice relevante cu potențial de a determina MSC sau morbiditate într-o populație de sportivi aparent sănătoși. Într-o societate de drept, este o obligație etică implicată a medicilor și instituțiilor (de ex. licee, colegii, universități) de a iniția și pune în practică strategii prudente și eficiente din punct de vedere al costurilor prin care să se asigure că sportivii de performanță nu sunt expuși la riscuri medicale inacceptabile și evitabile^[513].

În Statele Unite și multe țări europene, screening-ul sportivilor implică de obicei realizarea anamnezei familiale și personale și consultul clinic^[513-515]. Aceste examinări standard pre-competiționale sunt capabile să ridice suspiciunea unor anomalii cardiovasculare la sportivii cu risc înalt. Însă examinarea cu ajutorul anamnezei și metodelor clinice (fără teste non-invazive) nu este suficient de sensibilă pentru a identifica multe anomalii cardiovasculare critice într-o populație largă de sportivi amatori elevi de liceu sau studenți^[513- 515].

În plus nici una dintre schemele de explorare de screening (inclusiv cele care utilizează teste diagnostice) nu este capabilă să identifice cu acuratețe toate leziunile importante și pe toți sportivii afectați; unele anomalii (de exemplu cele coronariene) reprezintă în mod particular o provocare. Stenoza aortică congenitală semnificativă hemodinamic este leziunea cea mai probabil de a fi detectată cu acuratețe prin screening de rutină datorită suflului intens pe care îl determină. Diagnosticarea CMH prin anamneză sau examen fizic de screening este în general puțin fiabilă datorită faptului că cei mai mulți pacienți prezintă forma non-obstructivă a afecțiunii, care nu determină apariția de suflu sau provoacă unul puțin intens^[422].

În general, oricum, anamneza personală și familială are o specificitate mică în ceea ce privește detecția multor anomalii cardiovasculare capabile să provoace MSC la sportivi tineri. Adăugarea de teste non-invazive la metodele de screening (de exemplu ECG cu 12 derivații și ecocardiografie) crește indubitabil procentul de detecție a multor leziuni responsabile pentru MSC; oricum, această strategie nu a fost considerată eficientă din punct de vedere a costurilor în multe țări. O excepție este Italia unde un program național de screening pentru detectarea anomaliilor cardiovasculare potențial letale la sportivii de performanță a început să funcționeze în 1982 și este aplicat anual de examinatori acreditați pentru medicina sportivă^[512]. Acest program este unic pentru că utilizează de rutină ECC în 12 derivații și testul submaximal de efort (în plus față de anamneză și examenul fizic) în procesul de examinare a tuturor participanților tineri la activitatea sportivă organizată. Programul a fost demonstrat ca fiind eficient în diagnosticarea de novo a CMH la sportivi^[301]. Testarea extensivă și de rutină a ADN pentru anomalii cardiovasculare genetice cum sunt: MH, sindromul Marfan sau sindromul QT lung nu este încă practică pentru populații largi de sportivi având în vedere caracteristicile genetice heterogene ale acestor boli, ca și metodele scumpe și consumatoare de timp pe care implică testarea^[516].

Când o anomalie cardiovasculară este diagnosticată la un sportiv de performanță se ridică două probleme majore: 1) magnitudinea riscului de MSC (sau de progresie a bolii) asociat potențial cu continuarea practicării sportului de performanță; și 2) aplicarea de criterii discriminatoare care să stabilească care dintre sportivii implicați ar trebui retrași de la participarea la competiții. În această perspectivă, a 26-a Conferință de la Bethesda^[493] stabilește recomandări consensuale prospective pentru eligibilitatea și descalificarea sportivilor, în funcție de severitatea anomaliei cardiovasculare ca și de intensitatea potențială a antrenamentului și competiției. Aceste recomandări pornesc de la presupunerea că efortul fizic intens presupus de sportul de performanță acționează ca trigger al MSC la sportivi predispuși, cu boală cardiacă structurală subiacentă. Cum riscul nu poate fi cuantificat cu precizie, retragerea temporară sau permanentă a unor sportivi selectați cu boli cardiovasculare de la practicarea anumitor sporturi de performanță este privită ca o strategie prudentă de a diminua riscul MSC^[265, 493].

Concluzii

Decesul subit și inexplicabil la persoane tinere care practică sportul este determinat preponderent de boli cardiovasculare congenitale

subiacente și de obicei nesuspicionate. Cea mai importantă dintre acestea pare să fie cardiomiopatia hipertrofică, anomalii coronariene legate de originea anormală a sinusului aortic și cardiomiopatia ventriculară dreaptă (ultima în Italia). Strategiile de screening pentru populații asimptomatice de sportivi permit detectarea unor anomalii, dar puterea de identificare este considerabil crescută de adăugarea la examinarea de rutină a testelor non-invazive (ex. ECG în 12 derivații și ecocardiografia). Îndepărtarea sportivilor cu boli cardiovasculare de la competiții și antrenamente duce la scăderea riscului. Ghiduri rezultate din consensul experților și criterii care să permită o decizie au devenit disponibile. Din cauza naturii problemei în discuție, multe din date au fost integrate și concluziile au provenit din studii necontrolate, retrospective și din observații indirecte.

MSC cu cord normal

Cauze și semne clinice

Datele au fost colectate de la serii mari de victime ale stopului cardiac și arată că fibrilația ventriculară în absența unei afecțiuni structurale cardiace, cardiotoxicitate, diselectrolitemie, condiții aritmogene congenitale sau alte condiții tranzitorii poate fi provocată de un stimul adecvat. Așa numita fibrilație ventriculară idiopatică (FVI), este mult mai frecventă decât s-a recunoscut până acum, apărând la 1% dintre supraviețuitorii unui stop cardiac și până la 8% la victime ale MSC.

Stratificarea riscului

În cinci ani după un stop cardiac, pacienții cu FVI au un risc de 30% de recurență a stopului cardiac^[517]. Aceasta înseamnă că majoritatea (70%) sunt asimptomatici în perioada de urmărire. De aceea este extrem de importantă planificarea protocoalelor de stratificare a riscului pentru a identifica pacienții cu risc înalt. Din păcate până în prezent nu s-a identificat un predictor de evoluție nefavorabilă.

Stimularea electrică programată

Între pacienții înscriși în registrul european UCARE, doar 50% au fost inductibili prin PES. Tahicardia sau fibrilația ventriculară polimorfă au fost observate cel mai frecvent dar valoarea predictivă atât cea pozitivă cât și cea negativă a fost mică^[518].

Mappingul suprafeței corporale

Peeters și col.^[519] au sugerat că harta integralei QRST a suprafeței corporale cu 62 de

electrozi ar putea ajuta la identificarea pacienților cu risc crescut. Din 17 pacienți cu un prim episod de FVI, 29% au avut o hartă normală bipolară, 24% o hartă bipolară cu o arie negativă anormal de mare în partea dreaptă a toracelui și 47% au avut o hartă non-bipolară. Toți subiecții sănătoși din grupul de control au avut o hartă a intergralei QRST normală bipolară. Un eveniment recurent aritmic a apărut la 7 pacienți (41%), toți prezentând o hartă a intergralei QRST anormală.

Inervația simpatică

Schaefers și col^[520] au evaluat reîncărcarea presinaptică cu norepinefrină la nivelul cordului pe 15 pacienți cu FVI și 10 de control, folosind preluarea de meta-iodobenzilguanidină marcată cu iod (I-123-MIBG). Încărcarea locală redusă de I-123-MIBG a fost determinată la 17 din 25 de pacienți cu FVI (68%). Totuși nu sunt suficiente date pentru a stabili dacă denervarea regională este un predictor al evoluției.

Prevenția farmacologică și prin ICD

Conform investigatorilor UCARE prevenția recurenței cu agenți antiaritmici și beta-blocanți a eșuat^[518]. O opinie diferită vine din experiența lui Belhassen și Viskin^[521], care au raportat o experiență limitată dar pozitivă cu utilizarea blocanților canalelor de sodiu la 15 pacienți. Registrul UCARE nu confirmă aceste rezultate: 9% din pacienți au fost tratați cu blocanți ai canalelor de sodiu iar acest grup a avut 30% rata de recurență cu două MSC. Urmărirea pe termen lung a celor șase pacienți la care PES a dovedit suprimarea inductibilității cu blocanți de canale de sodiu au avut o recurență de 100%^[518].

Supraviețuirii FVI ar trebui considerați candidați pentru ICD^[518].

Miocardita

Conform definiției Organizației Mondiale a Sănătății „miocardita este o boală inflamatorie a mușchiului cardiac asociată cu disfuncție cardiacă”. Miocardita poate fi consecința unei boli infecțioase sistemice sau consecința unei infecții silențioase. Diagnosticul clinic al miocarditei poate fi dificil, manifestările clinice ale miocarditei fiind frecvent nespecifice, de la durere toracică până la aritmii și de la insuficiență cardiacă până la MSC.

Miocardita a fost propusă ca fiind o cauză majoră de moarte subită prin aritmii la persoane tinere. În 1996, I. Iberthson^[503] a raportat că până la 44% din MSC la tineri au fost asociate cu miocardita.

Date similare au fost raportate 10 ani mai devreme după autopsii seriate la soldați din armata americană^[522] la care s-au dovedit semne histologice ale unei miocardite clinic silențioase, într-un raport uimitor de 42% din MSC.

Mult mai conservativ este raportul estimativ al Institutului Juridic Paris care a găsit semne de miocardită la 5% din stopurile cardiace nespitalizate^[523]. Cum a subliniat recent Fontaine și col^[524] „adeverata prevalență” a miocarditei într-un grup mare de control (ca de exemplu victime ale accidentelor rutiere) nu a fost determinată. Chiar dacă se identifică semne de miocardită la victime ale MSC, o relație cauzală cu decesul poate fi dificil dovedit.

MSC poate să apară în faza inițială sau de vindecare a miocarditei^[524]; aritmiile sunt cel mai probabil precipitate de infiltratele inflamatorii și de edemul interstițial. Bradiaritmiile pot fi de asemenea cauză de MSC în miocardite ca urmare a afectării țesutului specializat din sistemul excito-conductor.

Agentul agresiv poate fi viral sau bacterian: recent analiza moleculară a jucat un rol major în ajutorul identificării etiologiei infecției^[525,526], datele obținute până la momentul actual ar sugera infecția virală ca fiind cauza principală de miocardită. În ciuda prezenței infiltratului inflamator la un procent ridicat de victime ale MSC, este totuși dificil de dovedit că miocardita este cauza MSC.

Aspectul că inflamația ar putea iniția aritmiile cardiace sau funcționa ca un trigger la pacienți cu cardiomiopatie nedagnosticată^[265,524] sau WPW^[527] este o ipoteză interesantă.

În prezent nu sunt disponibile date care să prevadă recomandări pentru prevenția MSC asociate cu miocardita sau să permită o stratificare a riscului pentru MSC.

Traumatismul toracic

Cauze și semne clinice

Stopul cardiac poate apare după o lovitură relativ modestă și nepenetrantă cu obiect neascuțit la nivelul toracelui, în absența unei afecțiuni cardiovasculare de bază sau a unei injurii structurale a peretelui toracic sau cordului ca atare (ex. commotio cordis). Asemenea evenimente pot apare în timpul activităților sportive fie printr-un proiectil (cel mai frecvent minge de baseball, fotbal, puck), sau prin contact corp la corp, și poate determina virtual un colaps instantaneu^[528,529]. Lovitura toracică nu este percepută de obicei ca neobișnuită pentru evenimentul sportiv, sau de o intensitate suficient de importantă pentru a determina o catastrofă.

Majoritatea victimelor sunt copii mici (vârsta medie 13 ani; 70% sunt <16 ani) iar evenimentele după vârsta de 21 de ani sunt foarte neobișnuite. În timp ce multe asemenea evenimente apar în timpul sporturilor organizate, remarcabil de multe evenimente de acest fel au apărut în timpul activităților de recreere acasă sau pe terenul de joacă (sau în cursul activităților zilnice fără legătură cu sportul) injuriile fatale fiind produse de membri din familie sau prieteni^[530]. Există aparent patru determinanți ai commotio cordis^[528-532]:

(1) localizarea impactului toracic direct deasupra cordului; (2) lovituri de intensitate relativ mică în majoritatea cazurilor; (3) un torace îngust cu pereți deformabili, tipic pentru copii mici; și (4) sincronizare perfectă a loviturii cu fereastra îngustă de 15 ms în faza de repolarizare a ciclului cardiac (exact înainte de vârful unei T), cea mai vulnerabilă la tahiaritmii ventriculare cu potențial letal și cu implicarea canalelor de K_{ATP}^+ cu creșterea abruptă a presiunii în ventriculul stâng.

Au fost luate în considerare anumite strategii care au avut ca scop prevenirea commotio cordis. Mingi de baseball mai moi decât standardul (de siguranță) au redus riscul pentru fibrilația ventriculară pe un model experimental a acestui sindrom^[531], sugerând că măsurile de prevenire a MSC pot fi atinse prin modificarea echipamentului sportiv. Utilizarea mai largă a barierelor toracice proiectate specific pentru a acoperi regiunea precordială ar oferi teoretic protecție împotriva apariției commotio cordis la persoanele tinere participante la sporturi precum baseball, hochei pe gheață, karate, lacrosse și fotbal. Totuși frecvența scăzută a commotio cordis reprezintă un obstacol pentru documentarea eficienței oricărui intervenții de protecție. Supraviețuirea după commotio cordis este scăzută: aproximativ 15% din victimele raportate se știe că au supraviețuit (după fibrilație ventriculară documentată), adesea asociate cu resuscitare cardio-pulmonară și defibrilare prompte^[533]. O dată cu creșterea nivelului cunoștințelor publice a acestui sindrom, este mai probabilă implementarea măsurilor de urgență.

Moartea subită cardiacă și torsada de vârfuri indusă medicamentos

O varietate de droguri incluzând medicația antiaritmică, antibiotice, antipsihotice, medicația antihistaminică și cea prokinetică au fost recunoscute ca având un potențial proaritmie substanțial prin inducerea unui sindrom de QT lung dobândit (SQTL)^[534]. Cu sau fără condiții declanșatoare adiționale, intervalul QT prelungit poate provoca torsada de vârfuri (TdV) care se pot converti spontan

sau pot degenera în fibrilație ventriculară. De aceea TdV reprezintă un risc substanțial pentru MSC dacă nu este tratată adecvat. Cum se întâmplă în SQTL congenital, incidența reală a TdV induse medicamentos este scăzută, iar cea a sincopelor asociată medicamentos sau MSC, este și mai rară. Totuși lista medicamentelor recunoscute ca determinând SQTL dobândit este în creștere și a devenit o adevărată grijă pentru comunitatea medicală^[534].

În SQTL congenital, mecanismul responsabil pentru prelungirea QT a fost identificat. Mutații în genele codificând canalele ionice cardiace, necesare pentru potențialul de acțiune cardiac, determină repolarizare anormală. Aceste canale sunt țintele presupuse pentru SQTL dobândit și orice medicament care le modifică prezintă un risc potențial pentru dezvoltarea de aritmii. Aproape toate medicamentele la care s-a raportat prelungirea intervalului QT și TdV, blochează ieșirea repolarizantă a ionilor de potasiu I_{Kr} codată de HERG (gena asociată umană ether-a-go-go). Canalul HERG a fost clonat și este sensibil la blocare de către o varietate surprinzător de largă de agenți inclusiv medicație utilizată pentru a trata afecțiuni non-cardiace^[535]. Oricum, nu toate blocantele selective ale I_{Kr} dezvoltă aceeași tendință de a induce TdV.

Pe lângă afecțiuni cardiace de bază numeroși factori predispun la TdV indusă medicamentos, aceștia incluzând sexul feminin, interval QT bazal lung, bradycardia, nivel plasmatic scăzut de K^+ (și Mg^{2+}) și vârsta înaintată. După cum am menționat mai sus, drogurile pot acționa direct pe canalele ionice sau interacționa farmacodinamic sau farmacocinetic cu alte droguri care afectează de asemenea canalele. Deși nu pare a fi o relație de răspuns strictă a concentrației cu declanșarea TdV, nu trebuie permisă o creștere a concentrația plasmatică a drogului peste nivelul terapeutic, iar interferențele cu metabolismul sau excreția drogului trebuie evitate. Agravarea interacțiunilor drog – drog este deosebit de serioasă la indivizi cu predispoziție genetică asociată cu SQTL congenital.

Medicația cardiovasculară

Intuitiv medicația cardiacă și în special antiaritmicele care prelungesc durata potențialului de acțiune sunt asociate cu un risc crescut, nu numai datorită mecanismului lor de acțiune dar și datorită faptului că sunt prescrise pacienților cu afecțiuni cardiace care au per se un risc crescut pentru tulburări de ritm.

Antiaritmicele clasa Ia și Ic induc TdV. Majoritatea acestor aritmii apar în primele câteva zile după inițierea terapiei, totuși cu flecainida și

encainida care au făcut parte din studiul CAST, MSC nu a apărut la scurt timp după inițierea tratamentului dar a fost observată chiar după câteva luni de tratament^[192]. Cu antiaritmicele de clasa III, amiodaronă, incidența sincopelor și a MSC este surprinzător de mică^[536,537]. De fapt, amiodaronă poate fi chiar eficientă la pacienții cu TdV indusă de medicamente în antecedente^[538]. Pe de altă parte D-Sotalol a fost asociat cu un efect pro-aritmie dependent de doză, și a crescut mortalitatea la pacienți după infarctul miocardic^[188]. TdV este de asemenea asociată cu blocantul selectiv I_{Kr} nou, dofetilide^[189].

Blocantul neselectiv de calciu bepridil și prenilamina, folosite anterior ca medicație antianginoasă, au fost de asemenea asociate cu aritmii ventriculare polimorfe și TdV. Există rapoarte anecdotice despre aritmii induse de alți agenți vasoactivi inclusiv cocaina, blocații ai receptorilor α – adrenergici, indoramin, sildenafil, vasopresină, vincamină.

Medicația non-cardiacă

Când aritmii severe sau MSC apar în timpul unor tratamente medicamentoase a unor afecțiuni non-cardiace, evenimentul este mai degrabă asociat cu severitatea afecțiunii de bază, decât cu administrarea unui anumit medicament. Analiza corectă a relației cauzale devine mai dificilă în cazul unor terapii polimedicamentoase și când incidența evenimentelor pro-aritmice este mică.

Antihistaminicele

Antihistaminicele nesedative, terfenadina și astemizol sunt asociate cu SQTl dobândit în special când aceste droguri au fost co-administrate cu agenți antifungici care interferează cu farmacodinamica și farmacocinetica ambelor. Terfenadina și astemizolul blochează canalele cardiace de K^+ prelungind astfel repolarizarea^[539,540]. Terfenadina este metabolizată rapid într-un component cardio-inactiv de către izoenzima CYP3A4, o membră a familiei de enzime a citocromului P450. Dacă metabolismul este deteriorat de co-administrarea de antifungicil ketoconazol, un inhibitor potent de CYP3A4, concentrația plasmatică a terfenadinei poate atinge nivele toxice. Ketoconazolul blochează de asemenea canalele cardiace de potasiu, și prin urmare se adaugă direct efectului de prelungire ADP a terfenadinei. Aceste efecte combinate sunt responsabile pentru provocarea de TdV. Interacțiuni similare au fost observate după administrare asociată de terfenadină cu antibiotice din clasa macrolidelor^[541], dar chiar și sucul de grapefruit poate inhiba metabolismul terfenadinei^[542]. Majoritatea țărilor au impus restricții de utilizare a terfenadinei.

Pratt și col^[543] au verificat întrebarea farmaco-epidemiologică, dacă terfenadina administrată în monoterapie unei populații luate ca întreg poate reprezenta un risc crescut de dezvoltare a aritmiilor fatale. În acest scop au examinat o bază de date mare (COMPASS) pentru a identifica subiecții la care s-a administrat terfenadină sau droguri de comparație ca de exemplu opusul antihistaminicelor, ibuprofen sau clemastin. Nu este cunoscut dacă celelalte antihistaminice non-sedative (acrivastin, cetirizin, ebastin, fexofenadin, loratadin, mizolastin) sunt sigure în ceea ce privește TdV. De fapt unele decese cardiace în literatură, au fost asociate cu antihistaminicele mai vechi^[544].

Antibioticele macrolide

În numeroase rapoarte cazuistice, eritromicina a fost asociată cu prelungirea excesivă a repolarizării cardiace și TdV. Eritromicina blochează direct I_{Kr} ^[545]. Spiramicina folosită în profilaxia toxoplasmozei a fost asociată cu SQTl dobândit în numeroase cazuri inclusiv un stop cardiac la un nou născut^[546], deși efecte directe importante pe canalele cardiace nu au fost raportate. Pe lângă acestea, macrolidele sunt competitive cu alte medicamente pentru legarea reversibilă la citocromul P450 în ficat ducând la inhibarea metabolismului altor droguri. Tendința crescută de a dezvolta un SQTl dobândit la co-administrarea de terfenadină cu eritromicină a fost explicată de inhibarea metabolismului terfenadinei indusă de macrolide conducând la concentrații plasmatice prea mari ale substanței originare cardioactive^[541], oricum efecte farmacodinamice directe contribuie probabil la prelungirea duratei potențialului de acțiune^[547].

Partea sulfametoxazol a antibioticului combinat sulfametoxazol – trimetoprim poate determina prelungirea intervalului QT și TdV^[548, 549]. Într-un studiu recent pe 98 de pacienți cu aritmii induse de medicamente, Sesti și col^[550] au identificat un pacient cu polimorfism genetic cu codificare pentru un canal de potasiu cu proprietăți electrofiziologice normale în condiții controlate dar mult mai sensibil la blocarea prin sulfametoxazol decât tipul sălbatic. Aceste rezultate sunt importante deoarece arată că SQTl indus de medicamente poate să apară de asemenea în prezența unei predispoziții adiționale care prin ea însăși este silențioasă.

Derivații de quinolone

Pentru floroquinolone s-a sugerat un efect cardiotoxic de clasă^[551]. Aritmii maligne induse de medicamente au fost descrise numai în cazuri rare asociate sparfloxacinii, levofloxacinii și geprafloxacinii. Numai sparfloxacină, nu și levofloxacină sau ofloxacină, a prelungit durata

potențialului de acțiune în rețeaua Purkinje^[552]. Rata de raportare actuală pentru aritmii maligne este joasă, ex. unu la un milion pentru ciprofloxacina, trei la milion pentru claritromicina și 14,5 la milion pentru sparfloxacina^[551]. Aceste date sugerează o monitorizare atentă a tuturor pacienților cu riscuri adiționale pentru aritmii de tipul TdV.

Pentamidina

Pentamidina este utilizată în tratamentul pneumoniei cu *Pneumocystis carinii* la pacienții cu sindrom dobândit de deficit imun. Numeroase cazuri de aritmii polimorfe ventriculare au fost raportate cu sau fără factori precipitanți adiționali^[553].

Agenți antifungici

Riscul cardiotoxic principal atribuit ketoconazolului și altor agenți antimicotici imidazolici apare prin interferența cu metabolismul altor droguri care prelungesc intervalul QT prin inhibarea citocromului P450^[554]. În plus, ketoconazolul s-a dovedit că blochează direct canalele clonate de K⁺^[555].

Agenți antimalarici

Pentru tratamentul malariei rezistente la chinolone se recomandă doze mult mai mari de chinidină decât cele folosite în terapia antiaritmică. Chinidina și stero-izomerul său chinină induc prelungirea intervalului QT^[556,557]. MSC a fost raportată după doze mari de halofantrina, folosită pentru tratamentul malariei cu *Plasmodium falciparum*, conducând la un studiu prospectiv în cursul căruia a fost raportat un stop cardiac subit la un pacient cu antecedente de sincope frecvente^[558]. Copii par să aibă un risc crescut^[559]. Cloroquina a prelungit intervalul QTc la trei voluntari la care s-au administrat doze curative^[560].

Droguri antivirale

TdV a apărut după administrare de doze în scop de suicid de amantadină^[561].

Antipsihotice

Numeroase droguri antipsihotice inclusiv fenotiazidele, butirofenonele, antidepressivul triciclic și blocanți ai reîncărcării cu serotonină, au dovedit o tendință spre evenimente aritmice cu MSC raportate pentru toate clasele. Fenotiazidele au fost asociate în mod repetat cu MSC în numeroase cazuri, astfel MSC la pacienții tratați cu droguri antipsihotice se pot include și cauze non-cardiace ca de exemplu convulsii medicamentoase, deprimarea sistemului nervos central. Un studiu larg efectuat în Finlanda pe o perioadă de 3 ani, pe autopsii la MSC a pus în evidență că 49 de cazuri cu MSC au fost

asociate cu administrare de fenotiazide și în toate cazurile (cu excepția a 3) se administrase și tioridazină^[562]. Haloperidol și droperidol sunt asociate cu numeroase cazuri de TdV^[563, 564].

Antidepressivele

S-au raportat nenumărate cazuri de MSC care pot fi puse pe seama antidepressivelor triciclice^[565]. Datorită bolilor de bază, aceste droguri au tendința de a fi folosite în supradoză în scop suicidar, prin urmare necesită evaluarea atentă a cardiotoxicității. Deoarece multe antidepressive triciclice (ex. amitriptiline, desipramin, nortriptilina) și tioridazina sunt metabolizate de enzimele citocromului P450, nivelele lor plasmatice pot fi crescute excesiv după co-administrare de inhibitori enzimatici (macrolide, antifungice imidazolice, sau psihotrope fluoxetin, fluvoxamin, haloperidol).

Prokinetice

Cisapridul facilitează motilitatea gastro-intestinală și a fost utilizat în tratamentul dispepsiei și a bolii de reflux gastro-intestinală atât la copii cât și la adulți. După cel puțin 341 de cazuri raportate de aritmii, inclusiv 80 de decese, drogul a fost retras de pe piața americană^[369, 566, 567].

Diverse

S-au raportat ocazional TdV instalate după următoarele grupe de medicamente sau agenți izolați: diuretice (indapamidă), miorelaxante (suxametoniu), agentul hipolipemiant (probuocol), terodilin, folosit în terapia incontinenței urinare, intoxicație cu insecticide (organofosforice).

Concluzii

Pașii recomandați pentru a crește informarea asupra riscului proaritmice a unor droguri consacrate și noi includ^[534]: enumerare detaliată a tuturor drogurilor asociate cu prelungirea intervalului QT; pentru drogurile noi, obligatoriu date despre blocarea canalelor de K⁺ (HERG, etc); evitarea co-administrării de droguri care prelungesc intervalul QT; evitarea drogurilor care interferează cu metabolizarea sau excreția; evitarea drogurilor care induc condiții favorabile producerii TdV (hipopotasemie, bradicardie). Incidența absolută a cardiotoxicității oricărui drog trebuie judecată în relație cu severitatea afecțiunii tratate: un risc crescut poate fi perfect acceptat când se tratează o condiție amenințătoare de viață în timp ce chiar și o incidență scăzută ca cea raportată pentru antihistaminice nu este acceptabilă întrucât aceste droguri sunt larg prescrise pentru acuze minore.

Resuscitarea în afara spitalului

Supraviețuirea după stopul cardiac (SC) variază de la mai puțin de 5% până la 60% în concordanță cu caracteristicile evenimentului stopului cardiac (ex. etiologie cardiacă sau nu, cu martor sau nu, FV sau nu). Rezultatul resuscitării cardiopulmonare (RCP) este influențat atât de eforturile de resuscitare cât și de condițiile ce preced resuscitarea. Evoluția după stopul cardiac este rezultatul unei interacțiuni complexe de așa numiți „factori de destin” (ex. vârstă, afecțiuni de bază) și „factori influențabili” (ex. intervalul de timp scurs până la basic life support și defibrilare). În momentul actual este în general acceptat că timpul până la defibrilarea electrică este unicul determinant de importanță majoră.

Sistemul serviciului medical de urgență

Înainte de introducerea defibrilatoarelor automate externe numai 15% din toate victimele stopului cardiac în afara spitalului au avut o reluare spontană a circulației și au ajuns la spital în viață. Din acestea numai 50% au supraviețuit până la externare (5-7%). Luând în considerare doar pacienții care se prezintă cu FV, supraviețuirea până la externare este aproape dublă (15-20%). În zonele în care s-a implementat defibrilarea precoce de către personalul de ambulanță, mulți pacienți au fost găsiți în FV (ex. la timp scurt de intervenție, sau folosirea defibrilatorului extern automat de către personalul de ambulanță), mai mulți pacienți sunt găsiți în FV la momentul intervenției rezultând o rată mai mare de externare din spital 25-28%^[568, 569].

Stopul cardiac se instalează de obicei la domiciliu (aproximativ 2/3), la pacienți de sex masculin >50 de ani (aproximativ 3/4) în timpul zilei (aproximativ 3/4 între orele 8-18). În majoritatea cazurilor de stop cardiac în afara spitalului prezentând FV, stopul cardiac a fost asistat în 2/3 din cazuri. Acest profil al pacientului cu stop cardiac este util pentru identificarea profilului unui potențial martor a unui eveniment de stop cardiac, și de aceea grupul principal țintă pentru a educa populația RCP, ex persoane apropiate bărbaților de >50 de ani care își petrec ziua la domiciliu, de exemplu soții, membri de familie și rude ai pacienților cardiaci.

Supraviețuirea după stopul cardiac în afara spitalului: conceptul „lanțului-supraviețuirii”

Există o probabilitate mai mare de supraviețuire a persoanelor cu stop cardiac în afara spitalului atunci când inițierea sistemului de serviciu medical de urgență (SMU), resuscitarea cardiopulmonară (RCP) de bază, defibrilarea și suportul avansat se fac cât se poate de rapid. Conceptul de „lanț al supraviețuirii”^[574] descrie intervențiile necesare pentru supraviețuirea optimă. Acest concept ilustrează de asemenea că slăbiciunea oricărei verigi condamnă SMU la rezultate slabe.

- Prima verigă în acest lanț al supraviețuirii, „accesul rapid”, este esențial de a aduce oameni antrenați și echipament adecvat, ex. defibrilatorul, rapid la pacient. Aceasta include recunoașterea colapsului, decizia chemării, chemarea și trimiterea, și poate fi consolidată prin educație publică și disponibilitatea unui sistem eficient de comunicare a urgențelor.

- Importanța celei de-a doua verigi, RCP precoce a fost abundent ilustrată. Efectuarea RCP este capabilă să mențină cordul circa 10-12 minute mai mult în FV. RCP de bază este suficientă pentru a menține viața până la sosirea unor persoane antrenate și echipate corespunzător, fiind o punte pentru prima defibrilare.

- Veriga crucială este „defibrilarea precoce”. Inițial defibrilarea în afara spitalului s-a practicat numai de către personal medical și paramedical, dar recent defibrilatorul automat extern a permis utilizarea sigură de către personal antrenat de prima linie de pe ambulanțe dar și de către nespecialiști. Ambulanțele de prima linie ajung cu câteva minute, importante pentru supraviețuire, înainte de linia a doua. Echipele de prima intervenție ca de exemplu poliția, personal de securitate, pompierii sunt prezenți cu câteva minute înainte de ambulanțele de prima linie a sistemului de SMU. În zonele izolate (avioane, vase de croazieră, trenuri) declanșarea unui șoc defibrilator în decurs de câteva secunde sau minute ar fi limitat la personalul de bord. Pentru a scurta perioada până la defibrilare, salvatorii din comunitate, alții decât medicii sau paramedicii ar trebui să aibă acces la defibrilator.

- Defibrilarea precoce are o importanță mare atâta timp cât celelalte verigi ale lanțului nu eșuează. În sistem, unde timpul de acces este excesiv de lung, utilitatea unui program de defibrilare precoce poate fi limitat.

- A patra veriga „suportul de viață avansat” implică intervenția precoce a unei echipe bine antrenate și bine dotate, lucrând cu ambulanțe special echipate sau vehicule rapide de intervenție. Aceste

echipe sunt formate din paramedici (în SUA, Anglia și Scandinavia) sau personal antrenat de ambulanță, medici și/sau asistente (în majoritatea țărilor europene).

Ghidul internațional comun de resuscitare

În 1973 AHA publica pentru prima dată „Standarde pentru resuscitarea cardio-pulmonară și suportul cardiac de urgență”. La acea vreme numai puține din recomandări se bazau pe dovezi științifice, dar lumea medicală le-a acceptat ca un standard de aur pentru resuscitare. Din 1973 s-au publicat multe ghiduri naționale și supra-naționale ca un complement la Standardele AHA. Toate ghidurile noi au inclus recomandări detaliate, majoritatea nesuținute științific, bazate pe experiență clinică și tradiție. Dificultăți au apărut la implementarea acestor ghiduri în afara SUA datorită unor considerente medicale, medico-legale, etice și religioase^[575].

Consiliul European de Resuscitare (CER), fondat în 1989 ca un consiliu interdisciplinar pentru medicina de resuscitare și îngrijire medicală de urgență, a creat în 1992 – 94 – 96 – 98 Ghidul pentru Suportul de viață bazal, avansat, și pediatric pentru utilizarea defibrilatorului automat extern (DAE), pentru rezolvarea aritmiilor peri-stop, pentru managementul de bază și avansat a căilor respiratorii și ventilației în timpul resuscitării^[576].

Opus acestui istoric, Comitetul Unit Internațional pentru Resuscitare – ILCOR – a fost fondat în 1992 și cuprinde reprezentanți din AHA, CER, Consiliul Australian pentru Resuscitare, Fundația Canadiană pentru Cord și Accident Vascular Cerebral, Consiliul de Resuscitare din Africa de Sud, și Consiliul Latino-american pentru Resuscitare. Misiunea ILCOR este: „De a prevedea un mecanism consensual prin care știința și cunoștințele internaționale relevante pentru îngrijirea cardiacă de urgență pot fi identificate și revăzute. Acest mecanism consensual va fi folosit pentru a oferi ghiduri internaționale potrivite pentru suportul de viață de bază, suportul de viață pediatric și cel avansat. Aceste ghiduri internaționale au ca scop armonizarea susținută științific pentru BLS, PLS și ALS.”

Organizațiile constituente au căzut de acord să folosească această sursă astfel încât toate ghidurile să reflecte în viitor opinia comună care s-a dezvoltat în cursul procesului^[577].

În anul 2000, au fost elaborate Ghidul pentru Resuscitare Cardio-pulmonară (RCP) și Îngrijirea Cardiovasculare de Urgență (ICU), în urma colaborării între AHA și celelalte membre ale

organizației ILCOR. Aceste ghiduri internaționale sunt rezultatul unui proces bine standardizat și bazat pe date, în care evidențele științifice aflate la baza RCP și ICU au fost investigate și clasificate (nivel de evidență I, IIa, IIb, III, nedeterminat) în concordanță cu calitatea evidențelor științifice. Ca rezultat, astăzi, toate consiliile de resuscitare importante au implementate recomandările ILCOR; astfel în anul 2000 s-a atins finalmente adevărata uniformitate internațională^[578].

Această publicație, care servește ca un consens în știință conține referințe complete asupra tuturor aspectelor îngrijirii de urgență în colapsul cardio-respirator subit.

Unele aspecte cheie ale ghidurilor Internaționale pentru RCP și ICU 2000 vor fi subliniate în acest sumar (Fig 1 și 2).

Ghidurile internaționale 2000 pentru suportul de viață de bază (BLS)

Tendința de simplificare

După 30 de ani de educație publică a RCP, majoritatea comunităților încă nu educă o proporție suficient de mare de persoane care să efectueze RCP de bază. Creșterea eforturilor pentru a învăța publicul RCP are o prioritate vitală în toate comunitățile. Sunt multe obstacole împotriva antrenării nespécialiștilor pentru RCP. Calitățile psihomotorii necesare RCP sunt prea complexe pentru persoanele nespécialiste și menținerea acestor calități la persoane care nu le folosesc regulat a fost dezamăgitoare.

Există incertitudine științifică în literatură referitor la cât de corectă trebuie să fie RCP pentru a salva viața. Orice RCP (doar compresia toracelui) este evident mai bună decât nimic. De aceea o abordare simplă, la nivel de bază care poate fi efectiv predată unui număr mare de persoane va crește numărul indivizilor dispuși să învețe BLS.

Schimbările majore în ghidurile internaționale 2000

Evaluarea și suportul circulației.

Până recent toate ghidurile de resuscitare cereau determinarea absenței pulsului carotidian ca un pas diagnostic care conduce la inițierea compresiei toracice.

Studii recente sugerează că timpul necesar pentru un diagnostic sigur de prezență sau absență a pulsului carotidian este mult mai lung decât cele 5-10 s recomandate în mod normal pentru această manevră. Și după o palpăre îndelungată, 45% din pulsurile carotidiene pot fi declarate ca absente chiar dacă sunt prezente. Majoritatea acestor studii au fost făcute pe voluntari normotensivi, o situație pe departe diferită de găsirea pe stradă a unei victime cianozate și în colaps, care este cel mai probabil hipotensivă și cu vasoconstricție.

Ca rezultat al acestor studii, comunitatea științifică internațională recomandă diminuarea sublinierii controlului pulsului carotidian în timpul programelor de educație pentru persoanele nespecializate, aceasta fiind rezervată doar în educația profesioniștilor în îngrijire medicală. De aceea alte criterii ar trebui folosite la persoanele nespecializate pentru a determina necesitatea compresiei toracice la un pacient adult arespansiv, apneic. S-a decis să se folosească expresia: „caută semne ale circulației”, care includ decelarea unor mișcări, tusei, respirației. Salvatorul ar trebui să limiteze timpul pentru această verificare la nu mai mult de 10 s.

Compresia toracelui va fi făcută cu o frecvență de 100/minut la adulți și copii, cu mâinile poziționate în jumătatea inferioară a sternului. Când se combină cu ventilația gură-la-gură raportul este de 15 compresii la 2 ventilații. Există evidențe convingătoare la animale și oameni că presiunea de perfuzie coronariană în timpul raportului precedent recomandat de 5:1 în timpul resuscitării cu doi salvatori este insuficientă. Acest raport de 5:1 este acum abandonat în RCP din BLS la adult^[579].

Volumul și frecvența ventilației.

Respirația de salvare este o tehnică deplin acceptată în managementul căilor respiratorii din BLS de 40 de ani. Volumul de aer recomandat a fi dat la fiecare insuflare a fost uzual 800 – 1200 cm³, inspirat în cursul a 1-1,5 s.

Ventilația artificială fără protecția căilor respiratorii (ca de exemplu intubația traheală) aduce un risc crescut de insuflare gastrică, regurgitare și aspirație pulmonară. S-a dovedit recent că un volum tidal mai mic este suficient pentru o ventilație adecvată în BLS la adult deoarece producția de CO₂ în timpul stopului

cardiac este foarte scăzută. Recomandările actuale sunt ca volumul tidal insuflat să fie de doar 10 ml.kg⁻¹ greutate corporală (700 – 1000 ml); acest volum poate fi chiar mai mic (7 ml.kg⁻¹) dacă se administrează în plus oxigen (400-600 ml). Această constatare este coerentă cu constatarea acceptată că volumul tidal ar trebui să fie cel care determină ridicarea toracelui.

Cheamă prima dată – cheamă repede.

Timpul optim pe parcursul RCP de a încerca lăsarea victimei și plecarea în căutare de ajutor depinde dacă salvatorul este singur, dacă victima era inițial în stop cardiac sau respirator, distanța de cel mai apropiat punct de ajutor și facilitățile SMU.

Importanța defibrilării precoce în tratamentul MSC este acum acceptată.

Ghidul Internațional 2000 recomandă ca salvatorul să strige după ajutor imediat ce victima a fost găsită inconștientă, și că salvatorul singur ar trebui să părăsească victima în căutare de ajutoare imediat ce stopul respirator a fost diagnosticat.

La copii și în stopul post-traumatic (inclusiv cădere) stopul respirator este mult mai frecvent decât stopul cardiac și supraviețuirea va depinde în principal de administrarea imediată a unei respirații de salvare, de aceea recomandarea de asistare de salvare timp de 1 minut și apoi plecarea în căutare de telefon pentru ajutor.

Poziția de recuperare. Căile respiratorii ale unei victime inconștiente care respiră spontan sunt în pericol de a fi obstruate de limbă și inhalarea de mucus sau vărsătură. Plasarea victimei pe o parte ajută la prevenirea acestor probleme și permit lichidelor să dreneze ușor din gură.

Principiile pentru poziționarea unei victime inconștiente care respiră:

1. Poziția ar trebui să fie real laterală, cu capul protejat
2. Poziția ar trebui să fie stabilă
3. Orice presiune la nivelul toracelui, care împiedică respirația trebuie evitată
4. Ar trebui să fie posibilă întoarcerea cu ușurință a victimei pe o parte și înapoi pe spate
5. Observarea și accesul cu ușurință a căilor respiratorii ar trebui să fie posibil
6. Poziția nu ar trebui să producă injurii victimei.

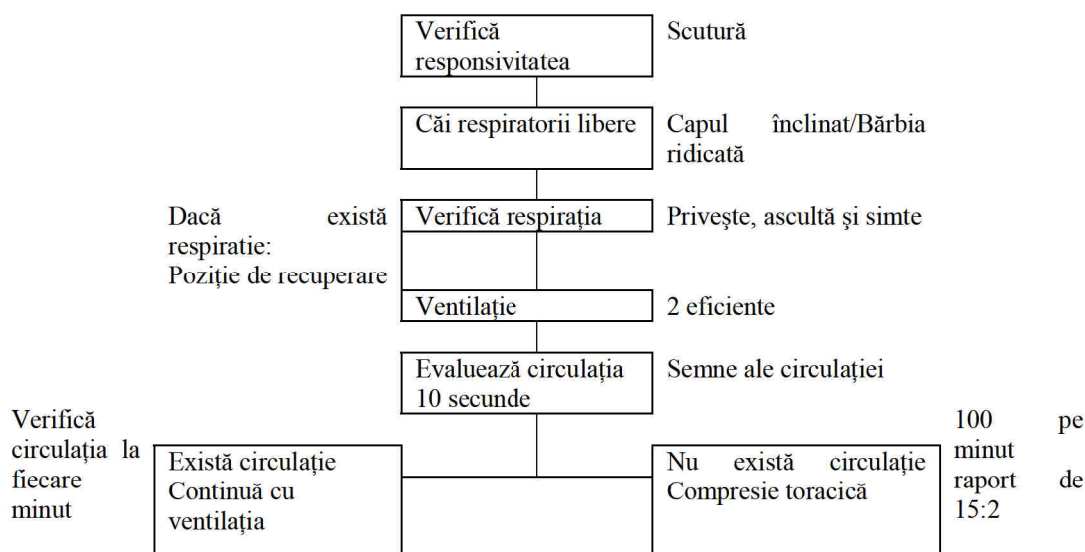


Figura 1. Algoritm pentru Basic Life support (BLS)

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

Defibrilare

La adulți, substratul cel mai frecvent al stopului cardiac este fibrilația ventriculară și tahicardia ventriculară fără puls. Majoritatea evenimentelor supraviețuitori provin din acest grup. Singurele intervenții care îmbunătățesc cert prognosticul pe termen lung sunt suportul vital de bază și defibrilarea. FV este un ritm tratabil, dar șansele de defibrilare scad substanțial cu trecerea timpului. Amplitudinea și forma undelor de FV se deteriorează rapid reflectând diminuarea rezervelor de fosfați macroergici. Rata succesului resuscitării depinde de precocitatea și corectitudinea suportului vital de bază și a defibrilării. Prin urmare, este prioritară administrarea cât mai precoce a șocurilor de defibrilare față de momentul debutului stopului cardiac.

În prezent, cel mai frecvent sunt folosite defibrilatoarele cu undă monofazică. Tehnici mai noi, și anume defibrilatoarele cu undă bifazică reduc necesarul de energie pentru o defibrilare eficientă. Defibrilatoarele cu descărcare bifazică automată sunt disponibile și în curs de evaluare. Folosirea lor pare să crească eficiența șocurilor^[580].

Cu defibrilatorul convențional șocurile sunt administrate în grupuri de trei, secvența inițială folosind energii de 200 J, 200 J și 360 J.

Alte tipuri de undă de șoc și alte nivele de energie sunt acceptate dacă se dovedesc cel puțin la

fel de benefice din punct de vedere al eficienței și siguranței.

Verificarea pulsului după șoc este necesară numai dacă se observă modificarea ritmului la unul compatibil cu funcția de pompă.

La defibrilatoarele moderne timpul de încărcare este suficient de scurt pentru a putea fi administrate trei șocuri într-un minut.

Managementul căilor aeriene și ventilația

Oxygenarea pacientului este obiectivul primar al ventilației și scopul este să se asigure o concentrație a oxigenului (FiO₂) de 1.

Intubarea traheală rămâne procedura optimă. Maska laringiană, tubul faringotraheal și sonda Combitube sunt alternative, dar necesită mai mult antrenament și au probleme specifice de folosire. Plasarea corectă a sondei trebuie confirmată prin măsurarea end tidal CO₂ (CO₂ la sfârșitul expirului).

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

Odată securizată calea aeriană a pacientului, ventilația nu mai trebuie sincronizată cu masajul cardiac având în vedere că masajul cardiac neîntrerupt îmbunătățește semnificativ perfuzia coronariană.

Tehnica RCP și elemente auxiliare

Au fost și sunt în curs de desfășurare trialuri privind noi tehnici de resuscitare, cum ar fi RCP cu compresie-decompresie activă (ACD), RCP Vest, RCP cu compresie abdominală interpusă (IAC) și

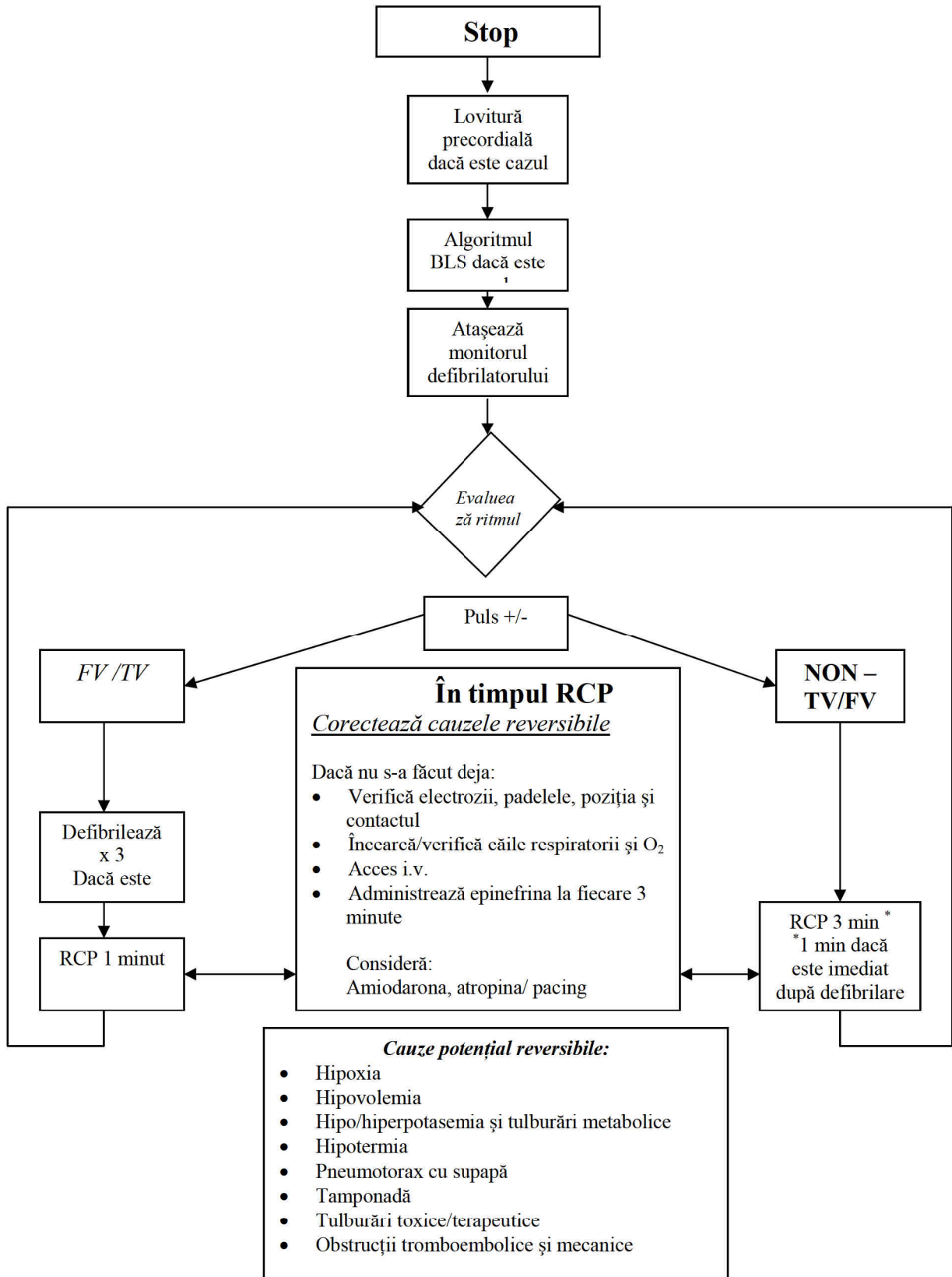


Figura 2 Algoritm pentru Suportul de viata avansat (ACLS)

valva cu prag de impedanță (ITV), dar nu există date care să ateste o îmbunătățire a prognosticului [578, 580].

Lovitura precordială: o singură lovitură precordială poate fi aplicată de către personal instruit în acest sens în cazul stopului cardiac instalat sub supraveghere, până se instalează defibrilatorul. Este puțin probabil ca o lovitură precordială să fie eficientă la mai mult de 30 secunde de la debutul stopului cardiac.

Accesul vascular: venele centrale sunt calea optimă de administrare rapidă a medicamentelor în circulație. Canularea unei vene periferice este adesea o metodă mai rapidă, mai ușoară și sigură. Administrarea medicamentelor pe această cale trebuie urmată de perfuzarea în jet a 10-20 ml ser fiziologic. Când accesul venos nu e disponibil, adrenalina, atropina și lidocaina pot fi administrate pe sonda traheală. În acest caz, se vor folosi doze mai mari (de 2-3 ori) iar medicamentul va fi diluat în 10 ml apă sterilă.

Terapia medicamentoasă

Vasopresoarele. Experimental adrenalina îmbunătățește perfuzia miocardică și cerebrală și rata de succes a resuscitării la animale, iar doze mai mari decât cele standard de 1 mg par a fi mai eficiente. Nu există nici o dovadă clinică fără echivoc că adrenalina îmbunătățește supraviețuirea sau recuperarea neurologică la oameni, indiferent că se folosesc doze standard sau mai mari. Unele trialuri clinice au arătat rate ușor crescute a circulației spontane cu doze mai mari de adrenalină dar fără îmbunătățirea ratei de supraviețuire. Prin urmare indicațiile, dozele și intervalele de timp între administrări rămân neschimbate, și anume trebuie administrat 1 mg la fiecare 3 minute.

Administrarea adrenalinei la pacienții al căror stop cardiac este asociat cu abuzul de solvenți, cocaină și alte medicamente simpatomimetice trebuie făcută cu prudență.

Experimental, vasopresina (40 U) duce la o presiune de perfuzie coronariană semnificativ crescută. De aceea vasopresina este în prezent acceptată ca o posibilă alternativă pentru adrenalină.

Antiaritmice. Dovezile privind folosirea prespital a medicamentelor antiaritmice în FV și TV fără puls sunt puține și nu a fost găsit nici un agent care să îmbunătățească supraviețuirea.

Când se consideră folosirea antiaritmice trebuie avute în vedere următoarele principii:

1 Tratamentul imediat depinde de stabilitatea sau instabilitatea pacientului.

2 Cardioversia e de preferat dacă pacientul este instabil.

3 Toate medicamentele antiaritmice au și efecte proaritmice.

4 Este de dorit să nu se folosească mai mult de un antiaritmice.

5 Dacă un medicament este ineficient trebuie considerată defibrilarea.

6 Dacă pacientul are disfuncție miocardică, majoritatea antiaritmicele o vor agrava.

Amiodarona este prima alegere la pacienții cu FV sau TV care nu răspund la trei șocuri. 300 mg diluate în 20 ml dextroza 5% administrate în bolus i.v. reprezintă doza inițială. Un bolus adițional de 150 mg se va administra dacă FV sau TV recidivează, urmate de p.e.v. cu 1 mg pe minut timp de 6 ore și apoi 0,5 mg pe minut până la doza maximă de 2 g.

Magneziu (8 mmoli) este recomandat pentru FV refractar dacă se suspicionează hipomagneziemia, de exemplu la pacienții sub tratament cu diuretice depletive de potasiu.

Lidocaina și *Procainamida* pot fi folosite dacă amiodarona nu este disponibilă dar nu ar trebui administrate după amiodaronă. Procainamida se administrează cu o rată de 30 mg pe minut până la doza de 17 mg pe Kg corp. Această administrare lentă o face o opțiune mai puțin dorită.

Tosilatul de Bretilium nu mai este recomandat.

Atropina are un rol bine stabilit în tratamentul bradiaritiilor cu instabilitate hemodinamică. Deoarece reacțiile adverse sunt puțin probabile se poate folosi o singură doză de 3 mg i.v.. Această doză este cunoscută ca fiind suficientă pentru blocarea eficientă a activității vagale la adulții normali cu debit cardiac.

Considerarea și tratarea cauzelor reversibile

La orice pacient în stop cardiac trebuie considerați factori cauzali sau agravanți pentru care există tratament specific (cei 4 H și cei 4 T):

Hipoxia
Hipovolemie
Hipo/Hiperpotasemie, Hipocalcemie, acidoza
Hipotermia
pneumotorax în Tensiune
Tamponada cardiacă
obstrucție Trombembolică sau mecanică (ex. trombolismul pulmonar)
substanțe Toxice sau terapeutice supradozate

Aritmii peri-stop cardiac

O atenție deosebită trebuie acordată aritmiilor ce preced sau succed stopul cardiac:

Bradycardiile Pacing-ul transvenos sau transtoracic joacă un rol foarte important la pacienții cu bradiaritmii extreme; rolul acestuia în stopul cardiac nu a fost stabilit, cu excepția blocului

trifascicular în care sunt vizibile unde P. Dacă pacing-ul extern nu e disponibil, se recomandă p.e.v. cu adrenalină în doze mici în locul izoprenalinei.

Fibrilația atrială și flutter-ul atrial Pacientul este introdus în una din cele trei grupe de risc pe baza frecvenței cardiace și a prezenței unor semne și simptome adiționale (frecvența <100, 100-150, >150 pe minut; prezența durerii toracice; prezența dispneei; semne de hipoperfuzie periferică).

La pacienții cu risc crescut: încercarea conversiei electrice după heparinizare.

La pacienții cu risc intermediar opțiunile de tratament depind de prezența sau absența tulburărilor 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.

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

Adenozina este medicamentul de primă alegere.

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

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

Tahicardii cu complexe largi. Dacă nu există puls se urmează algoritmul de FV.

Dacă pacientul prezintă semne de gravitate aritmia sau ritmul este neresponsiv la medicamente (Amiodaronă 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 șoc 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 antrenați să administreze șocuri 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:

- Tradiționali- personalul ambulanței
 - Netradiționali- pompieri, polițiști, personalul liniilor aeriene, personal de securitate, cei care acordă primul ajutor
 - Din zone țintite-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 șocul. Informația este dată de un mesaj vocal înregistrat sau un mesaj vizual, iar administrarea șocului 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. Eșecuri 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 netradiționali.

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 experiență 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 ambulanța. 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 prim respondent și defibrilarea de către poliție duce la timp mai scurt până la defibrilare și eventual o supraviețuire îmbunătățită.

AED în 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 (căile 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 prezența 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-respondant 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.
- Prezența 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 reinstrucție 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: UK, 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: slaba 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 șoc 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-respondant. Totuși, în multe țări, defibrilarea 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 din organismele 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 eficace 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.

Întreg personalul de urgență ar trebui să aibă antrenamentul necesar și acces la un defibrilator dacă activitățile lor profesionale impun responsabilități în ceea ce privește persoanele cu stop cardiac. Aceasta include întreg personalul de urgență de prim răspuns care lucrează într-un SMU organizat, atât intra- cât și extra-spital.

Toate ambulanțele de urgență care răspund la apel sau transportă pacienți cardiaci trebuie echipate cu un defibrilator.

Defibrilarea ar trebui să fie o competență de bază a întregului corp medical, incluzând asistentele, și defibrilatoarele ar trebui să fie larg disponibile pe secțiile spitalelor generale.

Toate programele de dotare și utilizare a defibrilatoarelor trebuie să opereze sub controlul medical strict al unor medici calificați și cu experiență. Ele ar trebui să asigure continuitatea elementelor lanțului supraviețuirii și ar trebui să asigure acces la toată informația necesară pentru a permite auditarea sistemelor.

Pentru a monitoriza un asemenea program trebuie să existe o înregistrare adecvată a intervențiilor după sistemul Utstein. (consens de raportare a rezultatelor studiilor asupra RCP)

Concluzii

Deși MSC rămâne o problemă majoră de sănătate publică, progresele majore în evaluarea riscului și terapie au făcut posibilă identificarea multor pacienți la risc și administrarea unui tratament profilactic eficient. Oricum, implementarea stratificării riscului și a terapiei cunoscute a reduce riscul de MSC a fost lentă și inconsistentă. Comitetul pentru MSC a încercat să strângă într-un document datele substanțiale pentru stratificarea riscului și tratamentul profilactic al MSC. Introducerea largă a acestor recomandări în practica medicală ar trebui să reducă, fără să elimine totuși MSC.

Este cunoscut faptul că succesul în definirea riscului și îmbunătățirea terapiei a fost obținut la grupuri de pacienți cu boli cardiace preexistente importante. Eforturi mari sunt necesare, în acest sens la populația fără boli cardiace evidente sau cu boli mai puțin severe. Identificarea și tratarea acestor pacienți va duce la o reducere substanțială a MSC în populația generală. Studii epidemiologice și clinice în acest domeniu sunt deja în curs de desfășurare și vor aduce informații pe baza cărora să se realizeze strategii pentru eliminarea MSC.

Tratamentul cel mai eficient în momentul de față pentru MSC este defibrilatorul implantabil.

Această terapie este mai eficientă decât cea medicamentoasă dar nu a fost adoptată în mod uniform, probabil datorită priorităților medicale diferite din comunitățile cu resurse limitate. Acest document scoate în evidență succesul răsunător înregistrat de terapia cu ICD și aduce informații și argumente în favoarea investițiilor în acest tratament.

Recunoaștem că terapia cu ICD nu s-a dovedit superioară oricărui alt tratament în orice situație. Evident anumite extrapolări sunt justificabile.

Comitetul așteaptă în continuare progrese în terapia preventivă și de urgență a MSC. Îmbunătățirea calității defibrilatoarelor externe automate, a defibrilatoarelor implantabile și a medicamentelor antiaritmice va duce la tratarea mai eficientă a pacienților cu risc de MSC. În acest sens, va fi necesar ca Comitetul pentru MSC să ia în considerare datele ce se vor acumula în următorii ani cu privire la această problemă.

**RECOMANDARI PENTRU FOLOSIREA ICD,
AMIODARONEI ȘI A BETABLOCANTELOR
ÎN PREVENȚIA MSC**

În această secțiune sunt prezentate sumar recomandările de folosire a ICD, amiodaronei și

betablocantelor în prevenția MSC. Aceste tabele sunt conforme cu conținutul acestui document și cu recomandările de la sfârșitul fiecărei secțiuni. Termenii de prevenție primară și secundară își mențin sensul folosit în acest document, și anume se referă la pacienți fără, respectiv, cu istoric de aritmii ventriculare susținute sau fibrilație ventriculară.

Defibrilator implantabil

Boala	Situația	Recomandare	Nivel de evidență	Referințe
Post IM	TV/FV resuscitată	Clasa I	A	[240,242]
	TVS spontană netolerată hemodinamic			
Post IM	Prevenție primară - FE < 40%, TVNS clinică, aritmii ventriculare susținute la SEP	Clasa I	B	[89,231]
SB	Prevenție secundară	Clasa I	B	[375,376]
SB	Sincopă, TV simptomatice	Clasa I	B	[375,376]
CMH	Prevenție secundară	Clasa I	B	[285,287]
LQTS	Prevenție secundară – ICD +betablocante	Clasa I	C	[353,358]
SA	Prevenție secundară	Clasa I	C	[397]
PVM	Prevenție secundară	Clasa I	OTFP	
RVC	Prevenție secundară	Clasa I	OTFP	[331]
CMD	Prevenție secundară	Clasa I	OTFP	
CPVT	Prevenție secundară (betablocante)	Clasa I	OTFP	
CMH	Prevenție primară	Clasa IIa	B	[285,287]
CMD	Prevenție primară	Clasa IIa	B	[241,352]
ARVC	Prevenție primară – tahicardie ventriculară	Clasa IIa	C	[331,532]
LQTS	Prevenție primară – recurențe 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 susținut bine tolerat	Clasa IIb	C	[249]
CPVT	Prevenție primară (beta blocante)	Clasa IIb	OTFP	
Post IM	Prevenție primară – FE<35%, potențiale tardive, indicație CABG	Clasa III	B	[232]
RVC	Prevenție primară - asimptomatic	Clasa III	C	[331,532]
SB	Asimptomatic cu TV/FV neinductibile	Clasa III	C	[375,376]

RVC - right ventricular cardiomyopathy (cardiomiopatia ventriculară dreaptă)

SA – stenoza aortică

SB – sindrom Brugada

CPVT – catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia(tahicardia polimorfă catecolaminergică)

CMD – cardiomiopatia dilatativă

CMH – cardiomiopatia hipertrofică

ICD – implantable cardioverter defibrilator

LQTS – long QT syndrome (sindromul de QT lung)

PVM – prolaps de valvă mitrală

Post IM - post infarct miocardic

OTFP – Opinion of Task Force Panel – Opinia Comitetului.

Beta blocante

Boala	Situație	Recomandare	Nivel de evidență	Referințe
Post IM	Prevenție primară – în prezența insuficienței cardiace	Clasa I	A	[184,193,74,186,197,199, 202, 203]
Post IM	Prevenție primară - în timpul sau post IM	Clasa I	A	[74,186,193,199,202, 203]
CMD		Clasa I	B	[186]
LQTS	Prevenție primară – simptomatic	Clasa I	B	[353,358]
LQTS	Prevenție secundară – beta blocante +ICD	Clasa I	C	[353,358]
Post IM	TV/FV resuscitate, TVS spontană *	Clasa IIa	C	[242]
LQTS	Prevenție primară – asimptomatic	Clasa IIa	C	[358]
PM		Clasa IIa	C	[435]
CPVT	Prevenție primară	Clasa IIa	C	[380]
CPVT	Prevenție secundară (a se lua în considerare și ICD)	Clasa IIa	C	[380]
RVC	Prevenție primară	Clasa IIb	C	[319]
CMH	Prevenție primară	Clasa III	C	[253,256,257,259]

*

RVC-right ventricular cardiomyopathy (cardiomiopatie ventriculară dreaptă)

CPVT – catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia

CMD – cardiomiopatia dilatativă

CMH – cardiomiopatia hipertrofică

LQTS – long QT syndrome (sindromul de QT lung)

ICD – implantable cardioverter defibrilator

LCS-D-Left Cardiac Sympathetic Denervation –Denervare simpatică stângă.

PM – punte miocardică

PVM – prolaps de valvă mitrală

Post IM - post infarct miocardic

Amiodarona

Boala	Situație	Recomandare	Nivel de evidență	Referințe
Post IM	Prevenție primară	Clasa IIa	A*	[187,207-212]
Post IM	TV/FV resuscitată, 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	Prevenție primară	Clasa IIb	OTFP	
WPW		Clasa IIb	OTFP	

*reducerea prevalenței MSC, impact redus pe mortalitatea totală

**ca alternativă la defibrilatorul implantabil în lipsa acestuia

RVC-right ventricular cardiomyopathy (cardiomiopatie ventriculară dreaptă)

SA – stenoza aortică

SB – sindrom Brugada

CMD – cardiomiopatie dilatativă

CMH – cardiomiopatie hipertrofică

Post IM – post infarct miocardic

WPW – sindrom Wolff-Parkinson White

OTFP— Opinion of Task Force Panel – Opinia Comitetului

Bibliografie

- [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 short-term 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 British men. *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 N Z 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: II45–II50.
- [27] Weijnenberg 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, Vandembroucke 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, Kligenheben T, Zabel M, Schopperl 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, Lubens 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 DI, 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, Klingenheben 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, Klingenheben 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 VI, 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, Pfeiffer 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] Pfeiffer 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, Dousset 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, Pfeiffer 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, Califf 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, Stahl 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, Grin 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. ReoPro 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: 1112–1117.
- [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, Rodeheer 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 left ventricular 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: metaanalysis 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 left ventricular 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 long-term beta-adrenergic antagonists after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 152–7.
- [195] Nuttal 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 Carvedilol 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, Hjalmarson 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 ahythmias. *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, Renfroe 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, Faruqi 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] Sta.ord 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 PM, 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, Monterecci 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, Taniere 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, Danielli 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] Bennis 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, Borggrefe M, Haverkamp W, Chen X, Breithardt G. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation* 1992; 86: 29–37.
- [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, Dallago *et 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] Brembilla-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.* Genotypephenotype 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] Noh 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 afterdepolarizations 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, Chery 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, Chau 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, Ho-mann 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, Gryn 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] Liberthson 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 Wol.–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 Wol.–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 E L, Smith WM, Gallagher JJ. Ventricular fibrillation in the Wol.f-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 Wol.–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 Wol.–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 Wol.–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 Wol.–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 Wol.–Parkinson–White syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 152–8.
- [447] Brembilla-Perrot B, Ghawi R. Electrophysiological characteristics of asymptomatic Wol.–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 Wol.–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 JJ. 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 FR, 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. SPRINI 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, Sturner 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] Libberthson 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 anomalistically 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, Broggrefe 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, Fomes P, Fourret 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, Fomes 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. Preordial 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, Waldeger 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, Louv W, Moyer 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, Guanti 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] Wiener 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 MT, 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, Dittmanson 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 discharge survival rate after out-of-hospital ventricular fibrillation with rapid defibrillation by police and paramedics. *Ann Emerg Med* 1996; 28: 480–5.
- [583] Mosesso VN, Jr., Davis EA, Auble TE, Paris PM, Yealy DM. Use of automated external defibrillators by police officers for treatment of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1998; 32: 200–7.
- [584] O'Rourke MF, Donaldson E, Geddes JS. An airline cardiac arrest program. *Circulation* 1997; 96: 2849–53.
- [585] Page RL, Hamdan MH, McKenas DK. Defibrillation aboard a commercial aircraft. *Circulation* 1998; 97: 1429–30.
- [586] Weisfeldt ML, Kerber RE, McGoldrick RP, Moss AJ, Nichol G, Ornato JP, Palmer DG, Riegel B, Smith SC, Jr. Public access defibrillation. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Automatic External Defibrillation. *Circulation* 1995; 92: 2763.

Appendice 1

Lista acronimelor folosite în text pentru diferite studii

- 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 eTE3 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
 ESSEM 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 Cardiac 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

Apendice 2

Lista prescurtărilor utilizate în text

AA Antiarrhythmic Agent(s) – agent antiaritmie
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 Cardiomyopathy- cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept -**CMVD**
AS Aortic Stenosis- stenoza aortică -**SA**
AV Atrio Ventricular- atrioventricular-**AV**
BBB Bundle Branch Block- bloc de ramură-**BR**
BRS Baro-Reflex Sensitivity- sensibilitate baroreflexă -**SBR**
CA Cardiac Arrest- stop cardiac/oprire cardiacă
CABG Coronary Artery By-pass Graft- by-pass aorto-coronarian
CCHB Complete Congenital Heart Block- bloc cardiac congenital complet -**BCCC**
CI Confidence Intervals-intervale de încredere
CAD Coronary Artery Disease- boală ischemică cardiacă/a arterelor coronare.
CHF Congestive Heart Failure – insuficiență cardiacă congestivă -**ICC**
CPR Cardiopulmonary Resuscitation- resuscitare cardiopulmonară -**RCP**
DHA Docosahexaenoic acid
ECG Electrocardiogram - Electrocardiograma
EF Ejection Fraction –fracție de eiecție -**FE**
EMS Emergency Medical Service- serviciu medical de urgență -**SMU**
EPA Eicosapentaenoic acid
HV His-Ventricle –interval His -ventricul
HCM Hypertrophic Cardiomyopathy- cardiomiopatie hipertrofică -**CMH**
HRV Heart Rate Variability –variabilitatea ritmului cardiac
ICD Implantable Cardioverter Defibrillator – cardioverter defibrilator implantabil
IHD Ischaemic Heart Disease –boală ischemică cardiacă
IVF Idiopathic Ventricular Fibrillation –fibrilație ventriculară idiopatică -**FVI**
LBBB Left Bundle Branch Block-bloc de ramură stângă -**BRS**
LCSD Left Cardiac Sympathetic Denervation –Denervare simpatică stângă
LDL Low Density Lipoproteins –lipoproteine cu densitate joasă.
LV Left Ventricle – ventricul stâng - **VS**
LVEF Left Ventricular Ejection Fraction –Fracția de eiecție a ventriculului stâng -**FEVS**
LVH Left Ventricular Hypertrophy –Hipertrofie ventriculară stângă -**HVS**
LQTS Long QT Syndrome –Sindrom de QT lung.- **SQTL**
MI (post-MI) Myocardial Infarction –infarct miocardic -**IM**
MVP Mitral Valve Prolapse – Prolaps de valvă mitrală -**PVM**
NPV Negative Predictive Value –valoare predictivă negativă
NYHA New York Heart Association
OR Odds Ratio
PCI Percutaneous Coronary Intervention –Intervenție coronariană percutană.
PES Programmed Electrical Stimulation –**SEP** –stimulare electrică programată
PPV Positive Predictive Value –valoare predictivă pozitivă.
PTCA Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty – Angioplastie coronariană transluminală percutană.
PVCs Premature Ventricular Contractions – extrasistole ventriculare - **ESV**
PUFA Poly-Unsaturated Fatty Acids –Acizi grași polinesaturați.
QTc Rate Corrected QT Interval (according to Bazett formula) –Intervalul QT corectat pentru frecvență (dupa formula lui Bazett)

RBBB Right Bundle Branch Block – bloc de ramură dreaptă -
BRD
RF Radio Frequency -radiofrecvență
RR Relative Risk –risic 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 cardiacă**
SND Sinus Node Dysfunction -**DNS**
SDNN Standard Deviation of Normal RR

Intervals –Deviația standard a intervalelor RR Normale.
sVA Sustained Ventricular Arrhythmias – Aritmii ventriculare
susținute.
TdP Torsades de Pointes – Torsada de vârfuri -**TdV**
TWA T Wave Alternans –Alternanța undei T.
VF Ventricular Fibrillation –Fibrilația ventriculară.
VTns Non-sustained Ventricular
Tachycardia –Tahicardie ventriculară nesusținută
VTs Sustained Ventricular Tachycardia –Tahicardie ventriculară
susținută – **TV**.
WPW Wolf–Parkinson–White

***Traducere de: prof. dr. Marius Vintilă, dr. Alexandru Nechita, dr.
Silviu Dumitrescu, dr. Cristina Spânu, dr. Anca Pavelescu, dr.
Carmen Mercurian, dr. Liliana Protopopescu, dr. Ovidiu Lăpușanu,
dr. Vasilica Enache, dr. Anna-Maria Predescu***