

Nagla srčana smrt

Ciglenečki, Eugen

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:908601>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-04**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Eugen Ciglenečki

Nagla srčana smrt

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolest srca i krvnih žila KBC-a Zagreb pod vodstvom dr.sc. Mislava Puljevića i predan na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

Mentor: dr.sc. Mislav Puljević

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

AF- fibrilacija atrijska

ARB- eng. angiotensin II receptor blockers

ARVD- aritmogena displazija desnog ventrikula

ASK- acetilsalicilna kiselina

CPVT- eng. catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia

CRT-D- eng. cardiac resynchronization therapy-defibrillator

EKG- elektrokardiogram

EPS- eng. electrophysiological study

ESC- eng. European society of cardiology

HCM- eng. hypertrophic cardiomyopathy

ICD- eng. implantable cardioverter defibrillator

IM- infarkt miokarda

KVB- kardiovaskularna bolest

LQTS- eng. long qt syndrome

LVEF- eng. left ventricular ejection fraction

MPI - eng. myocardial perfusion imaging

MRA- antagonisti mineralokortikoidnog receptora

NSS- nagla srčana smrt

NSZ- nagli srčani zastoj

PVS- programirana stimulacija ventrikula

RH- Republika Hrvatska

RVOT-VT- eng. right ventricular outflow tract

SAD- Sjedinjene Američke Države

S-ICD- eng. subcutaneous implantable cardioverter defibrillator

SPECT- eng. Single-photon emission computed tomography

SQTS- eng. short qt syndrome

TdP- franc. torsade de pointes

VF- ventrikularna fibrilacija

VT- ventrikularna tahikardija

WCD- eng. wearable cardioverter defibrillator

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY	
1. UVOD	1
2. NAGLA SRČANA SMRT	2
2.1 Opći i epidemiološki podaci.....	2
2.2 Ishemijski uzroci nagle srčane smrti	4
2.3 Neishemijski uzroci nagle srčane smrti	7
2.3.1 Idiopatska dilatativna kardiomiopatija	8
2.3.2 Hipertrofijska kardiomiopatija	8
2.3.3 Aritmogena displazija desnog ventrikula	9
2.3.4 Brugada sindrom	10
2.3.5 Dugi QT-sindrom	11
2.3.6 Kratki QT-sindrom	11
2.3.7 Katekolaminergična polimorfna ventrikularna tahikardija.....	12
3. PREVENCIJA NAGLE SRČANE SMRTI.....	13
3.1 Probir populacije i stratifikacija rizika	13
3.2 Farmakoterapija.....	15
3.3 Ugradbeni kardioverter defibrilator (ICD)	16
3.4 Primarna prevencija nagle srčane smrti.....	19
3.5 Sekundarna prevencija nagle srčane smrti	23
4. ZAKLJUČAK	26
5. ZAHVALA.....	28
6. LITERATURA	29

SAŽETAK

Nagla srčana smrt (NSS) je neočekivana, iznenadna smrt uzrokovana kardijalnom patologijom koja dovodi do životno ugrožavajućih aritmija te prestanka krvotoka, a koja se događa jedan sat od nastupa simptoma, a u odsutstvu drugih potencijalno smrtonosnih uzroka. NSS je uzrok 25% svih smrti. Razlikujemo ishemijske i neishemijske uzroke koji dovode do NSS-a. Akutni koronarni sindrom je najčešći uzrok NSS-a (75%). Prevencija NSS-a dijeli se na primarnu i sekundarnu. Cilj primarne prevencije je sačuvati pojedince koji su pod povećanim rizikom za nastanak NSS-a, a koji nisu doživjeli ventrikularnu aritmiju ili resuscitirani srčani zastoj. Sekundarna prevencija su sve mjere koje se poduzimaju kako bi se smanjio rizik od NSS-a u bolesnika koji su već doživjeli abortirani srčani zastoj ili životno ugrožavajuće aritmije. U prevenciji, važno je učinkovito prepoznavanje osoba pod povećanim rizikom za nastanak NSS-a. Budući da, osim ejekcijske frakcije lijevog ventrikula, još uvijek nemamo druge prognostičke čimbenike rizika, teško je provesti kvalitetnu stratifikaciju rizika. Posljedično tome 50% srčanih zastoja događa se u bolesnika bez poznate bolesti srca i bez prepoznatih rizičnih čimbenika. Zbog toga su potrebni dodatni naponi kako bi se istražili drugi potencijalni stratifikatori rizika. Važnost točnog prepoznavanje osoba pod povećanim rizikom je iznimno velika budući da postoji učinkovita metoda prevencije u vidu ugradbenog kardioverter-defibrilatora (ICD). Sve randomizirane studije o prevenciji NSS-a pokazale su da je liječenje ICD-om učinkovitije u odnosu na terapiju antiaritmjskim lijekovima. Međutim, kod bolesnika s ICD-om i učestalim recidivima aritmija indicirana je kombinirana terapija s antiaritmjcima ili primjenom kateterske ablacije.

Ključne riječi: nagla srčana smrt, primarna prevencija, sekundarna prevencija, ugradbeni kardioverter-defibrilator (ICD)

SUMMARY

Sudden cardiac death

Sudden cardiac death (SCD) is an unexpected death caused by cardiac pathology leading to life-threatening arrhythmias and cardiac arrest, occurring one hour after the onset of symptoms, and in the absence of other potentially lethal causes. SCD is the cause of 25% of all deaths. There are ischemic and non-ischemic causes that lead to SCD. Acute coronary syndrome is the most common cause of SCD (75%). Prevention of SCD is divided into two groups- primary and secondary. The goal of primary prevention is to preserve individuals who are at increased risk for SCD and who have not experienced ventricular arrhythmia or resuscitated cardiac arrest. Secondary prevention includes all methods taken to reduce the risk of SCD in patients who have already experienced aborted cardiac arrest or life-threatening arrhythmias. It is very important to effectively identify people at increased risk of SCD. The left ventricular ejection fraction (LVEF) is the only risk predictor of SCD and this is the reason why is difficult to perform risk stratification. Consequently, 50% of heart failures occur in patients without known heart disease and without recognized risk factors. Therefore other potential risk factors need to be explored. The accurate identification of people at increased risk is extremely important since there is an effective prevention device called implantable cardioverter defibrillator (ICD). All randomized studies about prevention of SCD have shown that ICD treatment is more effective than antiarrhythmic drug therapy. However, in patients with ICD and frequent recurrence of arrhythmias, combined antiarrhythmic therapy or catheter ablation is indicated.

Key words: sudden cardiac death, primary prevention, secondary prevention, implantable cardioverter defibrillator (ICD)

1. UVOD

Kardiovaskularne bolesti uzrok su 17 milijuna smrti godišnje u svijetu, a od toga 25 posto otpada na naglu srčanu smrt (NSS). Nagla srčana smrt neočekivana je smrt kojoj je uzrok poremećaj rada srca, a koja nastupi u kratkom periodu (najčešće unutar prvog sata od pojave simptoma) u osoba s poznatom ili nepoznom srčanom bolešću (1). Rizik za nastup nagle srčane smrti veći je za muški spol te za starije osobe (2). Uzroke nagle srčane smrti možemo rasporediti u dvije velike skupine. U prvu skupinu ubrajamo ishemijske uzroke koji dovode do malignih aritmija, a posljedično do nagle srčane smrti. U mlađih osoba do nagle srčane smrti često dovode i neishemijski uzroci. Kada govorimo o neishemijskim uzrocima najčešći uzrok su kardiomiopatije, a od rjeđih uzroka navode se miokarditis te intoksikacije.

Te aritmogene kardiomiopatije možemo podijeliti u dvije skupine: strukturalne kardiomiopatije (kod kojih nalazimo makroskopske promjene na srcu) i poremećaje ionskih kanala.

S obzirom na fatalan ishod koji je rezultat navedenog kliničkog entiteta, sve je više istraživanja vezano uz tu tematiku te se pokušavaju naći adekvatne metode prevencije kako bi se incidencija značajno smanjila. U zadnje vrijeme svjedoci smo slučajeva nagle srčane smrti među profesionalnim i rekreativnim sportašima. Posljedica toga je formiranje posebnih kardioloških timova u svijetu koji se bave proučavanjem te rizične skupine.

Cilj ovog rada je objasniti epidemiološki značaj nagle srčane smrti u svijetu te izdvojeno u Republici Hrvatskoj. Detaljno objasniti neishemijske i ishemijske uzročnike nagle srčane smrti te prezentirati patofiziološke mehanizme. U radu će se definirati razlike između primarne i sekundarne prevencije navedene patologije. Također, obrazložiti će se medikamentozno liječenje te liječenje ugradnjom ugradbenog kardioverter defibrilatora (eng. *implantable cardioverter defibrillator, ICD*). Rad će sadržavati recentne podatke više studija o uspješnosti pojedinih oblika liječenja.

2. NAGLA SRČANA SMRT

2.1 Opći i epidemiološki podaci

Nagla srčana smrt je neočekivana, iznenadna smrt uzrokovana kardijalnom patologijom koja dovodi doprestanka krvotoka, a koja se događa jedan sat od nastupa simptoma, a u odsutstvu drugih potencijalno smrtonosnih uzroka. Definiciju NSS-a treba razlikovati od definicije naglog srčanog zastoja (NSZ, *eng. sudden cardiac arrest, SCA*). Glavnu razliku između nagle srčane smrti i srčanog zastoja čini ireverzibilnost prekida bioloških funkcija prisutna u NSS-u, dok je u srčanom zastoju prekid funkcije potencijalno reverzibilan uz dovoljno rano poduzeti postupak kardiopulmonalne resuscitacije i/ili defibrilacije (3).

Biološka smrt može nastupiti kao posljedica neuspjele kardiopulmonalne resuscitacije (KPR, *eng. cardiopulmonal resuscitation, CPR*) ili kasnog ireverzibilnog neurološkog oštećenja. Prodromalni simptomi koji mogu prethoditi NSS-u, manifestiraju se većinom kao anginozna bol, dispneja, palpitacije, brzo umaranje, ali oni nisu dovoljno specifični u predviđanju NSS-a jer mogu biti vezani uz bilo koju značajniju srčanu bolest (4).

Zbog same prirode nastanka nagle srčane smrti te različitih metodologija evidentiranja uzroka smrti (mnoge smrti koje zadovoljavaju kriterije NSS-a su pripisane osnovnoj bolesti srca poput koronarne bolesti ili kardiomiopatije), epidemiološki podaci o učestalosti nisu pouzdani. Podaci se većinom temelje na pojedinim istraživanjima te rutinskim podacima mortaliteta na osnovi kojih se procjenjuje i NSS, kako u svijetu, tako i u Europi te kod nas. Prema procjenama nekih istraživanja, NSS je uzrok 50% smrti od srčanih bolesti (5). U Europi većina studija navodi učestalost NSS između 0,36 i 1,28 na tisuću osoba godišnje (6). O učestalosti NSS-a u SAD-u također se vode rasprave. Procjene u proteklih 30 godina kreću se u rasponu od 180.000 do preko 450.000 slučajeva NSS godišnje (0,6 – 1,5 na tisuću) (7). Više stope incidencije NSS-a dobivene su na temelju podataka koji uključuju sve umrle zbog bolesti srca, bilo da su umrli izvan bolnice ili u bolnici. Novije prospektivne studije ukazuju na nešto nižu incidenciju NSS-a u SAD-u za razliku od retrospektivnih. Navode incidenciju od oko 0,55 umrlih na tisuću osoba. Bazirajući se na procjeni incidencije od 0,55/1000, globalna incidencija iznosi 3,7 milijuna smrti godišnje, ili približno 6% svih smrti (5).

Takvim pristupom možemo i u Republici Hrvatskoj samo procijeniti broj smrti zbog NSS-a, služeći se pritom različitim metodologijama. Ako procjenjujemo NSS kao 50% svih umrlih od

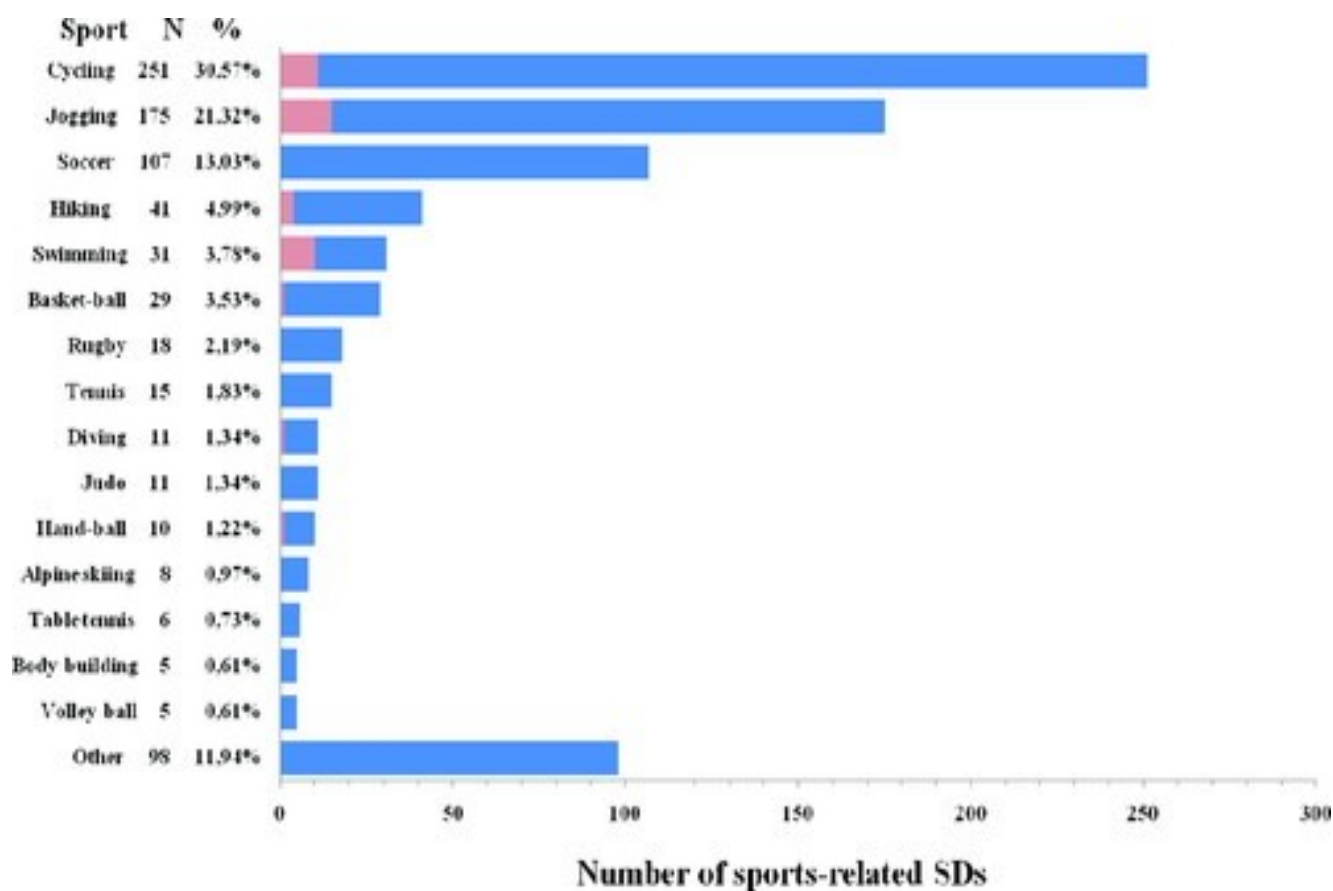
srčanih bolesti služeći se rutinskom mortalitetnom statistikom, onda to iznosi 8.500-9.000 smrti godišnje u RH zadnjih nekoliko godina. Ako pak procjenjujemo NSS prema europskim prospektivnim studijama incidencije (0,36-1,28 na 1000 osoba godišnje), onda bi kod nas učestalost iznosila 1.500-5.500 godišnje. Bazirajući se na procjeni incidencije od 0,55/1000, kod nas bi učestalost bila 2.400 slučajeva NSS-a. Dakle, broj slučajeva NSS-a ovisi o metodologiji koja se koristi u procjeni. S obzirom da Hrvatska u odnosu na zapadnoeuropske zemlje u kojima su provedene spomenute studije ima veće opterećenje srčanim bolestima (mjereno službenim podacima o smrtnosti), očekuje se i veća učestalost NSS-a. Stoga se smatra da je ispravnije uzeti procjenu učestalosti NSS-a prema mortalitetu.

Studije su pokazale da incidencija nagle srčane smrti raste s dobi, ali njezin udio u ukupnom mortalitetu je veći kod mlađih dobnih skupina (8). Kada uspoređujemo incidenciju prema spolu, ona je značajno viša za mušku populaciju u svim dobnim skupinama čak kad i isključimo ishemijske uzroke nagle srčane smrti (9). No, u zadnje vrijeme studije ukazuju na sve veću učestalost pojavljivanja NSS-a i među ženama (10).

Isto tako važno je primjetiti da kod 2/3 žena koje su preminule od NSS-a, prethodno nije bila dijagnosticirana bolest kardiovaskularnog sustava, za razliku od muškaraca kod kojih je prethodno dijagnosticirana u 50% slučajeva (10).

Budući da su profesionalni, ali i rekreativni sportaši označeni kao rizična skupina, skupina francuskih znanstvenika je provela između 2005. i 2010. godine istraživanje među dobnim skupinama od 10 do 75 godina. Pokazalo se da je NSS vezana uz sportsku aktivnost u općoj populaciji učestalija nego što se ranije smatralo, a s obzirom na istraživanja ranije provedena među natjecateljskim sportašima. Više od 90% slučajeva NSS-a nastupilo je tijekom rekreativnih sportova te je češće zabilježena kod muškaraca između 35. i 65. godine. U manje od 25% slučajeva NSS-a otkriven je točan uzrok. Među tim otkrivenim uzrocima akutni koronarni sindrom zauzima oko 75% (11). Na **sluci 1** prikazan je broj slučajeva NSS-a u različitim sportovima, a prema istraživanju Marijon i suradnika (11).

Epidemiološki značaj NSS-a je iznimno velik s obzirom na veličinu populacije koju zahvaća, ali i s obzirom na to da pogađa mlađe, radno aktivno stanovništvo. U SAD-u su ekonomske studije pokazale da medicinski i rehabilitacijski tretmani koji se primjenjuju u zbrinjavanju NSS-a te gubitak radnog stanovništva zbog NSS-a stvaraju gubitak od 33 milijarde dolara svake godine (12).



Slika 1: Prikaz broja slučajeva nagle srčane smrti prema sportovima.

Preuzeto iz rada Marijon E i sur. (11).

2.2 Ishemijski uzroci nagle srčane smrti

Patofiziologija NSS-aje složena. Vjeruje se da je potrebna interakcija između prolaznog srčanog događaja i već postojećih patoloških promjena na srcu. Takva interakcija inducira električnu nestabilnost membrana srčanih miocita te posljedično smrtonosne ventrikularne aritmije nakon čega slijedi hemodinamski kolaps. I dalje se vode rasprave kada takve interakcije postanu štetne, odnosno kada mogu izazvati NSS. Posljedično tome, u ovom radu ću predstaviti rizične čimbenike koji se trenutno povezuju s nastankom NSS-a, a što ne znači da buduće kliničke studije neće izazvati promjene u razmatranju rizičnih čimbenika za nastanak NSS-a. Koronarna bolest srca najčešći je uzročnik NSS-a. Studije su pokazule da je uzrok otprilike 75% NSS-a (13). Koronarna bolest srca može dovesti do nastanka NSS-a na tri načina. Prvi način je akutni infarkt miokarda. Nagla srčana smrt može nastati i zbog ishemije, ali bez znakova infarkta. Treći način su strukturne promjene srca koje su posljedica

prethodnog infarkta miokarda kao što su stvaranje ožiljka ili ventrikulskadilatacija, a koje također mogu dovesti do NSS-a.

Akutna ishemija u sklopu infarkta miokarda je najvažniji uzrok NSS-a prema rezultatima obdukcijiskih studija. U 20-80% slučajeva NSS-a pronađu se akutne koronarne lezije (ruptura plaka, koronarna tromboza) (14).

U više od 60% slučajeva NSS-a mehanizam nastanka uključuje VF, a također su kao inicijalne aritmije zabilježene TdP(torsades de pointes), bradiaritmije i monomorfna VT. Kada je uzrok NSS-a postinfarktna aritmija, najčešće se radi o monomorfnoj VT, koju uzrokuje poremećaj provođenja električnog potencijala kroz srčani mišić do kojeg dovodi slabo provodno ožiljkasto tkivo nastalo infarktomiokarda (15). Na **grafu 1** prikazani su postoci pojavljivanja inicijalnih ritmova u nastanku NSS-a.

Studije koje su se bavile proučavanjem morfološkog izgleda srca u onih koji su preminuli od NSS-a potvrdile su da je najčešće aterosklerotski promijenjena lijeva prednja koronarna arterija, zatim po učestalosti slijedi zahvaćenost lijeve i desne koronarne arterije, te zatim samo desne koronarne arterije (16).

Framingamska studija je pokazala da, osim bolesnika s otprije poznatom koronarnom bolešću, povišen rizik za nastanak NSS-a imaju i oni s kongestivnim zatajenjem srca. Prema toj studiji taj je rizik čak 6 do 10 puta veći od onoga u osoba opće populacije koji od toga ne boluju. Rizik je još veći ako bolesnici imaju istovremeno koronarnu bolest i kongestivno zatajivanje srca (2).

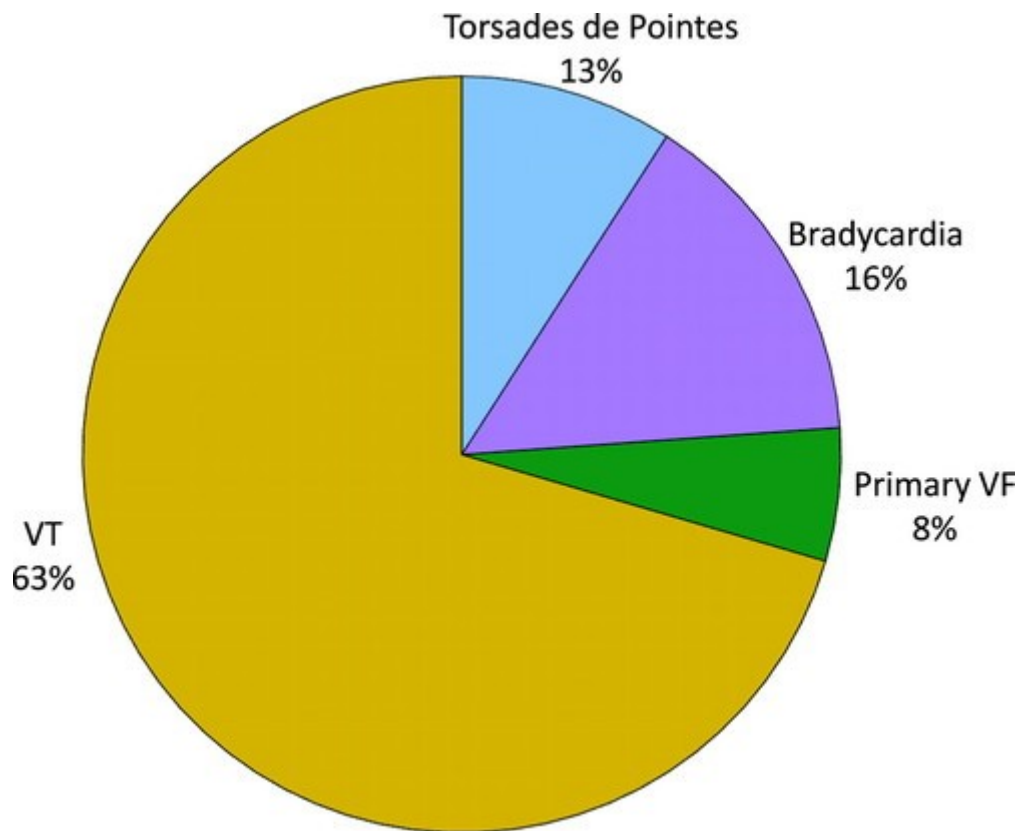
Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (LVEF, *engl. left ventricular ejection fraction*) pokazala se kao najkvalitetniji prognostički čimbenik rizika za nastanak NSS-a u pacijenata s koronarnom bolešću (17). No, važno je spomenuti da stratifikacija rizika za nastanak NSS temeljena isključivo na LVEF-u ima dva važna ograničenja. Prvo je da LVEF nema specifičnost. Odnosno, ne predviđa samo nastanak NSS-a, već i druge oblike kardiovaskularne smrti (18). To vrijedi i za većinu trenutnih kliničkih prognostičkih čimbenika, uz iznimku invazivnog elektrofiziološkog testiranja (19). Dakle, ovi prognostički čimbenici samostalno ne mogu diferencirati osobe koji će umrijeti od NSS-a od onih koji će umrijeti od drugih uzroka. To utječe i na odabir ICD-a kao metode prevencije. Iako su defibrilatori vrlo učinkoviti u poništavanju potencijalno smrtonosnih ventrikulskih aritmija, nedavne studije ukazuju na to da prevencija ICD-om na temelju LVEF-amožda neće biti

isplativa i korisna ako osobe imaju podjednaki rizik i za umiranje od drugih kardioloških bolesti (20). Drugo ograničenje je da mjerenje LVEF-a nema odgovarajuću osjetljivost jer većina pacijenata koji su preživjeli srčani zastoј neće imati LVEF manji od 30-35% (21). Stoga, mnogi pacijenti s rizikom za NSS neće biti identificirani primjenjivanjem sadašnjih LVEF kriterija.

S obzirom na ograničavajuću prognostičku vrijednost LVEF-a, Piccini i njegovi kolege ispitali su ima li SPECT (eng. *Single-photon emission computed tomography*) snimanje perfuzije miokarda (MPI, eng. *myocardial perfusion imaging*) vrijednost u predviđanju rizika za nastanak NSS-a. Studija je obuhvaćala 6 383 pacijenata iz Duke baze za kardiovaskularne bolesti. Odabrane su osobe koje su imale angiografski dokumentiranu KVB i bile podvrgnute stres-testu u SPECT-u. Pacijenti kod kojih je učinjena revaskularizacija unutar 60 dana od infarkta miokarda i/ili im je ugrađen ICD, bili su isključeni iz analize. Zbog ovih isključenja, velika većina (preko 90%) ispitivane populacije imala je LVEF veći od 35%. Povećanje od 3 bodana SSS (eng. *summed stress perfusion score*) bodovnoj skali koja je mjera fiksnih i reverzibilnih defekata na MPI, povezano je sa statistički značajnim povećanjem rizika za nastanak NSS-a od čak 16% (22). Ova povezanost potvrđuje važnu ulogu ishemije i ožiljka miokarda u nastanku ventrikularnih aritmija i NSS-a u bolesnika s koronarnom bolešću. To je navelo autore na razmišljanje je li SSS učinkovitiji stratifikaciji rizika za nastanak NSS-a od LVEF-a. No, statističke analize do sad provedenih studija pokazuju bolju prognostičku vrijednost LVEF-a, što ne isključuje vrijednost MPI-a kao dodatne metode stratifikacije rizika (23).

Iz svih navedenih znanstvenih spoznaja nastale su indikacije za primarnu i sekundarnu prevenciju NSS-a koje ću predstaviti u idućim poglavljima.

Graf 1: Prikaz inicijalnih ritmova pri nastanku nagle srčane smrti



Preuzeto iz rada Roes SD i suradnici (15).

2.3 Neishemijski uzroci nagle srčane smrti

Kao što sam već spomenuo u uvodu, kada govorimo o neishemijskim uzrocima NSS-a prvenstveno mislimo na kardiomiopatije koje dovode do nastanka potencijalno smrtonosnih aritmija. Njih možemo podijeliti u dvije skupine: strukturalne kardiomiopatijete poremećaje ionskih kanala. U strukturalne kardiomiopatije ubrajamo idiopatsku dilatativnu kardiomiopatiju, hipertrofijsku kardiomiopatiju i artimogenu displaziju desnog ventrikula (ARDV). Poremećaje ionskih kanala na membranama miocita nazivamo kanalopatijama, a pod tu skupinu ubrajamo Brugada sindrom, dugi QT sindrom, kratki QT sindrom tekatekolaminergičnu polimorfnu ventrikularnu tahikardiju (CPVT, *eng.catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*).

2.3.1 Idiopatska dilatativna kardiomiopatija

Idiopatska dilatativna kardiomiopatija klinički je sindrom koji obuhvaća genetske i negenetske poremećaje koji dovode do smanjene sistoličke funkcije srca te povećanja klijetki, a kod kojeg ne nalazimo aterosklerotske promjene u koronarnim arterijama i znakove infarkta miokarda te druge uzroke srčane disfunkcije (24).

U svojem radu Marchlinski i suradnici odredili su kateterskim mapiranjem srčanog tkiva vrijednosti napona za normalno i abnormalno srčano tkivo. Abnormalnosti elektropotencijala obično su pronađene u bazalno-lateralnoj perivalvularnoj regiji kod pacijenata s idiopatskom dilatativnom kardiomiopatijom. Predilekcijska mjesta abnormalnih elektropotencijala bila su najčešće srednji miokardijalni i epikardijalni slojevi (25).

Komorbiditeti koje treba uzeti u obzir pri procjeni ukupnog rizika za nastanak VT-a / VF-ai posljedično NSS-a jesu dob bolesnika, prisutnost fibrilacije atrijske, simptomatsko zatajenje srca i zatajenje bubrega koje zahtijeva dijalizu. Od ostalih prognostičkih čimbenika valja spomenuti promjene u EKG-u u vidu rane repolarizacije, alternirajućeg T-vala te QT disperzije. Međutim, kao najznačajniji stratifikatori rizika od nagle srčane smrti uzrokovane dilatativnom kardiomiopatijom pokazali su se smanjena ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (<30%) te strukturalne abnormalnosti nađene kardijalnom magnetskom razonancijom (26).

2.3.2 Hipertrofijska kardiomiopatija

Hipertrofijska kardiomiopatija je genetski određen poremećaj srčanog mišića, najčešće uzrokovan mutacijama sarkomera. Klinički, hipertrofijska kardiomiopatija karakterizirana je patološkom hipertrofijom lijeve klijetke koja može dovesti do hemodinamskih poremećaja (27).

Kardijalna magnetska rezonancija je korisna za procjenu rizika i kod ovog poremećaja. Vidljiva histopatološka obilježja uključuju hipertrofiju miocita, fibrozu malih krvnih žila srca, dezorganizaciju međustaničnih veza s disperzijom intercelularnih proteina oko miocita što dovodi do promjena elektromehaničkih veza i konačno, ventrikularnih aritmija (28).

Klinička svojstva povezana s većim rizikom od nagle srčane smrti u hipertrofijskoj kardiomiopatiji uključuju obiteljsku povijest nagle srčane smrti, neodržanu (*eng. non-*

sustained) ili održanu (*eng. sustained*) ventrikularnu tahikardiju na ambulantnom Holteru, neobjašnjivu sinkopu, hipotenzivni odgovor krvnog tlaka na fizičku aktivnost i tešku hipertrofiju lijeve klijetke s debljinom stijenke septuma većom od 3 mm u dijastoli (29).

U svom radu Kobayashi i suradnici posebno su istaknuli neodržanu ventrikularnu tahikardiju i hipertrofiju apikalnog dijelalijeve klijetke kao najveći rizik za nastanak NSS-a (30).

2.3.3 Aritmogena displazija desnog ventrikula

Aritmogena displazija desnog ventrikula je genetski poremećaj srčanog mišića kojijekarakteriziran zamjenom miocita vezivnim i masnim tkivom (31). Te strukturalne promjene vidljive su magnetskom rezonancijom. Prema provedenim studijama ARDV je uzrok u 11% slučajeva NSS-a među mladima (26).

S obzirom na heterogenu kliničku prezentaciju, čimbenici rizika za navedeni klinički etnitet nisu još uvijek u potpunosti definirani. No, smatra se da su pod većim rizikom za nastanak NSS-a osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom ili neobjašnjivom sinkopom (26).

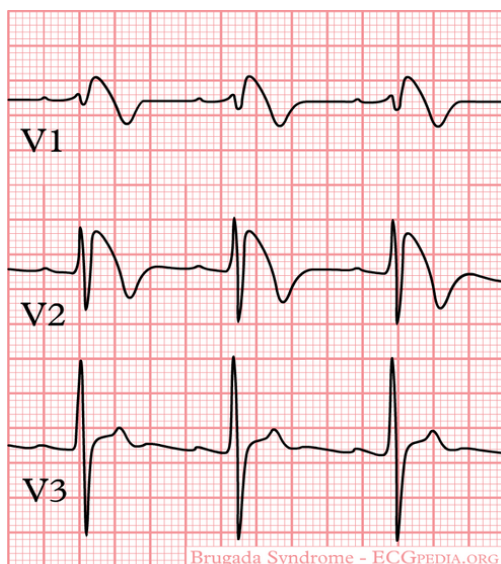
Važno je razlikovati ARDV od idiopatskog VT-a iz izlaznog trakta desnog ventrikula (*eng. right ventricular outflow tract, RVOT-VT*) s obzirom na benignu prirodu RVOT-VT-a za razliku od ARDV-a. Elektrokardiografski snimak osnovnog sinusnog ritma kao i elektrokardiografske razlike tijekom VT-a mogu biti korisne u razlikovanju tih dvaju patoloških stanja. Morin i suradnici procijenili su u svojem istraživanju da je inverzija T vala u V1-V3 odvodima visoko specifična za ARDV (32). Epsilon valovi, signali male amplitude između kraja QRS kompleksa i početka T-vala u desnim prekordijalnim odvodima (V1 – V3), drugi su vrlo korisni elektrokardiografski pokazatelj ARDV-a, no ne nalazimo ih često u bolesnika s ARDV-om. (31)

2.3.4 Brugada sindrom

Brugada sindrom je poremećaj karakteriziran nepotpunim blokom desne grane Hissovog snopa. Na **slici 2** vidimo tipični izgled Brugada sindroma na EKG-u koji karakterizira ST-elevacija od najmanje 2 milimetra u prednjim odvodima (najčešće V1) praćena negativnim T-valom. Često je asimptomatski, a može biti povezan s fibrilacijom atrija. Važno je napomenuti da je upravo NSS prva klinička slika Brugada sindroma (33).

Brugada sindrom može biti uzrokovan mutacijama nekoliko gena. Najčešće mutirani gen je SCN5A, koji je promijenjen u otprilike 30 posto oboljelih. Ovaj gen kodira stvaranje natrijevih kanala na membranama stanica srčanog mišića (34).

U oboljelih osoba bez identificiranih mutacija gena, uzrok Brugada sindroma je često nepoznat. U nekim slučajevima određeni lijekovi mogu uzrokovati stečeni oblik poremećaja. Lijekovi koji mogu izazvati promijenjeni srčani ritam uključuju lijekove koji se koriste za liječenje nekih oblika aritmija, depresije i drugih mentalnih bolesti. Hiperkalcemija, hiperkalemija te hipokalemija također su povezane sa stečenim oblikom Brugada sindroma. Osim što uzrokuju stečeni oblik ovog poremećaja, navedeni čimbenici mogu izazvati simptome kod osoba s mutacijom SCN5A ili nekog drugog gena (35).



Slika 2: Prikaz najčešćeg nalaza Brugada sindroma na EKG-u

Preuzeto s <https://en.ecgpedia.org/index.php?title=File:Brugada.png>

2.3.5 Dugi QT-sindrom

Dugi QT sindrom (LQTS, *eng. long qt syndrome*) je kongenitalni poremećaj koji produljuje trajanje QT-intervalu na EKG-u. To rezultira povećanim rizikom za nastanak tahiaritmija, što može dovesti do sinkope, dekompenzacije te nagle srčane smrti. Te epizode mogu biti potaknute fizičkom aktivnosti ili emocionalnim stresom.

Nasljedni oblik LQTS-a obično se prvi put prezentira u djetinjstvu ili mladoj odrasloj dobi. Polovica svih ljudi koji imaju LQTS imaju svoj prvi abnormalni srčani ritam do 12. godine, a 90% do 40. godine. Stanje se rijetko dijagnosticira nakon 40. godine (36).

Kod dječaka koji imaju LQTS, QT interval se često vraća u normalu nakon puberteta. Ako se to dogodi, rizik od LQTS simptoma i komplikacija se smanjuje (37).

LQTS je češći u žena nego kod muškaraca. Žene koje imaju LQTS imaju veću vjerojatnost da dožive sinkopu ili NSSu razdoblju tijekom menstruacije i kratko nakon poroda (37).

2.3.6 Kratki QT-sindrom

Kratki QT sindrom (SQTS, *eng. short qt syndrome*) je nasljedna srčana kanalopatija karakterizirana s abnormalno kratkim QT intervalom i povećanim rizikom za nastanak atrijskih i ventrikularnih aritmija. Dijagnosticira se na temelju $QTc \leq 340$ ms, ili $QTc \leq 360$ ms i postojanju barem jednog od sljedećih kriterija: potvrđena patogena mutacija; SQTS u obiteljskoj anamnezi; NSS u dobi <40 godina u obiteljskoj anamnezi; preživljena epizoda VT/VF bez poznate bolesti srca. SQTS je visoko letalan u svim dobnim skupinama, počevši od dojenačkog razdoblja kada je incidencija NSZ najveća. Vjerojatnost NSZ do 40. godine života veća je od 40% (38).

Talijanski znanstvenik Mazzanti i njegovi suradnici proveli su istraživanje koje je uključivalo 47 pacijenata koji su doživjeli NSZ i 26 koji su imali pozitivni EKG nalaz. Praćeni su bili u razdoblju od pet godina. Uočena godišnja stopa incidencije srčanog zastoja bila je 10,6% među pacijentima koji su već doživjeli srčani zastoj, a samo 0,4% u bolesnika bez povijesti srčanog zastoja (38). Iz navedenog istraživanja je vidljivo da su osobe koje su preživjele NSZ pod znatno većim rizikom za nastanak NSS-a od onih bez simptoma.

2.3.7 Katekolaminergična polimorfna ventrikularna tahikardija

Katekolaminergična polimorfna ventrikularna tahikardija (CPVT) je klinički entitet koji karakteriziraju epizodni nastupi sinkope koja se javlja tijekom vježbanja ili emotivnih stanja kod pojedinaca bez strukturnih kardioloških abnormalnosti. Temeljni uzrok tih epizoda je početak brzih ventrikularnih tahikardija (dvosmjerne ili polimorfne). Za navedeni sindrom zabilježena je velika smrtnost (u oko 30% oboljelih), a to je povezano s rijetkim dijagnosticiranjem navedenog sindroma. Prepoznaje se na EKG-u nakon fizičke aktivnosti. Ovaj sindrom povezan je s mutacijama RYR2 i CASQ2 gena.

3. PREVENCIJA NAGLE SRČANE SMRTI

3.1 Probir populacije i stratifikacija rizika

Kada govorimo o prevenciji NSS-a treba definirati populacijske skupine koje su pod povećanim rizikom za nastanak NSS-a. Probir populacije na postojanje rizika od nagle srčane smrti može biti proveden među općom populacijom, ili samo među članovima obitelji žrtava nagle srčane smrti i bolesnika koji su pod sumnjom u postojanje ventrikulskih aritmija.

Kombiniranim elektrokardiografskim i ehokardiografskim prikazom srca možemo brzo i efikasno detektirati osobe koje su pod rizikom za nastanak NSS-a. Neke zemlje poput Italije već nekoliko desetljeća koriste te metode u probiru opće populacije. No, ne postoje podaci koji bi jednoznačno ukazivali na korist te isplativost takvih programa. Problem je i u tome što nema točno definirani broj lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata, odnosno malo se zna o specifičnosti i osjetljivosti tih testova. Zbog svih navedenih razloga, Europsko kardiološko društvo u posljednjim smjernicama o prevenciji nagle srčane smrti, ne daje preporuke o strategijama probira opće populacije (39).

Iako su sportaši rizična skupina koja zahtjeva prevenciju probirom, prema smjernicama Europskog i Američkog kardiološkog društva, ni tu rezultati probira nisu nedvojbeni. U Izraelu je od 1997. godine obavezan sistematski pregled za sportaše, a istraživanje provedeno petnaestak godina kasnije nije utvrdilo smanjenje incidencije NSS-a među profesionalnim sportašima. (40).

Studije rađene o talijanskom modelu probira sportaša, pokazale su značajan pad mortaliteta. Treba spomenuti da se primjena ehokardiografskog prikaza u ovom modelu probira pokazala kao vrlo važna i uspješna metoda u otkrivanju osoba pod povećanim rizikom za nastanak NSS-a. Cijena pojedinačnog pregleda po sportašu je iznosila otprilike 40 američkih dolara. Studija je pokazala da za sprječavanje jednog fatalnog ishoda potrebno pregledati 33 000 sportaša, odnosno utrošiti 1,320,000 američkih dolara (15).

Članovi obitelji žrtava NSS-a druga su važna rizična skupina. Dijagnoza nasljedne aritmogene bolesti može se postaviti u više od polovice svih obitelji koje su se suočile s NSS-om. To ponajviše vrijedi za kanalopatije poput LQTS, Brugada sindroma i katekolaminergične polimorfne ventrikularne tahikardije (CPVT), a ponekad i za hipertrofijsku kardiomiopatiju te

ARDV (41). Zbog toga, u slučaju da nije provedena obdukcija ili ako njome nije utvrđena strukturna bolest srca, rođake u prvom koljenu trebalo bi informirati o potencijalnom riziku i preporučiti kliničku obradu i genetsko savjetovanje.

Treća rizična skupina su osobe kod kojih je zabilježena epizoda ventrikularne aritmije ili simptomi za koje sumnjamo da su uzrokovani ventrikularnim aritmijama. Najvažniji simptomi koji ukazuju na postojanje ventrikularnih aritmija su palpitacije, odnosno subjektivan osjećaj nepravilnog rada srca te sinkopa. Budući da sve sinkope nisu posljedica KVB-a, jako su važne okolnosti pod kojima ona nastaje. Na bolest srca kao uzrok sinkope ukazuju: sinkopa koja nastaje u mirovanju, u sjedećem ili ležećem položaju; za vrijeme teške fizičke aktivnosti; sinkopa bez prodromalnih simptoma ili s prethodnim palpitacijama i/ili boli u prsima; sinkopa uzrokovana emocionalnim stresom i strahom; obiteljska anamneza nagle srčane smrti ili bolesti srca u obitelji. (42)

Osnovna metoda probira je pregled standardnim 12-kanalnim EKG-om u mirovanju. Važan je za detekciju nasljednih poremećaja kao što su LQTS, SQTS, Brugada sindrom, CPVT, HCM, ARDV. EKG u naporu preporuča se odraslim bolesnicima kod kojih postoji sumnja na skrivenu koronarnu bolest i ishemiju kao moguće okidače aritmije (39). Kontinuirano snimanje Holter EKG-om tijekom 24 do 48 sati, preporuča se kod pacijenata kod kojih se simptomi javljaju najmanje jednom dnevno.

Ehokardiografija je najčešće korištena slikovna, neinvazivna metoda. Omogućuje procjenu funkcije lijevog ventrikula određivanjem ejekcijske frakcije (LVEF) kao važnog prognostičkog čimbenika nagle srčane smrti. Danas je neizostavni dio rutinskog kardiološkog pregleda. Druga korisna slikovna metoda je magnetska rezonancija srca koja se koristi znatno rjeđe prvenstveno zbog visoke cijene i nedostupnosti. Posebnu vrijednost ima u dijagnozi ARDV-a jer omogućuje izvrsnu procjenu veličine, funkcije i motiliteta desnog ventrikula u visokoj rezoluciji.

Perfuzijski SPECT miokarda je također metoda koja se rjeđe koristi. Indiciran je u bolesnika koji ne mogu izvesti ergometriju, a postoji sumnja na ventrikularne aritmije potaknute ishemijom. (39)

Za izvođenje invazivnih kardioloških pretraga poput koronarografije i elektrofiziološkog ispitivanja srca (EPS, *engl. electrophysiological study*) moraju postojati jasne indikacije. Koronarografija je važna metoda za potvrdu koronarne bolesti, dok se EPS najviše koristi u

prognozi i primarnoj prevenciji NSS-a u nekim kardiomiopatijama i nasljednim aritmogenim poremećajima. Zanimljivo je da se EPS nije pokazao korisnim u prepoznavanju visokorizičnih bolesnika s HCM, LQTS, CPVT i SQTS. (39)

3.2 Farmakoterapija

Farmakoterapija je sastavni dio prevencije NSS-a. Do izuma ICD-a bila je i jedina terapijska opcija. Danas, farmakoterapija ima najvažniju ulogu u prevenciji koronarne bolesti koja je uzrok ishemijske NSS. Zbog farmakološke prevencije koronarne bolesti došlo je do 40% smanjenja incidencije nagle srčane smrti posljednjih desetljeća. Prvenstveno zbog snižavanja serumskih vrijednosti kolesterola, glukoze i krvnog tlaka (39).

Osim u prevenciji ishemijskih uzroka NSS-a, farmakoterapija se može koristiti i u prevenciji ventrikularnih aritmija koje dovode do NSS-a. No, istraživanja su pokazala da antiaritmijski lijekovi, izuzev beta-blokatora, nisu učinkoviti u primarnoj prevenciji NSS-a. Osim što dokazano ne smanjuju incidenciju NSS-a, antiaritmici imaju i brojne nuspojave. Mogu sami izazvati aritmiju ili sinusnu bradikardiju, AV blok, poremećaj provođenja u Hisovom snopu i Purkinjeovim vlaknima, te produljenje repolarizacije ventrikula i QT intervala (39).

Određene studije analizirale su utjecaj pojedinih antibakterijskih lijekova na kardiovaskularni sustav. Ta istraživanja pokazala su da makrolidi i fluorokinoloni mogu produljiti QT interval te usporiti intraventrikularno provođenje te na taj način potaknuti nastanak malignih aritmija. Stoga ih valja izbjegavati u stanjima produljenog QT intervala poput hipokalemije, hipomagnezemije i u kombinaciji s antiaritmici koji blokiraju repolarizacijske kalijeve kanale (skupina 1A i 3) (43).

Nakon saznanja da meksiletin (antiaritmik 1A skupine) može djelovati proaritmčki, rađena je CAST studija koja je evaluirala učinak antiaritmika 1C skupine - flekainida i enkainida na incidenciju srčanog zastoja i mortalitet u bolesnika nakon infarkta miokarda. Nakon što su početni rezultati pokazivali 2,5 puta veći mortalitet u bolesnika koji su primali navedene antiaritmike u odnosu na placebo, studija je prijevremeno prekinuta. Iz tog razloga, antiaritmici skupine 1C, a kasnije i svi ostali blokatori natrijskih kanala, zabranjeni su u bolesnika nakon infarkta miokarda te sa strukturnom bolesti srca (44).

Beta-blokatori blokiraju učinak beta-adrenergičkih receptora, odnosno simpatičkog sustava na srčanu funkciju. Na taj način smanjuju učestalost ventrikularnih aritmija. Zbog svoje sigurnosti i učinkovitosti u smanjenju incidencije NSS-a u različitim srčanim bolestima, lijekovi su prvog izbora u prevenciji NSS-a. No, veliki interes je izazvalo istraživanje Kontos MC i suradnika koje je pokazalo da beta blokatori u pacijenata s infarktom miokarda i rizičnim faktorima za razvoj šoka (frekvencija >110/min, sistolički tlak <120 mmHg, >70 godina), značajno povećavaju rizik za razvoja šoka i smrti. (45)

Amiodaron je često korišten antiaritmik širokog farmakodinamičkog spektra, no dvojbene učinkom u prevenciji NSS-a. Studija objavljena u Lancetu 1997. godine pokazala je pozitivni učinak amiodarona u prevenciji NSS-a (46). Suprotno tome SCD-HeFT studija nije potvrdila učinak na preživljenje bolesnika s LVEF-om <35% koji su bili liječeni amiodaronom u odnosu na one s placebo učinkom (47), a kasnije studije su čak pokazale i povećanje mortaliteta u NYHA III simptomatskoj skupini bolesnika. (48)

Diuretici mogu povećati rizik za nastanak torsade de pointes u bolesnika s produljenim QT intervalom te ventrikularnih aritmija u akutnom infarktu miokarda izazivajući hipokalemiju i hipomagnezijemiju. U slučaju liječenja srčanog zatajenja visokim dozama diuretika koji štede kalij, moguća je i hiperkalemija. Kada pacijentatu nedostaju oba elektrolita, preporuča se nadoknada magnezija jer se tako potiče obnavljanje kalija (49).

ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskog II receptora (ARB) su lijekovi učinkoviti u sprječavanju nepovoljnog remodeliranja ventrikula, koje nastupa poslije infarkta miokarda ili u neishemijskoj kardiomiopatiji. Takve strukturne promjene te promjene na ionskim kanalima mogu biti uzrok ventrikularnih aritmija. (50)

3.3 Ugradbeni kardioverter defibrilator (ICD)

Ugradbeni kardioverter defibrilator (ICD) je uređaj koji se ugrađuje pacijentima pod rizikom za nastanak životno ugrožavajućih ventrikularnih tahikardija ili fibrilacije ventrikula (3).

Elektrode ICD-a se postavljaju u srce transvenskim pristupom. Generator pulsa je smješten potkožno u pektoralnoj regiji, subkutano prepektoralno ili rjeđe, submuskularno (39).

ICD se sastoji od generatora impulsa te jedne ili više elektrodi. Razikujemo 3 modela ICD sustava (**slika 3**). ICD može imati samo jednu elektrodu i to u desnoj klijetki, može biti dvokomoran s jednomelektrodom u desnoj pretklijetki i klijetki ili s tri elektrode kada postoji elektroda i u lijevoj klijetki.

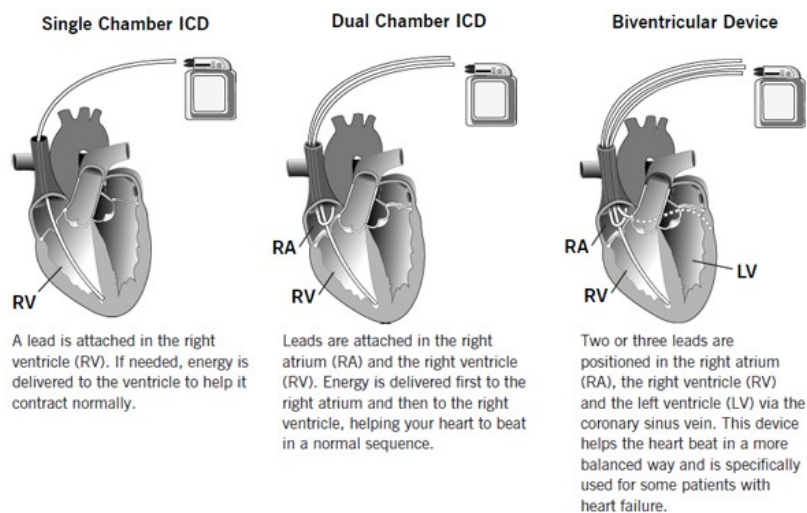
Osnovna funkcija ICD-a je automatsko prepoznavanje i prekidanje tahiaritmija. Postoje 2 programa prekidanja tahiaritmija. Prvi je elektrostimulacijom pretjecanjem («antitahikardni program»), a drugi kardioverzijom i defibrilacijom. Osim liječenja malignih tahikardija, današnji ICD uređaji imaju i sve mogućnosti standardnog elektrostimuliranja srca za liječenje bradikardija.

U današnje vrijeme postoje i kardioverterski defibrilatori koji mogu istovremeno obavljati i funkciju resinkronizacije, poznati pod nazivom CRT-D (*eng. cardiac resynchronization therapy-defibrillator*). Njihova primjena je sve češće u bolesnika sa zatajivanjem srca. Osim mogućnosti defibrilacije, njegova uloga je i istovremeno podraživanje klijetki radi boljeg usklađivanja srčane kontrakcije. (3)

Prije same ugradnje ICD-a kod bolesnika s dvojbjenim indikacijama za ugradnju, potrebno je provesti elektrofiziološko ispitivanje srca kako bi se izazvao VT i zatim odredio program koji ga učinkovito prekida. Nakon postavljanje potrebno je redovito pratiti i dodatno prilagoditi program kako bi se smanjila vjerojatnost neadekvatnih uključivanja i izbjegla mogućnost neprepoznavanja po život opasnih aritmija.

Od novijih uređajaza elektroterapiju dostupni su supkutani implatabilni kardioverterski defibrilator (S-ICD, *eng. subcutaneous implantable cardioverter defibrillator*) i nosivi kardioverterski defibrilatori (WCD, *eng. wearable cardioverter defibrillator*), ali njih karakteriziraju uže terapijske indikacije i visoka cijena (42).

U smjernicama Europskog kardiološkog društva preporuke za ugradnju ICD-a podjeljene su u razrede prema opravdanosti primjene. Isto vrijedi i za farmakoterapiju, a objašnjenje razreda nalazi se u **tablici 1**.



Slika 3: Modeli ugradbenih kardioverter defibrilatora

Preuzeto s <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/17123-implantable-cardioverter-defibrillator-icd>

Tablica 1: Razredi preporuka u smjernicama Europskog kardiološkog društva

Table 1 Classes of recommendations

Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
Class IIa	<i>Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.</i>	Should be considered
Class IIb	<i>Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.</i>	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

Preuzeto iz smjernica Europskog kardiološkog društva iz 2015. godine (38).

3.4 Primarna prevencija nagle srčane smrti

Primarna prevencija NSS-a podrazumijeva liječenje rizičnih bolesnika koji nisu imali NSZ ili životno ugrožavajuću aritmiju (3). Može se provoditi na razini cijele populacije zdravstvenom edukacijom, isključivanjem rizičnih čimbenika za nastanak koronarne bolesti te promjenom načina života. Kod pacijenata koji su preživjeli infarkt miokarda važna je prevencija primjenom standardne medikamentozneterapije koja uključuje beta-blokatore, ACE-inhibitore, ASK, statine. Kod takvih pacijenata važna je stratifikacija rizika te identifikacija onih s najvišim rizikom za NSS, te ugradnja ICD-a u potencijalno ugroženih pacijenata. Primarna prevencija kod pacijenata s kongestivnim zatajivanjem srca provodi se lijekovima (betablokatorima, ACE-inhibitori, blokatori angiotenzin II ili aldosteronskih receptora) te ovisno o indikacijama i ugradnjom ICD-a. Za pacijenata s prirođenim poremećajem ionskih kanala koji dovode do povećanog rizika za nastanak NSS-a osnova primarne prevencije je ugradnja ICD-a te terapija antiaritmicima.

Kada govorimo o primarnoj prevenciji NSS koju uzrokuju ishemijski uzroci, najvažnije je da vrijeme između pojave prvih simptoma akutnog koronarnog sindroma i prvog medicinskog kontakta bude što kraće te da se čim prije započne s reperfuzijskom terapijom. Rana i intenzivna revaskularizacija smanjila je incidenciju ventrikularnih aritmija u hospitalnoj fazi akutnog koronarnog sindroma, iako i dalje 6% bolesnika razvije VT/VF u prvih 48 sati (51). Beta blokatori su u smjernicama za prevenciju ventrikularnih aritmija u akutnom koronarnom sindromu. Za razliku od njih, drugi antiaritmici se nisu pokazali učinkovitima, a mogu biti i štetni te ih zbog toga nema u smjernicama (52).

Rana profilaktička ugradnja ICD-a (unutar 40 dana) nakon infarkta miokarda, kod kojeg nije došlo do aresta, nije našla svoje mjesto u smjernicama. Razlog toga je da su takvi bolesnici isključeni iz MADIT-II i SCD-HeFT studija. U druga dva randomizirana klinička istraživanja rana ugradnja ICD-a nije poboljšala preživljenje. Iako se nakon ugradnje ICD uređaja smanjuje rizik od NSS-a uzrokovanog aritmijama za više od 50%, to se poništava porastom incidencije smrti uzrokovanom nearitmijskim uzrocima (53,54) The REFINE studija je utvrdila da neinvazivne pretrage poput alternirajućeg T-vala, uprosječenog EKG-a i osjetljivosti barorefleksa također nisu preporučljive u ranoj fazi poslije infarkta miokarda (55). U prvih 40 dana nakon infarkta miokarda može se ugraditi ICD ili pak privremeni WCD uređaj kod bolesnika s narušenim LVEF-om prije samog infarkta ili ako nije mogla biti ostvarena potpuna revaskularizacija (39). U akutnoj fazi nakon IM preporučuje se nakon

revaskularizacija farmakološka terapija koja uključuje beta-blokatore, dvostruku antitrombocitnu terapiju, statine i liječenje zatajenja srca. O provođenju elektrofiziološkog ispitivanja srca unutar prvih 10 dana nakon infarkta miokarda kod osoba s reduciranim LVEF-om (<40%) i dalje se vode rasprave. U studiji objavljenoj 2000. godine utvrđena je viša stopa mortaliteta u bolesnika s asimptomatskom non-sustained VT, prethodnim infarktom miokarda, smanjenim LVEF-om i induciranom ventrikularnom tahikardijom na elektrofiziološkom ispitivanju. U takvih bolesnika s induciranom VT na elektrofiziološkom ispitivanju, ugradnja ICD-a je povezana sa značajno nižom stopom mortaliteta, pa se ugradnja kod njih može razmatrati (56).

Prema smjernicama, pri otpustu bolesnika koji je preživio IM, preporuča se kontrolna ehokardiografska procjena LVEF-a. Kod većine bolesnika ejekcijska frakcija lijeve klijetke se značajno oporavi unutar prva 3 mjeseca. Budući da su osobe s niskim LVEF-om pod većim rizikom za nastanak NSS-a, trebate ponoviti ehokardiografski pregled za 6 do 12 mjeseci nakon IM kako bi se utvrdilo postoji li indikacija za profilaktičnu ugradnju ICD-a (56).

Rana revaskularizacija i kvalitetna sekundarna prevencija nakon infarkta miokarda omogućile su kod većine bolesnika da ejekcijska frakcija lijevog ventrikula ostane očuvana. Osobe očuvanim LVEF-om imaju značajno niži rizik za nastanak NSS-a nego one s niskim LVEF-om. Međutim objavljene su studije koje navode da apsolutni broj žrtava NSS-a s očuvanim LVEF-om je također visok (57). No budući da većina istraživanja ne obuhvaća bolesnike s LVEF-om >40% te teze su upitne te je stoga potrebno provesti više istraživanja i osmisliti kvalitetniju strategiju procjene rizika.

Kod neishemijskih uzroka NSS-a postoje smjernice za svako patološko stanje koje može izazvati smrtonosnu aritmiju. Tako su preporuke za primarnu prevenciju NSS-a u bolesnika s dilatativnom kardiomiopatijom natale iz metaanalize 5 randomiziranih kliničkih studija (DEFINITE, SCD-HeFT, COMPANION, CAT i AMIOVIRT). U tim studijama potvrđena je statistički značajno smanjena stopa mortaliteta (za 36%) od svih uzroka kod bolesnika s ugrađenim ICD uređajem (58). U smjernicama Europskog kardiološkog društva (ESC, *eng. European society of cardiology*) je i farmakološka terapija ACE inhibitorima, beta-blokatorima i antagonistima mineralokortikoidnog receptora (MRA) (razred preporuke I). Ugradnja ICD-a preporuča se pacijenatima sa simptomima skupine NYHA II-III i LVEF-om $\leq 35\%$, koji su na bili na optimalnoj farmakoterapiji tijekom 3 mjeseca, a očekivano preživljenje kod njih je dulje od 1 godine (razred preporuke I). Ugradnja ICD-a je indicirana i

kod pacijenata s dokazanom mutacijom LMNA, a koji imaju i druge rizične faktore uključujući NSVT tijekom EKG monitoriranja, LVEF niži od 45% na prvoj evaluaciji te muški spol i non-missense mutacije (razred preporuke IIa) (39).

Zanimljivo je da je The DANISH study pokazala, suprotno svim prethodno navedenim studijama, da ugradnja ICD uređaja ne smanjuje stopu mortaliteta u bolesnika starijih od 70 godina s neishemijskim uzrocima NSS-a (59).

U smjernicama ESC-a preporuča se korištenje kalkulatora rizika (HCM Risk-SCD) koji procjenjuje petogodišnji rizik za nastanak NSS-a kod bolesnika s hipertrofijskom kardiomiopatijom. Taj kalkulator koristi varijable koje su u barem jednoj objavljenoj studiji bile povezane sa značajno većim rizikom za nastanak NSS-a. Prvi put bi se rizik trebao procijeniti prilikom dijagnoze HCM-a, a potom redovito svake dvije godine. Kalkulator je namijenjen pacijentima u dobi od 16 i više godina. Nije adekvatan izbor stratifikacije rizika u vrhunskih sportaša ili kod postojećih metaboličkih i infiltracijskih bolesti. Osobe koje su prema kalkulatoru rizika pod velikim rizikom, zadovoljavaju kriterije za preporuku razreda IIb, a one s malim ili umjerenim rizikom za preporuku razreda IIc (39).

Uz kalkulator rizika važno za stratifikaciju rizika za nastanak NSS-a su anamneza i klinički status, 48-satni Holter EKG, UZV srca te ergometrija. U procjenu treba uključiti i dob, životne navike, socioekonomski status te opće zdravlje pacijenta (60.) Pacijentima s HCM-om savjetuje se izbjegavanje teškog fizičkog rada te prestanak natjecateljske sportske aktivnosti, osobito ako imaju prepoznate rizične faktore za NSS.

U primarnoj prevenciji NSS-a kod pacijenata s ARDV-om savjetuje se također izbjegavanje teške fizičke aktivnosti te prestanak natjecateljskog sporta. Pretpostavlja se da treninzi izdržljivost dovode do manifestacije ARDV-a kod nositelja mutacije. Maksimalne doze beta blokatora su izbor u liječenju pacijenata koji se prezentiraju s čestim ventrikulskim ekstrasistolama i NSVT-om. Zbog različitosti rezultata liječenja u različitim istraživanjima nisu jasno određene preporuke za profilaktičnu ugradnju ICD-a. Rizični faktori koji se navode su neobjašnjiva sinkopa, NSS u obiteljskoj anamnezi, česte NSVT, ekstenzivne promjene desnog ventrikula, značajno produljen QRS kompleks, disfunkcija lijeve klijetke te indukcija VT-a pri elektrofiziološkom testiranju. Trenutne smjernice ESC-a navode da bi se ugradnja ICD-a trebala razmotriti u slučaju neobjašnjive sinkope, dok kod drugih rizičnih faktora treba detaljno provjeriti i mogućnost komplikacija, životne navike te socioekonomski status (39).

Kod pacijenata s Brugada sindromom u primarnoj prevenciji NSS-a preporuča se izbjegavanje lijekova koji dovode do elevacije ST-segmenta, a to su antiaritmici koji blokiraju natrijske kanale, triciklički antidepressivi, određeni antiepileptici te anestetici. Potrebno je prevenirati povišenje tjelesne temperature te izbjegavati obilne obroke i alkohol. Jedina adekvatna terapijska metoda u primarnoj prevenciji NSS-a je ugradnja ICD uređaja. Međutim, preporuke za primarnu prevenciju nisu još jasno definirane. Korisnostprogramirane stimulacije ventrikula (PVS) u stratifikaciji rizika još se uvijek istražuje. Smatra se da bi se ICD mogao uzeti u obzir u pacijenata koji razviju VF za vrijeme PVS-a. Od farmakoterapije istražuje se preventivna primjena kinidina, budući dokazano da smanjuje inducibilnost VF-a za vrijeme PVS-a. (39,61)

U procjeni individualnog rizika za nastanak NSS-a kod pacijenata s LQTS-om najlošiju prognostičku vrijenost imaju preživljeni NSZ i pojavljivanje sinkopi. Kod svih pacijenata s LQTS-om preporučuje se izbjegavanje lijekova koji produžuju QT interval te je nužna stroga regulacija elektrolitskog statusa u stanjima kao što su proljevi i povraćanja. Beta-blokatori i kod ovog stanja imaju svoje mjesto u prevenciji zbog toga što smanjuju incidenciju nepovoljnih kardijalnih događaja u svih pacijenata. Preporuča se njihovo uzimanje i u slučaju normalne duljine trajanja QT intervala ako postoji potvrđena patogena mutacija. Profilaktična ugradnja ICD-a preporuča se kod visokorizičnih bolesnika kao što su žene s mutacijom LQT2 gena i $QTc > 500$ ms, zatim pacijenti s $QTc > 500$ ms i znakovima električne nestabilnosti te pacijenti s visokorizičnim genotipom. Rođacima u prvom koljenu oboljelih ili onih s potvrđenom mutacijom preporuča se genetsko savjetovanje i testiranje (39).

Strategija primarne prevencije NSS-a kod osoba sa SQTS-om nije razrađena zbog nedefiniranih rizičnih faktora. ICD se može preporučiti u pacijenata sa SQTS-om i pozitivnom obiteljskom anamnezom. Isto vrijedi i za primarnu prevenciju NSS-a u osoba s CPVT-om. Kod oba stanja indicirana je primjena beta blokatorau kontinuiranoj terapiji (39).

3.5 Sekundarna prevencija nagle srčane smrti

Sekundarna prevencija nagle srčane smrti podrazumijeva sve terapijske postupke kod bolesnika koji su preživjeli srčani zastoj ili životno ugrožavajuću aritmiju (VF, VT bez pulsa). Studije supokazale da su te osobe su pod najvećim rizikom za nastanak NSS-a (62, 63).

U bolesnika kod kojih je akutni koronarni sindrom doveo do nastanka VT-a i VF-a, ICD predstavlja prvi izbor liječenja u sekundarnoj prevenciji NSS-a. Mnoge studije su pokazale njegovu prednost u odnosu na dotadašnju terapiju antiaritmikima, pretežno amiodaronom.

Tri najznačajnije randomizirane kliničke studije o superiornosti ICD-a u sekundarnoj prevenciji NSS-a su AVID (Antiarrhythmic drugs Versus Implantable Defibrillator) (64), CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study) (65) i CASH (Cardiac Arrest Study Hamburg) (66).

Sve 3 studije uključivale su pacijente koji su preživjeli NSZ ili životno ugrožavajuću ventrikularnu aritmiju. Na temelju rezultata tih studija oblikovane su ESC smjernice. Prema njima liječenje ICD-om u sekundarnoj prevenciji NSS-a preporučuje se bolesnicima s dokumentiranim VF-om ili hemodinamski nestabilnim VT-om u odsustvu reverzibilnih uzroka ili unutar 48h nakon infarkta miokarda kod onih koji primaju optimalnu kroničnu medikamentoznu terapiju i imaju očekivano preživljenje duže od 1 godine (preporuka razreda I). Kod pacijenata s rekurentnim postojanim VT-om (ne unutar 48 sati nakon infarkta miokarda) koji primaju optimalnu kroničnu medikamentnu terapiju, imaju normalni LVEF i očekivano preživljenje duže od 1 godine treba razmotriti ugradnju ICD-a (preporuka razreda IIa). Iako je amiodaron manje učinkovit od ICD-a u sekundarnoj prevenciji NSS-a, može biti jedina terapijska opcija u bolesnika koji nisu kandidati za ICD, a to su bolesnici sa značajnim brojem komorbiditeta ili zatajenjem srca (preporuka razreda IIb) (39).

AVID studija uključivala je 1016 pacijenata iz Sjeverne Amerike koji su preživjeli NSZ, doživjeli sinkopu uz zabilježenu održanu VT ili doživjeli održani VT s LVEF-om $\leq 40\%$. Raspoređeni su u 2 skupine. Prva je bila liječena ugradnjom ICD-a, a druga antiaritmijским lijekovima, njih 96% amiodaronom, a ostali sotalolom. Većinu promatrane populacije činili su bijeloputi muškarci s koronarnom arterijskom bolešću, prosječne dobi od 65 godina sa LVEF-om oko 30%. Nakon 18 mjeseci trajanja studije, manji broj smrtnih slučajeva je zabilježen u skupini pacijenata liječenih ICD-om, nego u skupini liječenoj antiaritmikima.

Također, i znatno manji broj komplikacija se veže uz liječenje ICD-om. Iako je ICD znatno učinkovitiji u prevenciji aritmijske smrti, učestalost nearitmičke srčane smrti ostala je nepromijenjena (64).

Nakon AVID studije objavljena je CASH studija u kojoj je bilo obuhvaćeno gotovo 300 pacijenata koji su prethodno bili resuscitirani zbog NSZ-a uz zabilježenu VF ili održanu VT. Iz studije su isključeni svi bolesnici kod kojih je srčani zastoj nastupio unutar 72 sata od pojave akutnog infarkta miokarda, nakon operacije srca, zbog elektrolitnog poremećaja ili proaritmickog učinka lijekova. I u ovoj studiji jedna skupina je bila liječena ICD-om, a druga antiaritmikima (amiodaron ili propafenon). Tijekom studije je otkriven proaritmicki utjecaj skupine Ic antiaritmika. Stoga je 5 pacijenata koji su primali propafenon isključeno iz studije. Većina uključenih u studiju su bili također muškarci s koronarnom arterijskom bolešću, prosječne starosti oko 57 godina i s prosječnm LVEF-om od 45%. Iako liječenjem ICD-om nije došlo do statistički značajnog smanjenja ukupnog mortaliteta u odnosu na skupinu koja je uzimala antiaritmike, udio umrlih od NSS-a je bio značajno manji u skupini liječenih s ICD-om (66).

I treća randomizirana studija (CIDS) je potvrdila superiornosti prevencije ICD-om u odnosu na amiodaron u liječenju pacijenata sa simptomatskim postojanim VT-om ili kod bolesnika resuscitiranih nakon NSZ-a (65).

Danas se ugradnja ICD-a razmatra i kod pacijenata s nerazjašnjenom sinkopom za koju se sumnja da je posljedica visokorizičnih tahiaritmijskih mehanizama u prisutnost strukturne bolesti srca (67).

Osobe liječene ICD-om koje imaju učestale epizode aritmija i aktivacije ICD uređaja mogu imati korist od dodatne farmakološke terapije ili kateterske ablacije. Opravdanost upotrebe antiaritmika u liječenju bolesnika s ICD-om proizlaze iz AVID studije. Dodatna antiaritmijaska terapija kod tih pacijenata je produžila vrijeme do prvog aritmickog događaja za 7 mjeseci i smanjila njihovu jednogodišnju učestalost za 25% (64).

Kako bi se smanjila učestalostuključivanja ICD-a, mnogi s ugrađenim ICD-om uzimaju beta-blokatore. Također se opravdanim pokazalo da pacijenti s čestim uključivanjem ICD-a mogu imati koristi od uzimanja sotalola koji suprimira atrijske i ventrikularne aritmije. Kod bolesnika s teže oslabljenom funkcijom LV-a, sotalol nije indiciran. Kod pacijenata koji imaju oslabljenu bubrežnu funkciju, preporuča se kombinacija amiodarona i beta-blokatora (62).

Pacijente s ugrađenim ICD-om koji imaju paroksizmalnu ili kroničnu atrijsku fibrilaciju s brzim odgovorom ventrikula često zahvaćaju neodgovarajući ICD šokovi. Kod njih je važna kontrola brzog odgovora ventrikula. To se najčešće postiže primjenom beta blokatora. Ako je ta terapija neučinkovita, može se zamijeniti amiodaronom (39).

Istraživanja su pokazala da u bolesnika s ICD-om kod kojih postoji brzi odgovor ventrikula na AF koji ne može biti kontroliran primjenom jednog ili više antiaritmijskih lijekova, kateterska ablacija dokazano smanjuje učestalost ICD šokova i sprječava recidivirajuće epizode VT-a. U studijama su većinom bili uključeni bolesnici s ishemijskom bolesti srca. Prema sadašnjim ESC smjernicama te osobe imaju preporuku razreda Ib za liječenje ablacijom. Ablacijom se homogenizira ožiljno tkivo koje je osnovni substrat za razvoj VT-a (68, 69).

I u sekundarnoj prevenciji neishemijskih uzroka NSS često je potrebna dodatna farmakološka terapija uz ICD. Primjena kinidina u manjim dozama (antiaritmik Ia skupine), pokazala se sigurnom i učinkovitom u sprječavanju ponovnih ventrikularnih aritmija u pacijenata s Brugada sindromom (65). Kinidin se pokazao učinkovitim i kao dodatak ICD terapiji kod osoba s kratkim QT i ranim repolarizacijskim sindromom (70).

Terapija beta-blokatorima s ili bez flekainida indicirana je i u sekundarnoj prevenciji NSS-akod pacijenata s ugrađenim ICD-om koji su doživjeli srčani zastoj, ponavljajuću sinkopu ili polimorfnu VT unatoč optimalnoj terapiji (preporuka razreda Ic) (39).

4. ZAKLJUČAK

Nagla srčana smrt i njezina prevencija se intenzivno proučavaju u zadnjih nekoliko desetljeća. Unatoč ulaganju velikih resursa u prevenciju te objavljivanju mnogih randomiziranih studija, NSS je i dalje jedno od najvećih područja istraživanja u suvremenoj kardiologiji. Razlog tome je što je često prva i jedina klinička manifestacija NSS-a životnougrožavajuća aritmija koja dovodi do letalnih posljedica. Iz tog razloga prepoznavanje bolesnika pod visokim rizikom je iznimno važno. Iako postoje veliki naponi da se definiraju najbolje smjernice u procjeni rizika za nastanak NSS-a, one i dalje nisu zadovoljavajuća te postoje velike rasprave o njihovoj ispravnosti. U današnje vrijeme sve više se raspravlja o mogućem doprinosu suvremenih dijagnostičkih metoda, koje uključuju genotipizaciju, EKG probir i slikovne metode u procjeni rizika. Istraživanja o genetskim predispozicijama za nastanak NSS-a za sada daju obećavajuće rezultate, no nisu do kraja istražene. U budućnosti, razvojem novijih i jeftinijih metoda genotipizacije, mogle bi postati neizostavne u procjeni rizika.

Budući da je upravo mlađe, radno sposobno stanovništvo zahvaćeno NSS važno je čim prije adekvatno odgovoriti da današnje nejasnoće u prevenciji. Jedino na taj način mogu se smanjiti velike obiteljske tragedije koje nastaju nakon NSS-a, ali i veliki ekonomski gubitci za države.

Akutno koronarno zbivanje je i dalje uzrok oko 75% naglih srčanih smrti. Iako je incidencija NSS-a kod kardiovaskularnih bolesnika smanjena, kontrolom serumskog kolesterola, glukoze, krvnog tlaka, pušenja i pretilostiza oko 40% u posljednjim desetljećima, i dalje je potrebno nastaviti s unaprijeđenjem kontrole rizika u svakodnevnoj praksi.

Ejekcijska frakcija lijeve klijetke i dalje je najbolji prognostički čimbenik za nastanak NSS-a, unatoč slaboj osjetljivosti i specifičnosti te se na njoj temelje preporuke smjernice Europskog kardiološkog društva.

ICD uređaj, kao zlatni standard u prevenciji NSS-a, indiciran je kod osoba sa srčanim zatajivanjem ishemijske i neishemijske etiologije i LVEF-om manjim od 35% nakon minimalno 3 mjeseca optimalne farmakološke terapije. Činjenica da su najvažnija randomizirane studije vezane uz profilaktičku ugradnju ICD-a kod bolesnika sa zatajivanjem srca, a na temelju kojih su donesene smjernice ESC-a, provedene prije više od desetljeća, dovodi do rasprava. Naime, u tom razdoblju populacija se izmijenila. Bolesnici su sve stariji, s više komorbiditeta kao što su fibrilacija atriya ili kronična bubrežna bolest te se mijenjaju i lijekovi u farmakološkoj terapiji.

Nakon infarkta miokarda, prema smjernicama, potrebna je kontrola LVEF-a nakon 2-3 mjeseca kako bi se odlučilo o eventualnoj ugradnji ICD-a. Međutim, rana revaskularizacija te sekundarna prevencija nakon IM dovela je do toga da kod većine bolesnika očuvan LVEF te su ti bolesnici pod značajno nižim rizikom za nastanak NSS-a. No, prema zadnjim studijama, više od polovice žrtava NSS-a ima očuvanu funkciju lijevog ventrikulate to pokazuje neosjetljivost LVEF-a kao izdvojenog prognostičkog čimbenika. Radi toga treba istražiti korist elektrofizioloških studija u tom ranom razdoblju kao dodatnog prediktora rizika (19).

U sekundarnoj prevenciji NSS-a kod bolesnika koji su preživjeli NSZ ili hemodinamski nestabilni VT, nakon što su isključeni mogući reverzibilni uzroci, a očekivano preživljenje je dulje od jedne godine, ICD je zlatni standard. Budući da postoji rezidualni rizik od NSS-a i nakon ugradnje ICD-a, primjenom dodatne farmakološke terapije antiaritmicima ili liječenjem kateterskom ablacijom, može se poboljšati preživljenje.

5. ZAHVALA

Zahvaljujem se svojem mentoru, dr.sc. Mislavu Puljeviću, na savjetima i stručnoj pomoći tijekom pisanja ovog rada.

Ovim putem želim se zahvaliti svojim roditeljima, bratu, sestri i djevojci na pruženoj ljubavi, podršci i razumijevanju tijekom studiranja te izrade ovog rada.

6. LITERATURA

1. Mendis S, Puska P, Norrving B. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva: World Health Organization, 2011.
2. Eckart RE, Shry EA, Burke AP i sur. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1254–1261.
3. Petrač, D. (2008). Nagla srčana smrt. U Vrhovac et al., *Interna medicina* (4. izdanje, str. 482-485). Zagreb: Naklada Ljevak
4. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiovascular Collapse, Cardiac Arrest, and Sudden Cardiac Death. U: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J, i ostali., ur. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18e. New York, NY: McGraw Hill; 2012.
5. Mehra R. Global public health problem of sudden cardiac death. *Journal of Electrocardiology* 2017;40: 118-122.
6. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundquist C, Bossaert L. Task Force on Sudden Cardiac Death, ESC. *Italian heart journal* 2002;3(10):1051-1065.
7. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, i ostali. Heart disease and stroke statistics. 2010 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46–e215.
8. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, i ostali. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation* 2006;114:e385–484.
9. Cupples LA, Gagnon DR, Kannel WB. Long- and short-term risk of sudden coronary death. *Circulation* 1992;85:111–18.
10. Albert CM, Chae CU, Grodstein F, Rose LM, Rexrode KM, Ruskin JN, i ostali. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation* 2003;107:2096–2101.

11. Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, Dumas F, Perier M-C, Mustafic H, *et al.* Sports-Related Sudden Death in the General Population 2011;124(6):672–81.
12. Kida K, Ichinose F. Preventing ischemic brain injury after sudden cardiac arrest using NO inhalation. *Critical Care* 2014;18(2):212–218.
13. Manfredini R, Portaluppi F, Grandi E, Fersini C, Gallerani M. Out-of-hospital sudden death referring to an emergency department. *J Clin Epidemiol* 1996;49:865–868.
14. Bayes de Luna A, 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;117:151–159.
15. Roes SD, Borleffs CJ, van der Geest RJ. Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:183–190.
16. Rao D, Sood D, Pathak P, Dongre S. A cause of Sudden Cardiac Deaths on Autopsy Findings; a Four-Year Report. *Emergency* 2014;2(1):12-17.
17. Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984;69:250–8.
18. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, Finn PV, Velazquez E, Ertl G, *et al.* Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005;352:2581–8.
19. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, Wyse DG, Fisher JD, Lehmann MH, *et al.* Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease: an analysis of patients enrolled in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation* 2002;106:2466–72.
20. Mark DB, Nelson CL, Anstrom KJ, Al-Khatib SM, Tsiatis AA, Cowper PA, *et al.* Cost-effectiveness of defibrillator therapy or amiodarone in chronic stable heart failure: results from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation* 2006;114:135–42.

21. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, John BT, Mariani R, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1161–6
22. Piccini JP, Horton JR, Shaw LK, Al-Khatib SM, Lee KL, Iskandrian AE, et al. SPECT Myocardial Perfusion Defects Are Associated with an Increased Risk of All-Cause Death, Cardiovascular Death and Sudden Cardiac Death. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008.
23. Albert CM. Prediction of sudden cardiac death in patients with coronary heart disease: the challenge ahead. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;1(3):175–177
24. Buxton AE, Calkins H, Callans D. ACC/AHA/HRS 2006 key data elements and definitions for electrophysiological studies and procedures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical data standards. *Circulation* 2006;114:2534–2570.
25. Hutchinson MD, Gerstenfeld EP, Desjardins B. Endocardial unipolar voltage mapping to detect epicardial ventricular tachycardia substrate in patients with nonischemic left ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:49–55.
26. Betensky BP, Dixit S. Sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Indian Heart J* 2014;66:35-45.
27. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the cardia study. Coronary artery risk development in (young) adults. *Circulation* 1995;92:785–789.
28. Anderson KR, Sutton MG, Lie JT. Histopathological types of cardiac fibrosis in myocardial disease. *J Pathol* 1979;128:79–85.
29. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2212–2218.
30. Kobayashi K, Ohata T, Ueda H, Miyamoto K. Recurrent sustained ventricular tachycardia, hypertrophic cardiomyopathy, and apical aneurysm: electroanatomic map-guided

surgical ablation and left ventricular restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:983–985.

31. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010;121:1533–1541

32. Morin DP, Mauer AC, Gear K, Zareba W, Markowitz SM, Marcus FI i ostali. Usefulness of precordial T-wave inversion to distinguish arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from idiopathic ventricular tachycardia arising from the right ventricular outflow tract. *Am. J. Cardiol.* 2010;105:1821–1824

33. Vorobiof G, Kroening D, Hall B, Brugada R, Huang D. Brugada syndrome with marked conduction disease: dual implications of a SCN5A mutation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31(5):630-4.

34. 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(6):1391-6.

35. Shimizu W, Aiba T, Kamakura S. Mechanisms of disease: current understanding and future challenges in Brugada syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2(8):408-14.

36. Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long Q-T syndrome. *Am Heart J* 1975; 89:378–390.

37. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, i ostali. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009; 120:1761–1767.

38. Mazzanti A, Kanthan A, Monteforte N i sur. Novel insight into the natural history of short QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1300–8.

39. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, i ostali. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015;36(41):2793–867.

40. Steinvil A, Chundadze T, Zeltser D, Rogowski O, Halkin A, Galily Y, i ostali. Mandatory Electrocardiographic Screening of Athletes to Reduce Their Risk for Sudden Death: Proven Fact or Wishful Thinking? *J Am Coll Cardiol* 2011;57(11):1291–6
41. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, Syrris P, Hughes S, Tome Esteban MT i sur. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J* 2008;29(13):1670–80.
42. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo J-C, Elliott PM, Fanciulli A, i ostali. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018;
43. Mosholder AD, Mathew J, Alexander JJ, Smith H, Nambiar S. Cardiovascular Risks with Azithromycin and Other Antibacterial Drugs. *N Engl J Med* 2013;368(18):1665–8.
44. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary Report: Effect of Encainide and Flecainide on Mortality in a Randomized Trial of Arrhythmia Suppression after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1989;321(6):406–12.
45. Kontos MC, Diercks DB, Michael Ho P, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute β -blocker therapy: Results from the American College of Cardiology’s NCDR ®. *Am Heart J* 2011;161:864–70.
46. Connolly SJ. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: Meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997;350(9089):1417–24.
47. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, i ostali. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 2005;352(3):225–3
48. Thomas KL, Al-Khatib SM, Lokhnygina Y, Solomon SD, Kober L, McMurray JJV, i ostali. Amiodarone use after acute myocardial infarction complicated by heart failure and/or left ventricular dysfunction may be associated with excess mortality. *Am Heart J* 2008;155(1):87–93.

49. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Heart Rhythm*. 2017.
50. Alberte C, Zipes DP. Use of nonantiarrhythmic drugs for prevention of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(9 Suppl):S87-95
51. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018;39(2):119–7
52. Piccini JP, Hranitzky PM, Kilaru R, Rouleau J-L, White HD, Aylward PE, et al. Relation of Mortality to Failure to Prescribe Beta Blockers Acutely in Patients With Sustained Ventricular Tachycardia and Ventricular Fibrillation Following Acute Myocardial Infarction (from the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial [VALIANT]) Re. *Am J Cardiol* 2008;102(11):1427–32
53. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, et al. Defibrillator Implantation Early after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2009;361(15):1427–3
54. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic Use of an Implantable Cardioverter–Defibrillator after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2004;351(24):2481–8.
55. Exner D V, Kavanagh KM, Slawnych MP, Mitchell LB, Ramadan D, Aggarwal SG, et al. Noninvasive Risk Assessment Early After a Myocardial Infarction: The REFINE Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(24):2275–84
56. Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, Gold MR, Greer GS, Prystowsky EN, et al. Electrophysiologic Testing to Identify Patients with Coronary Artery Disease Who Are at Risk for Sudden Death. *N Engl J Med* 2000;342(26):1937–45
57. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, Archontakis S, Dilaveris P, Vouliotis A, et al. Prognostic value of programmed ventricular stimulation for sudden death in selected high risk

patients with structural heart disease and preserved systolic function. *Int J Cardiol* 2014;176(3):1449–51

58. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;292(23):2874–9.

59. Elming MB, Nielsen J, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, Signorovitch J, et al. Age and Outcomes of Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillators in Patients With Nonischemic Systolic Heart Failure. *Circulation* 2017;136:1772–1780

60. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014;35(39):2733–79.

61. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, et al. Risk Stratification in Brugada Syndrome: Results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimulation preDICTive valuE) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(1):37–45

62. Cobbe SM, Dalziel K, Ford I, Marsden AK. Survival of 1476 patients initially resuscitated from out of hospital cardiac arrest. *Br Med J* 1996;312:1633–7.

63. Schaffer WA, Cobb LA. Recurrent ventricular fibrillation and modes of death in survivors of out-of-hospital ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1975;293:259–62.

64. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1997;337:1576–1583. 37

65. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) : A Randomized Trial of the Implantable Cardioverter Defibrillator Against Amiodarone. *Circulation*. 2000;101:1297–302.

66. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000;102:748–754.

67. Myerburg RJ, Reddy V, Castellanos A. Indications for Implantable CardioverterDefibrillators Based on Evidence and Judgment. *J Am Coll Cardiol.* 2009.;54(9): 747–63.
68. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Tasseron S, Vermeulen JT, de Jonge N, i ostali. Slow conduction in the infarcted human heart. ‘Zigzag’ course of activation. *Circulation* 1993;88:915–926.
69. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacretaz E, i ostali. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:31–40.
70. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Schimpf R, HaNSSaguerre M, Calo L, Brugada R, Antzelevitch C, Borggreffe M, Wolpert C. Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1494–1499.