



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**«Πρωτογενής πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου στην καρδιακή
ανεπάρκεια »**

υπό

Λυκούδη Αναστάσιου

Ειδικευόμενου καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

Λάρισα, (Ιανουάριος) 2025



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας»

Λυκούδης Αναστάσιος

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

1. Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),

2. XXXXXXXXXXXX

3. XXXXXXXXXXXX

Αναπληρωματικό μέλος:

XXXXXXXXXXXXX

Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις βαθύτατες ευχαριστίες μου προς τους καθηγητές κ.Σκουλαρίγκη και κ.Οικονόμου για την πολύτιμη καθοδήγηση και στήριξη που μου παρείχαν κατά την εκπόνηση αυτής της εργασίας, αλλά κυρίως θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές κ.Σκουλαρίγκη, κ.Τρυποστιάδη και κ.Γιαμούζη για την τιμή και την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν με την αποδοχή μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα. Η γνώση, η εμπειρία και η διαρκής ενθάρρυνσή τους αποτέλεσαν για εμένα ανεκτίμητη πηγή έμπνευσης, ενώ οι εύστοχες παρατηρήσεις τους συνέβαλαν καθοριστικά στην επιστημονική εξέλιξή μου. Είμαι βαθύτατα ευγνώμων που μου δόθηκε η ευκαιρία να γίνω μέρος ενός τόσο απαιτητικού και πλούσιου ακαδημαϊκού περιβάλλοντος, με τόσους αξιόλογους καθηγητές, το οποίο προάγει τη μάθηση και την προσωπική ανάπτυξη.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, τους γονείς μου, τα αδέρφια μου, την γυναίκα μου και τα παιδάκια μας για την διαρκή στήριξη τους σε κάθε μου προσπάθεια.

Αναστάσιος Λυκούδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πρωτογενής πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου στην καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα σημαντικό και εκτενές πεδίο έρευνας στον τομέα της καρδιολογίας.

Οι τρέχουσες στρατηγικές επικεντρώνονται στον εντοπισμό υψηλού κινδύνου ασθενών μέσω απεικονιστικών και γενετικών εργαλείων, στη πρόληψη των βασικών παραγόντων κινδύνου, στη φαρμακευτική θεραπεία και στη χρήση συσκευών όπως οι εμφυτεύσιμοι απινιδωτές. Παρά την πρόοδο στις θεραπείες, και τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, ένα σημαντικό ποσοστό θανάτων παραμένει αδύνατο να αποφευχθεί, ειδικά σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μη ισχαιμικής αιτιολογίας.

Η έγκαιρη διάγνωση και η αποτελεσματική θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας φαρμακευτική ή/και επεμβατική αποτελούν θεμελιώδεις πυλώνες της πρόληψης, ενώ η άσκηση και η ισορροπημένη διατροφή αναδεικνύονται ως κρίσιμα προληπτικά μέτρα. Παράλληλα η ευαισθητοποίηση του κοινού, από τους επαγγελματίες υγείας αλλά και μέσω προγραμμάτων ενημέρωσης και εκπαίδευσης σχετικά με τους κινδύνους και τα προληπτικά μέτρα, συμβάλλει στην ενίσχυση της επίγνωσης προς όφελος της καρδιακής υγείας. Αυτή η ομαδική προσέγγιση είναι ζωτικής σημασίας για την επιτυχή εφαρμογή ολοκληρωμένων πρωτογενών προληπτικών μέτρων και τη μείωση του κινδύνου αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, συνεισφέροντας γενικότερα στη βελτίωση της υγείας των ασθενών.

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση εξετάζει τις τρέχουσες στρατηγικές, τις προκλήσεις και τις προοπτικές στον τομέα της πρωτογενούς πρόληψης του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου στην καρδιακή ανεπάρκεια, με στόχο την παροχή μιας ολοκληρωμένης εικόνας της διαθέσιμης γνώσης, την ενίσχυση της ενημέρωσης και την ανάδειξη κατευθύνσεων που θα βοηθήσουν στην εξέλιξη της έρευνας και της κλινικής πρακτικής.

Λέξεις κλειδιά : Καρδιακή ανεπάρκεια, αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, εμφυτεύσιμες συσκευές

Abstract

Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure represents a significant and extensive field of research within cardiology. Current strategies focus on identifying high-risk patients using imaging and genetic tools, preventing key risk factors, optimizing pharmacological treatments, and employing device-based interventions, such as implantable cardioverter defibrillators. Despite advances in therapies and optimal medical management, a substantial proportion of deaths remains unavoidable, particularly in patients with non-ischemic heart failure.

Timely diagnosis and effective treatment of heart failure, whether pharmacological or interventional, serve as fundamental pillars of prevention. Additionally, regular physical activity and a balanced diet emerge as critical preventive measures. Public awareness, enhanced by healthcare professionals and educational programs addressing risks and preventive strategies, plays a pivotal role in fostering awareness and promoting cardiovascular health. This collaborative approach is vital for the successful implementation of comprehensive primary preventive measures and reducing the risk of SCD, ultimately contributing to the overall improvement of patient health.

This literature review examines current strategies, challenges, and future prospects in the field of primary prevention of SCD in heart failure, aiming to provide a comprehensive overview of existing knowledge, enhance awareness, and highlight directions that will advance research and clinical practice.

Key words: Heart failure, Sudden cardiac death, Implantable devices

Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες	5
Περίληψη	6
Abstract	7
Συντομογραφίες	10
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Εισαγωγή	11
Κεφάλαιο 1- Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος	11
1.1 Ορισμός	11
1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία	11
1.3 Παράγοντες κινδύνου/ Προδιαθεσικοί παράγοντες	12
1.4 Αιτιολογία αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.	12-13
1.5 Μηχανισμοί ΑΚΘ	13
1.6 Κλινικά Χαρακτηριστικά	14
1.7 Διαστρωμάτωση κινδύνου	14-15
Ειδικό Μέρος : Πρωτογενής πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου	16
Κεφάλαιο 2 Ανασκόπηση μελετών για την αποτελεσματικότητα φαρμακευτικής πρωτογενούς πρόληξης ΑΚΘ	17
2.1 Β-αποκλειστές	18
2.2 ACE-I/ARB	19
2.3 ARNI	19-20
2.4 MRA	20-21
2.5 SGLT2	21

Κεφάλαιο 3 : Ανασκόπηση μελετών εμφυτεύσιμων συσκευών για πρωτογενή πρόληψη ΑΚΘ	22
3.1 Κλινικές μελέτες εμφυτεύσιμων συσκευών στην ισχαιμική ΚΑ	23-24
3.2 Κλινικές μελέτες εμφυτεύσιμων συσκευών σε μη ισχαιμική ΚΑ	24-26
Συζήτηση	26-27
Βιβλιογραφία	28-39

Στόχοι της εργασίας :

Κύριοι στόχοι της παρούσας βιβλιογραφικής ενημέρωσης είναι η ανάλυση των τρεχουσών στρατηγικών πρόληψης, η ανάδειξη των προκλήσεων και των περιορισμών, καθώς και η διερεύνηση των προοπτικών στον τομέα της πρωτογενούς πρόληψης του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Στρατηγική αναζήτησης :

Η αναζήτηση των σχετικών πηγών πραγματοποιήθηκε σε έγκυρες επιστημονικές βάσεις δεδομένων, όπως το PubMed, χρησιμοποιώντας λέξεις-κλειδιά σχετικές με την καρδιακή ανεπάρκεια, την πρόληψη αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και τις σχετικές θεραπευτικές στρατηγικές.

Συντομογραφίες :

ΑΚΘ : Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

ΚΑ : Καρδιακή ανεπάρκεια

EKA/ICD : Εμφυτεύσιμος καρδιομετατροπέας απινιδωτής / Implantable cardioverter defibrillator

AMEA/ACEi : Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης

ΑΥΑII/ARB : Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II

ARNI: Αναστολέας υποδοχέων αγγειοτασίνης/νεπριλυσίνης

MRA: Ανταγωνιστές της αλδοστερόνης

RAAS : Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

HFrEF : Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης

NYHA: New York Heart Association (Functional Classification)

ΟΣΣ : Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Εισαγωγή:

Η πρωτογενής πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου αποτελεί ένα κρίσιμο ερευνητικό πεδίο στον τομέα της καρδιολογίας, λόγω της αυξημένης θνησιμότητας που σχετίζεται με την καρδιακή ανεπάρκεια. Παρά τις σημαντικές προόδους στις φαρμακευτικές και επεμβατικές θεραπείες, η έγκαιρη και ακριβής ταυτοποίηση ασθενών υψηλού κινδύνου παραμένει ένα σημαντικό διαγνωστικό και θεραπευτικό ζήτημα. Στόχος της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η συστηματική αξιολόγηση της υπάρχουσας γνώσης, η ανάδειξη των περιορισμών στις τρέχουσες στρατηγικές και η διερεύνηση νέων προσεγγίσεων που μπορούν να βελτιώσουν την αποτελεσματικότητα της πρωτογενούς πρόληψης.

Κεφάλαιο 1 : Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος

1.1 Ορισμός : Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (ΑΚΘ) θεωρείται ο απροσδόκητος θάνατος που οφείλεται σε καρδιακά αίτια και εκδηλώνεται μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα, συνήθως λιγότερο από μία ώρα, από την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων. Αυτός ο τύπος θανάτου αφορά ασθενείς που προηγουμένως ήταν είτε ασυμπτωματικοί είτε βρισκότουσαν σε σταθερή κλινική κατάσταση. Μπορεί να υπάρχει γνωστό ιστορικό καρδιακής πάθησης, όμως ο χρόνος και η ακριβής αιτία του θανάτου είναι απρόβλεπτα.¹

Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος παραμένει μια από τις μεγάλες προκλήσεις στη σημερινή καρδιαγγειακή ιατρική. Παρακάτω συνοψίζεται η παρούσα κατάσταση της γνώσης σχετικά με την επιδημιολογία, την παθοφυσιολογία και τις θεραπευτικές προσεγγίσεις αυτού του σημαντικού κλινικού συνδρόμου.

1.2 Επιδημιολογία :

Στις ανεπτυγμένες οικονομικά κοινωνίες ο ΑΚΘ αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες θνησιμότητας, αντιπροσωπεύοντας περίπου το ήμισυ όλων των θανάτων από καρδιαγγειακές παθήσεις.²

Τρέχουσες εκτιμήσεις στις Ηνωμένες πολιτείες της Αμερικής μόνο , υπολογίζουν περίπου 380.000 ΑΚΘ ανά έτος με επιπλέον 200.000 ενδονοσοκομειακές ανακοπές³ ενώ αντίστοιχα είναι τα ευρήματα και στην Ευρώπη με 249.538 περιπτώσεις ΑΚΘ και 343.496 εξωνοσοκομειακών καρδιακών ανακοπών να αναμένονται κάθε χρόνο.⁴

Δεδομένα από αναλύσεις πιστοποιητικών θανάτου υποδεικνύουν ότι ο ΑΚΘ ευθύνεται για περίπου 13 έως 15 % της συνολικής θνησιμότητας στις Ηνωμένες Πολιτείες καθώς και σε άλλες βιομηχανικά ανεπτυγμένες χώρες.⁵

Τα δεδομένα δείχνουν ότι το ποσοστό ΑΚΘ αυξάνει με την ηλικία^{3,6} , κορυφώνεται στις παραγωγικές ηλικίες και υποχωρεί στους υπερήλικες ενώ επικρατεί στο ανδρικό φύλο.³

1.3 Παράγοντες κινδύνου/ Προδιαθεσικοί παράγοντες για ΑΚΘ :

Μελέτες σε πολλές βιομηχανικές χώρες έχουν δείξει ότι οι παράγοντες κινδύνου για ΑΚΘ είναι κυρίως οι ίδιοι με αυτούς της αθηροσκληρωτικής στεφανιαίας νόσου, δηλαδή η αυξανόμενη ηλικία, το ανδρικό φύλο, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η αυξημένη LDL χοληστερόλη, η υπέρταση, το κάπνισμα και ο σακχαρώδης διαβήτης. Αρκετές μελέτες έχουν προσπαθήσει να εντοπίσουν παράγοντες κινδύνου που μπορεί να προβλέπουν ειδικά τον ΑΚΘ, σε αντίθεση με το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή άλλες εκδηλώσεις στεφανιαίας νόσου, σε υποομάδες πληθυσμού χωρίς αναγνωρισμένη καρδιακή νόσο. Μεταξύ των ειδικών παραγόντων κινδύνου που μελετήθηκαν, η αυξημένη καρδιακή συχνότητα^{7,8,9} και η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ έχουν αναφερθεί σε αρκετές μελέτες.^{10,11}

1.4 Αιτιολογία αιφνίδιου καρδιακού θανάτου :

Στεφανιαία νόσος : Η στεφανιαία νόσος είναι η πιο συχνή αιτία ΑΚΘ στις Ηνωμένες Πολιτείες και τη δυτική Ευρώπη και ευθύνεται για περίπου το 80% των θανάτων. Στους ασθενείς που πάσχουν από ΣΝ , ο ΑΚΘ μπορεί να εμφανιστεί είτε κατά τη διάρκεια ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, είτε σε καταστάσεις χρόνιας, σταθερής στεφανιαίας νόσου. Ασθενείς με σημαντική μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) φαίνεται να διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο καθώς έχουν υποστεί προηγούμενη βλάβη στο μυοκάρδιο και δημιουργία ουλών, που αποτελούν υπόβαθρο για την εκδήλωση του ΑΚΘ.¹²

Άλλες δομικές καρδιοπάθειες : Άλλες μορφές δομικής καρδιοπάθειας, είτε επίκτητες είτε κληρονομικές, αντιπροσωπεύουν περίπου το 10% των περιπτώσεων ΑΚΘ. Οι μη ισχαιμικές καρδιοπάθειες που εμπλέκονται στον ΑΚΘ περιλαμβάνουν την υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (HCM), τη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, την περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, την αρρυθμιογόνο μυοκαρδιοπάθεια (ARVC) και την μη συμπαγή μυοκαρδιοπάθεια της αριστερής κοιλίας.^{13,14}

Περίπου το 15% των συνολικών ΑΚΘ , συμβαίνει σε ασθενείς με άλλες μη ισχαιμικές δομικές καρδιοπάθειες στη δυτική κοινωνία. Αυτές περιλαμβάνουν διατακτικές μυοκαρδιοπάθειες, διηθητικές νόσους (σαρκοείδωση, αμυλοείδωση)¹⁵ , τις μυοκαρδίτιδες και συγγενείς ανωμαλίες. Είναι σαφές ότι η επίπτωση του ΑΚΘ που προκαλείται από μη ισχαιμικές μυοκαρδιοπάθειες είναι υψηλότερη στις νεότερες ηλικίες (15-30% των περιπτώσεων ΑΚΘ σε άτομα κάτω των 35 ετών)^{14,16} .

Βαλβιδοπάθειες : Η βαλβιδοπάθεια μπορεί να προκαλέσει ΑΚΘ με δύο τρόπους: μηχανικό και αρρυθμιογόνο. Νέα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας ενέχει κίνδυνο 5-7% για ΑΚΘ. Η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας έχει από καιρό συνδεθεί με τον ΑΚΘ λόγω κοιλιακών αρρυθμιών με εκτιμώμενο κίνδυνο 0,2-1,9%, αλλά η συχνότητα εμφάνισης δεν είναι καλά καθορισμένη.¹⁷

Συγγενείς ανωμαλίες των στεφανιαίων αρτηριών : Ανώμαλες εκφύσεις στεφανιαίων αρτηριών, με διαφοροποιήσεις στην προέλευση ή την πορεία είναι ασυνήθιστες, αλλά παρατηρούνται ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ΑΚΘ μεταξύ αθλητών.¹⁸

Ο ΑΚΘ μπορεί να συμβεί σε καρδιά με φυσιολογική δομή, και σε αυτές τις περιπτώσεις τα κληρονομικά σύνδρομα αρρυθμίας είναι οι συνηθέστεροι. Γενετικές μεταλλάξεις στα ιοντικά κανάλια της κυτταρικής μεμβράνης του μυοκαρδίου προδιαθέτουν σε κακοήθεις αρρυθμίες και αιφνίδιο θάνατο. Οι πιο συχνές καρδιακές καναλοπάθειες είναι το συγγενές σύνδρομο μακρού QT (LQTS), το σύνδρομο Brugada, το σύνδρομο Wolff-Parkinson-White ή κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (CPVT) και το σύνδρομο βραχέος QT (SQTS).^{19,20} Σε αυτές τις περιπτώσεις, η καρδιά είναι δομικά φυσιολογική και η παθολογία είναι μοριακή. Υπάρχουν μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες των καρδιακών ιοντικών καναλιών. Αυτές οι νόσοι των ιοντικών καναλιών αυξάνουν τον κίνδυνο κοιλιακής μαρμαρυγής λόγω ασταθούς ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς. Στην μη δομική αιφνίδια καρδιακή ανακοπή, η κλινική εξέταση και ο γενετικός έλεγχος των μελών της οικογένειας είναι πολύ σημαντικοί.²¹

Οξείες εκλυτικοί παράγοντες : Εκτός από την παρουσία των υποκείμενων διαταραχών δομικής καρδιοπάθειας, επιπρόσθετοι εκλυτικοί παράγοντες φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι διαταραχές ηλεκτρολυτών (ιδιαίτερα η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησιαιμία)²², οι προαρρυθμικές επιδράσεις ορισμένων αντιαρρυθμικών φαρμάκων²³, η ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος και οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες.²⁴

1.5 Μηχανισμοί SCD :

Οι κοιλιακές αρρυθμίες αποτελούν τον πιο συχνό μηχανισμό εκδήλωσης του ΑΚΘ με την κοιλιακή μαρμαρυγή (VF) να εμφανίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις. Η πιο κοινή αιτία της VF είναι η οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου ενώ η παρουσία ουλής στο μυοκάρδιο από προηγούμενο έμφραγμα αποτελεί την κύρια αιτία εμμένουσας μονόμορφης VT σε ασθενείς με δομική καρδιοπάθεια. Ο αιφνίδιος θάνατος σε αυτούς τους ασθενείς συχνά προέρχεται από VT, η οποία καταλήγει σε VF.²⁵

Μεταβολικές διαταραχές και οξειδωτικό στρες, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια μυοκαρδιακής ισχαιμίας, μπορεί να οδηγήσουν σε ΑΚΘ. Η διαταραγμένη μεταβολική λειτουργία των μυοκαρδιακών κυττάρων και η αύξηση των αντιδραστικών μορφών οξυγόνου οδηγούν σε δυσλειτουργία της ιοντικής ομοιόστασης στα καρδιακά κύτταρα, προκαλώντας κοιλιακές ταχυαρρυθμίες και, κατ' επέκταση, ΑΚΘ.²⁶ Μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), οι κύριες αιτίες ΑΚΘ είναι οι ταχυαρρυθμίες, το επαναλαμβανόμενο έμφραγμα και η ρήξη του μυοκαρδίου. Παρ' όλα αυτά, ο κίνδυνος για ΑΚΘ μειώνεται με την πάροδο του χρόνου.²⁷

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός για τον ΑΚΘ είναι η απελευθέρωση κατεχολαμινών κατά τη διάρκεια της αντίδρασης στο στρες. Η μαζική ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος οδηγεί σε διαταραχές στη διαχείριση του ενδοκυττάρου ασβεστίου στα μυοκαρδιακά κύτταρα, γεγονός που με τη σειρά του προκαλεί κοιλιακές αρρυθμίες και, τελικά, ΑΚΘ.²⁸

Σε ασθενείς με ΚΑ και ίνωση/ουλή, υπάρχει ανώμαλη ταξινόμηση των ιοντικών διαύλων στην πληγείσα περιοχή, γεγονός που προδιαθέτει σε κοιλιακές αρρυθμίες και, κατά συνέπεια, σε ΑΚΘ.²⁹

Άλλα φαινόμενα που μπορεί να προκαλέσουν αιφνίδιο καρδιακό θάνατο είναι η άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα (PEA), οι βραδυαρρυθμίες και η πλήρης απουσία καρδιακής δραστηριότητας (ασυστολία).^{30,31}

1.6 Κλινικά χαρακτηριστικά :

Ο ΑΚΘ συχνά εμφανίζεται χωρίς καμία προειδοποίηση. Τα σημεία και συμπτώματα του ΑΚΘ είναι άμεσα και δραστικά και περιλαμβάνουν απώλεια συνείδησης, ξαφνική κατάρρευση, απουσία σφυγμού και έλλειψη αναπνοής. Η μειωμένη εγκεφαλική αιμάτωση κατά τον ΑΚΘ προκαλεί απώλεια συνείδησης μέσα σε δευτερόλεπτα. Άλλα συμπτώματα, εάν υπάρχουν, είναι μη ειδικά και περιλαμβάνουν αίσθημα παλμών, πόνο στο στήθος, δύσπνοια και αδυναμία.³²

1.7 Διαστρωμάτωση κινδύνου :

Ο κίνδυνος αιφνίδιου θανάτου (SD) εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως τον τύπο της καρδιοπάθειας, τον βαθμό της καρδιακής νόσου, την παρουσία κλινικών ενδείξεων οξείας ή χρόνιας ανεπάρκειας της αντλίας και μπορεί να καθοριστεί από επεμβατικές ή μη επεμβατικές διαδικασίες. Ωστόσο, η αναγνώριση δυνητικών ασθενών με κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου παραμένει δύσκολη, καθώς πολλοί δεν βρίσκονται στα πιο προχωρημένα στάδια καρδιακής ανεπάρκειας ή δεν παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο αρρυθμίας.^{33,34} Για τον λόγο αυτό, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς με περισσότερα από ένα διαγνωστικά μέσα. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την κλινική εξέταση και το ιστορικό σε συνδυασμό με επεμβατικές και μη επεμβατικές διαγνωστικές εξετάσεις για την αξιολόγηση του κινδύνου ΑΚΘ. Σημαντικοί παράγοντες στην αξιολόγηση του ιστορικού των ασθενών περιλαμβάνουν την ηλικία, προηγούμενα συμβάντα ή συμπτώματα ανεπιθύμητων καρδιακών επεισοδίων όπως ΚΑ, στεφανιαία νόσο, καθώς και εμμένουσα ή μη κοιλιακή ταχυκαρδία. Η συγκοπή αποτελεί ιδιαίτερο δείκτη που απαιτεί περαιτέρω αξιολόγηση και διαχείριση. Οι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, τα αντιαρρυθμικά φάρμακα, φάρμακα που παρατείνουν το QT και η κατάχρηση ουσιών όπως κοκαΐνη και αναβολικά στεροειδή, πρέπει επίσης να αξιολογούνται. Στην κλινική εξέταση, προσοχή πρέπει να δίνεται στους καρδιακούς παλμούς και την αρτηριακή πίεση καθώς και στην ακρόαση της καρδιάς.³⁵

Η διαστρωμάτωση κινδύνου του ΑΚΘ μπορεί να υποδιαιρεθεί σε επεμβατική, που περιλαμβάνει κυρίως την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (EPS), και μη επεμβατική, όπως το ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών, απεικονιστικές τεχνικές, Holter ECG και δοκιμασία κόπωσης. Η EPS χρησιμοποιεί καθετήρες για την καταγραφή της εσωτερικής ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς κατά τη διάρκεια προκλητών κοιλιακών αρρυθμιών. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η ενσωμάτωση αυτής της εξέτασης στη διαδικασία ελέγχου μπορεί να μειώσει τον ρυθμό ΑΚΘ σε ασθενείς με

στεφανιαία νόσο.^{36,37} Ωστόσο, η αξιοπιστία της EPS στην πρόβλεψη ΑΚΘ λόγω κοιλιακής μαρμαρυγής ή πτερυγισμού είναι αμφιλεγόμενη.³⁵

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα μπορεί να είναι χρήσιμο για τη διάγνωση καναλοπαθειών και καρδιοπαθειών.³⁵

Επιπλέον δείκτες στο ΗΚΓ, όπως η εναλλαγή των κυμάτων T, ο κατακερματισμός και η διάρκεια του QRS, έχουν αποδειχθεί ότι συσχετίζονται με τον κίνδυνο ΑΚΘ.^{38,39} Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται οι δείκτες ΗΚΓ που είναι σημαντικοί για τη διαστρωμάτωση κινδύνου ΑΚΘ.

Πίνακας 1. Ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες για την διαστρωμάτωση κινδύνου ΑΚΘ

Microvolt T-wave alternans (MTWA)	Διαφορά στη διάρκεια του T-κύματος μεταξύ εναλλασσόμενων καρδιακών παλμών. ^{13,38}
T-peak–T-end interval	Το διάστημα από την κορυφή έως το τέλος του T-κύματος. ^{13,39}
Κατακερματισμός του συμπλέγματος QRS (QRS fragmentation)	Η παρουσία κύματος R' ή αιχμών στο σύμπλεγμα QRS. ^{13,39}
Διάρκεια QRS	Διάρκεια του συμπλέγματος QRS ^{13,39}

Η καταγραφή Holter συνιστάται για τουλάχιστον 24 ώρες και χρησιμοποιείται για την ανίχνευση κοιλιακών έκτακτων συστολών, κολπικής μαρμαρυγής, κοιλιακής ταχυκαρδίας (VT), καθώς και εναλλαγής του κύματος T ή μεταβολές του καρδιακού ρυθμού, οι οποίες μπορούν να προάγουν κοιλιακές αρρυθμίες.⁴⁰

Η ηχοκαρδιογραφία επιτρέπει την αξιολόγηση των καρδιακών δομών, όπως οι καρδιακές βαλβίδες, τη διάγνωση των μυοκαρδιοπαθειών και την εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Σε μελέτη που στόχευε στην αξιολόγηση παραμέτρων ηχοκαρδιογραφίας ως προγνωστικών δεικτών ΑΚΘ, βρέθηκε ότι, εκτός από το μειωμένο LVEF, η ασβεστοποίηση του μιτροειδούς δακτυλίου, η αναλογία E/A της μιτροειδούς >1.5 ή <0.7, καθώς και η αυξημένη μάζα και διάμετρος της αριστερής κοιλίας συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΑΚΘ.⁴¹

Η καρδιακή μαγνητική τομογραφία (CMR) με καθυστερημένη ενίσχυση γαδολινίου (LGE) επιτρέπει την απεικόνιση της ίνωσης του μυοκαρδίου, η οποία αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για αρρυθμίες και έχει αποδειχθεί ότι είναι ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης για κοιλιακές αρρυθμίες συγκριτικά με την ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας.⁴²

Οι γενετικές εξετάσεις έχουν επίσης ενταχθεί στον έλεγχο και τη διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΚΘ και συνιστώνται για ασθενείς, και μέλη των οικογενειών τους, με καναλοπάθειες ή μυοκαρδιοπάθειες.^{35,40}

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Πρωτογενής πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου

Η πρωτογενής πρόληψη του ΑΚΘ σε ασθενείς με ΚΑ, είτε λόγω στεφανιαίας νόσου είτε λόγω διατακτικής-μη ισχαιμικής αιτιολογίας, αναφέρεται κυρίως στη φαρμακευτική ή επεμβατική θεραπεία που εφαρμόζεται στους ασθενείς αυτούς, οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση απειλητικής για τη ζωή, εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας (VT/VF) ή αιφνίδιας καρδιακής ανακοπής.

Η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής που στοχεύει στη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας και την πρόληψη των αρρυθμιών. Τα φάρμακα, όπως οι β-αποκλειστές, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) ή οι αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARBs), και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων αλδοστερόνης (MRAs), έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα ωφέλιμα στη μείωση του κινδύνου ΑΚΘ, ιδίως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Μέσω αυτών των φαρμάκων επιτυγχάνεται η αναδιαμόρφωση της καρδιάς, η βελτίωση της ηλεκτρικής της σταθερότητας και η μείωση της αρρυθμιογένεσης.⁴³

Η επεμβατική προσέγγιση, από την άλλη πλευρά, περιλαμβάνει την εμφύτευση συσκευών, όπως οι απινιδωτές (ICDs), οι οποίοι παρακολουθούν συνεχώς τον καρδιακό ρυθμό και επεμβαίνουν άμεσα όταν ανιχνεύσουν επικίνδυνη αρρυθμία. Αυτές οι συσκευές αποτελούν την κύρια μέθοδο επεμβατικής πρόληψης και ενδείκνυνται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, ιδιαίτερα όταν η φαρμακευτική θεραπεία δεν επαρκεί για τη μείωση του κινδύνου ΑΚΘ.³⁵

Κεφάλαιο 2 : Φαρμακευτική αντιμετώπιση ΑΚΘ

Σημαντική είναι η κατανόηση ότι σχεδόν το 80% των περιπτώσεων αιφνίδιου καρδιακού θανάτου αποδίδεται στη στεφανιαία νόσο. Κατά συνέπεια, αξίζει να σημειωθεί ότι τα αποτελεσματικότερα μέτρα για την πρόληψη του ΑΚΘ είναι παρεμβάσεις που στοχεύουν στη μείωση της ΣΝ.^{44,45,46} Η μελέτη Tromsø έδειξε ότι αλλαγές στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, ευθύνονταν για 66% μείωσης των περιστατικών στεφανιαίας νόσου, η οποία αποδίδεται στη μείωση των εξωνοσοκομειακών αιφνίδιων θανάτων.⁴⁷

Σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια, η θεραπεία με στατίνες και με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα μειώνει τον κίνδυνο ΑΚΘ ως μέρος της τροποποίησης των παραγόντων κινδύνου.⁴⁸

Το άλλο σημαντικό υπόστρωμα για τον ΑΚΘ είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, τόσο σχετιζόμενη με στεφανιαία νόσο όσο και μη σχετιζόμενη με αυτήν. Αν και δεν έχει προκύψει κάποια νέα φαρμακευτική θεραπεία ειδική για τις κοιλιακές αρρυθμίες τα τελευταία χρόνια, τόσο το εύρος όσο και η συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή για την καρδιακή ανεπάρκεια έχουν βελτιωθεί, με συνακόλουθα οφέλη στη μείωση των περιστατικών ΑΚΘ.⁴⁹ Τα φάρμακα για την καρδιακή ανεπάρκεια προκαλούν ευνοϊκή αντίστροφη αναδιαμόρφωση και αποτρέπουν την αρρυθμογένεση που ευθύνεται για τον ΑΚΘ.^{50,51}

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για την καρδιακή ανεπάρκεια, η βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει τους αναστολείς ACE/ARNI, τους β-αποκλειστές, τους ανταγωνιστές των υποδοχέων αλδοστερόνης (MRAs) και τους αναστολείς SGLT2, καθώς αυτή αποτελεί σήμερα τη βασική θεραπεία για τη μείωση της θνησιμότητας σε αυτούς τους ασθενείς.⁴³

Οι αναστολείς ACE, οι αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARBs), οι β-αποκλειστές και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων αλδοστερόνης (MRAs) έχουν συνεργική δράση στη μείωση του κινδύνου ΑΚΘ σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένη καρδιακή ανεπάρκεια και βελτιώνουν το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας μέσω αντίστροφης αναδιαμόρφωσης.^{52,53,54} Επιπλέον, οι αναστολείς ACE και οι β-αποκλειστές μειώνουν την πιθανότητα ΑΚΘ μέσω καταστολής της συμπαθητικής δραστηριότητας.⁵⁵

Με βάση αυτά τα δεδομένα, συνιστάται πριν από τη λήψη απόφασης για εμφύτευση απινιδωτή, οι ασθενείς με νεοδιαγνωσμένη HFtrEF να λαμβάνουν βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία για τουλάχιστον 3 μήνες.⁴³

2.1 Β-Αποκλειστές :

Τα ευεργετικά αποτελέσματα των αντιαρρυθμικών φαρμάκων, στην καρδιακή ανεπάρκεια, έχουν αναδειχθεί εδώ και πολλές δεκαετίες. Από όλους τους αντιαρρυθμικούς παράγοντες όμως, μόνο οι β-αποκλειστές έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί στη μείωση του ΑΚΘ ^{56,57}, γεγονός που έχει τεκμηριωθεί από πλήθος μελετών. Τρεις κλινικές μελέτες για τη χρήση τους στην ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (CIBIS-II ⁵⁸, MERIT-HF ⁵⁹ και COPERNICUS ⁶⁰) έδειξαν ότι η βισοπρολόλη, η μετοπρολόλη και η καρβεδιλόλη μειώνουν τον κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες και καρδιαγγειακού θανάτου κατά 30–35%, με ιδιαίτερα σημαντική μείωση ,σχεδόν 50%, στον κίνδυνο ΑΚΘ. ⁶¹

Αναλυτικότερα, στην μελέτη MERIT-HF , ελέγχθηκε η επίδραση της μετοπρολόλης παρατεταμένης αποδόσμευσης (CR/XL) σε ασθενείς με ΚΑ κλάσης II-IV κατά NYHA, υπό βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, όσον αφορά τη θνησιμότητα, τις νοσηλείες, τα συμπτώματα και την ποιότητα ζωής. Η μετοπρολόλη ανέδειξε θετικά αποτελέσματα σε όλα τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ενώ εμφάνισε μείωση στον ΑΚΘ κατά 41%. ^{59,62}

Την ίδια χρονιά (1999) η μελέτη CIBIS-II ανέδειξε την αποτελεσματικότητα της βισοπρολόλης στην μείωση του ΑΚΘ κατά 42% σε ασθενείς με ΚΑ. Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα λόγω του σημαντικού οφέλους της βισοπρολόλης στη μείωση της συνολικής θνησιμότητας, ενώ οι επιδράσεις ήταν ανεξάρτητες από τη σοβαρότητα ή την αιτία της καρδιακής ανεπάρκειας. ⁵⁸

Μεταγενέστερες κλινικές μελέτες όπως οι COPERNICUS (2002) και COMET (2003) επιβεβαίωσαν τα οφέλη των β-αποκλειστών στην μείωση του ΑΚΘ, επεκτείνοντας τη χρήση τους σε ασθενείς με πιο προχωρημένα στάδια της νόσου (NYHA III ή IV). Στη μελέτη COPERNICUS, η καρβεδιλόλη μείωσε τη συνολική θνησιμότητα κατά 35% και τον κίνδυνο ΑΚΘ από 6,1% σε 3,9%. Τα οφέλη αυτά παρατηρήθηκαν ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου ή αιτίας καρδιακής ανεπάρκειας. Η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς με EF≤25% που λάμβαναν βέλτιστη θεραπεία. Ωστόσο, αποκλείστηκαν ασθενείς με ασταθή κατάσταση ή προχωρημένα συμπτώματα. ^{63,64} Στην μελέτη COMET ⁶⁴ η μείωση του ΑΚΘ αναδείχθηκε σε μεταγενέστερες αναλύσεις , ενώ ως δευτερογενές καταληκτικό σημείο διαπιστώθηκε και στην μελέτη CAPRICORN , χωρίς ωστόσο στατιστικά σημαντική μείωση. ⁶⁵

Ως εκ τούτου, εφόσον οι β-αποκλειστές είναι ανεκτοί, θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ανεξαρτήτως λειτουργικής κλάσης.

2.2 Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AMEA/AYA) :

Εδώ και πολλά έτη, αυτά τα φάρμακα με ταυτόσημες δράσεις, είναι πλήρως αναγνωρισμένα από τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες καθώς μειώνουν την θνητότητα, παρατείνουν την επιβίωση, αποτρέπουν την απορρύθμιση και την πρόοδο της νόσου, και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με ΚΑ.⁴³

Ωστόσο, η αποτελεσματικότητά τους στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης ΑΚΘ στους ασθενείς αυτούς παραμένει αμφιλεγόμενη, λόγω αντιφατικών αποτελεσμάτων που καταγράφηκαν σε μεγάλες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΚΑ και μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (CONSENSUS⁶⁶, SOLVD⁶⁷, V-HeFT II⁶⁸, με την εναλαπρίλη, SAVE⁶⁹ με την καπτοπρίλη, AIRE⁷⁰ με την ραμιπρίλη, ATLAS⁷¹ με την λισινοπρίλη, ELITE II⁷² με την λοσαρτάνη, V-HeFT⁷³ με την βαλσαρτάνη, CHARM⁷⁴ με την καντεσαρτάνη).

Γενικά πιστεύεται ότι, παρόλο που όλες οι μελέτες καρδιακής ανεπάρκειας δείχνουν ότι αυτά τα φάρμακα παρατείνουν την επιβίωση, η ικανότητά τους να αποτρέψουν τον αιφνίδιο θάνατο είναι περιορισμένη.⁷⁵

2.3 Αναστολέας υποδοχέων αγγειοτασίνης/νεπριλυσίνης (ARNI) : Ο αναστολέας των υποδοχέων αγγειοτενσίνης-νεπριλυσίνης (ARNIs) είναι από τα νεότερα φάρμακα για την καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) για την ΚΑ, συνιστάται η χρήση τους σε ασθενείς με HFrEF που παραμένουν συμπτωματικοί, παρά την βέλτιστη θεραπευτική αγωγή με αναστολείς ACE, β-αποκλειστές και ανταγωνιστές των υποδοχέων αλδοστερόνης (MRAs).⁴³

Ο ARNI αποτελείται από δύο ουσίες συνδυασμένες, έναν αναστολέα υποδοχέα αγγειοτασίνης II (ARB) και έναν αναστολέα νεπριλυσίνης. Ο συνδυασμός σακουμπιτρίλης και βαλσαρτάνης αναστέλλει τη νεπριλυσίνη (ουδέτερη ενδοπεπτιδάση) μέσω του LBQ657, του ενεργού μεταβολίτη της σακουμπιτρίλης, και μπλοκάρει τον υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II τύπου 1 (AT1) μέσω της βαλσαρτάνης. Μέσω πολυτροπικής δράσης, ο συνδυασμός τους, λειτουργεί ανταγωνιστικά προς το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS). Ελαττώνουν τον συμπαθητικό τόνο και μειώνουν τα επίπεδα αλδοστερόνης, μειώνουν την αρτηριακή πίεση και τελικά οδηγούν σε αγγειοδιαστολή, νατριούρηση και διούρηση, παρέχοντας ευεργετικά αποτελέσματα στην παθογένεια της καρδιακής ανεπάρκειας.⁷⁶

Η μελέτη PARADIGM-HF, μία από τις μεγαλύτερες και πιο σημαντικές μελέτες για την ΚΑ, έδειξε ότι το φάρμακο σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη ήταν ανώτερο από την εναλαπρίλη στη μείωση τόσο των καρδιαγγειακών θανάτων όσο και των νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.

Μεταξύ των καρδιαγγειακών θανάτων, ως δευτερογενές σημείο, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των ΑΚΘ, 51% σε ασθενείς με απινιδωτή και έως 19% σε ασθενείς χωρίς απινιδωτή, ενώ μεγαλύτερο όφελος φάνηκε σε ασθενείς με μη ισχαιμικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια. Τα αποτελέσματα αφορούσαν ασθενείς με συμπτώματα κλάσης II-IV κατά NYHA, με κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας $\leq 40\%$.⁷⁷

Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώθηκαν και τον Σεπτέμβριο του 2022 από τον Xue-Hui Liu και συνεργάτες, στην μεγαλύτερη και πιο ολοκληρωμένη μετα-ανάλυση που αξιολόγησε τη σχέση μεταξύ της θεραπείας με ARNI, του κινδύνου αρρυθμολογικών επεισοδίων και κατεπέκταση τον ΑΚΘ. Αυτή η μετανάλυση περιελάμβανε τις εξής μελέτες Paramount 2012, Paradigm-Hf 2014, Paragon-Hf 2019, Evaluate-HF 2019, Pioneer-HF 2019 και Oustep-HF 2019.⁷⁸

2.4 Ανταγωνιστές της αλδοστερόνης (MRA):

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών (MRA) αναστέλλουν την δράση της αλδοστερόνης, περιορίζοντας την κατακράτηση υγρών μέσω της μείωσης της απορρόφησης νατρίου. Παράλληλα, συμβάλλουν στην μείωση της ίνωσης και της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, διεργασίες που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων όπως οι αρρυθμίες και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος.⁷⁹

Συγκεκριμένα η σπιρονολακτόνη⁸⁰ και η επλερενόνη⁸¹ έχουν αποδειχθεί ότι συμβάλλουν σημαντικά στη μείωση της συνολικής θνησιμότητας από κάθε αιτία και του ΑΚΘ σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ, ενώ ταυτόχρονα αυτοί οι παράγοντες είναι καλά ανεκτοί από τους περισσότερους ασθενείς.

Στην μελέτη EPHESUS που δημοσιεύτηκε το 2003, διαπιστώθηκε ότι σε ασθενείς που είχαν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου και εμφάνιζαν καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησεως $\leq 40\%$, η χορήγηση επλερενόνης μείωσε σημαντικά την εμφάνιση αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (4.9% vs. 6.1%; RR 0.79; 95% CI 0.64–0.97; p = 0.03), καθώς και τη συνολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα.⁸² Ανάλογα αποτελέσματα ανέδειξε και η μελέτη EMPHASIS-HF, όπου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κλάσης II κατά NYHA και EF $\leq 35\%$, η επλερενόνη, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, μείωσε τόσο τον κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου όσο και τον κίνδυνο επανανοσηλείας.⁸³

Στη μελέτη RALES, η σπιρονολακτόνη μείωσε τον ΑΚΘ κατά 29% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (10% vs. 13.1%; relative risk [RR] 0.71; 95% CI 0.54–0.95; p = 0.02).⁸⁰

Τέλος η πιο πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη, FINEARTS-HF επικεντρώθηκε στην δράση της φινερενόνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ήπια μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (EF $\geq 40\%$). Τα κύρια αποτελέσματα ήταν θετικά και αφορούσαν το σύνθετο καταληκτικό σημείο της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας και του καρδιαγγειακού θανάτου. Ωστόσο, η μελέτη κατέγραψε τους

καρδιαγγειακούς θανάτους συνολικά, γεγονός που θα χρειαστεί περαιτέρω ανάλυση των πλήρων αποτελεσμάτων της ή κάποια ειδική υποανάλυση.⁸⁴

2.5 Αναστολείς συµµεταφοράς γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT2) :

Οι αναστολείς SGLT2 αποτελούν μια καινοτόμο θεραπευτική επιλογή, η οποία αρχικά χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη και στην συνέχεια ανακαλύφθηκαν σημαντικές εξωγλυκαιμικές δράσεις. Σε ασθενείς με ΣΔ, οι αναστολείς SGLT2 αναστέλλουν την επαναρρόφηση της γλυκόζης στα νεφρά, με αποτέλεσμα την απώλεια γλυκόζης μέσω των ούρων και μια ήπια αύξηση της διούρησης. Σε πλήθος μελέτων, έχουν αναδειχθεί πολλαπλοί μηχανισμοί με τους οποίους οι SGLT2 αναστολείς συμβάλλουν στην μείωση των νοσηλείων για ασθενείς με ΚΑ, ενώ προλαμβάνουν νεφρικές επιπλοκές και μειώνουν τη συνολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Οι αναστολείς SGLT2 προάγουν την ωσμωτική διούρηση και τη νατριούρηση σε ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ, μειώνοντας έτσι το προφορτίο ενώ επιπλέον ασκούν αγγειακές επιδράσεις που προάγουν την αγγειοδιαστολή και μειώνουν το μεταφορτίο.⁸⁵⁻⁹¹

Οι ευεργετικές επιδράσεις των SGLT2 αναστολέων στους νεφρούς μπορεί να συμβάλλουν στη βελτίωση των εκβάσεων σε ασθενείς με ΚΑ. Στην τελευταία ενημέρωση των κατευθυντήριων οδηγιών της ESC εγκρίθηκε η χορήγηση της δαπαγλιφλοζίνης και της εμπαγλιφλοζίνης για ασθενείς με ΚΑ ανεξαρτήτως κλάσματος εξώθησης.⁹²

Σε μετα-ανάλυση των μελετών DAPA-HF και EMPEROR-Reduced, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση των αναστολέων SGLT2, νταπαγλιφλοζίνης και εμπαγλιφλοζίνης, οδήγησε σε μείωση της συνολικής θνησιμότητας κατά 13% και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας κατά 14%, συμπεριλαμβανομένου του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.⁹³

Οι παρατηρούμενες μειώσεις του ΑΚΘ στις παραπάνω μελέτες υποδεικνύουν πιθανά οφέλη, αλλά αυτό το θέμα παραμένει αντικείμενο έρευνας και συζήτησης. Αν και οι αναστολείς SGLT2 έχουν δείξει συνολικά καρδιαγγειακά οφέλη στην ΚΑ, ο συγκεκριμένος ρόλος τους στη μείωση του ΑΚΘ δεν έχει ακόμη πλήρως τεκμηριωθεί, και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διευκρινιστεί η άμεση επίδρασή τους στον ΑΚΘ ως ξεχωριστό αποτέλεσμα.

Κεφάλαιο 3 : Επεμβατική πρόληψη αιφνίδιου καρδιακού θανάτου

Οι εμφυτεύσιμοι απινιδωτές (ICDs) μπορούν να αναγνωρίζουν και να αντιμετωπίζουν άμεσα απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες, προσφέροντας έτσι προστασία από ΑΚΘ. Ωστόσο, οι ICDs είναι δαπανηροί, ενδέχεται να προκαλέσουν επιπλοκές, όπως λοιμώξεις, νωρίς μετά την εμφύτευση, και μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπιθύμητα αποτελέσματα, όπως ακατάλληλες εκφορτίσεις ή δυσλειτουργίες της συσκευής, τα οποία σε ορισμένους ασθενείς μειώνουν την ποιότητα ζωής.⁹⁴ Συνεπώς, η επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν πραγματικά προγνωστικά από τη θεραπεία με ICD αποτελεί μια σύνθετη απόφαση, η οποία απαιτεί ισορροπημένη αξιολόγηση τόσο του ατομικού αρρυθμιολογικού κινδύνου όσο και του κινδύνου θανάτου από άλλη αιτία.⁹⁵

Ο ρόλος του εμφυτεύσιμου καρδιομετατροπέα απινιδωτή (ΕΚΑ) στην πρωτογενή πρόληψη του ΑΚΘ σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιομυοπάθεια εξαρτάται από διάφορους παράγοντες:

- Την σοβαρότητα της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (LV-LVEF).
- Τα κλινικά συμπτώματα της ΚΑ.
- Την αιτιολογία της ΚΑ (π.χ. ισχαιμική ή μη ισχαιμική καρδιομυοπάθεια).
- Συνυπάρχουσες νόσοι που επηρεάζουν τη μακροβιότητα και τον κίνδυνο επιπλοκών από τον ICD (π.χ. χρόνια νεφρική νόσος, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, κ.λπ.).

Ο κίνδυνος ΑΚΘ αυξάνεται με τη σοβαρότητα της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και της ΚΑ. Ωστόσο, ο κίνδυνος θανάτου από άλλες αιτίες (π.χ. προοδευτική ανεπάρκεια της αντλίας) αυξάνεται επίσης με την επιδείνωση της ΚΑ και της LV δυσλειτουργίας. Αυτό υπογραμμίζει τη σημασία της κατάλληλης επιλογής ασθενών πριν από την τοποθέτηση ICD για πρωτογενή πρόληψη.⁹⁶

Με βάσει τις πιο πρόσφατες οδηγίες της ESC συνιστάται η τοποθέτηση ΕΚΑ για πρωτογενή πρόληψη του ΑΚΘ σε ασθενείς με ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑ, με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\leq 35\%$ ενώ οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν συμπληρώσει τουλάχιστον 40 ημέρες από το έμφραγμα του μυοκαρδίου και πάνω από τρεις μήνες από την επαναγγείωση, να ακολουθούν φαρμακευτική αγωγή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες και να διαθέτουν προσδόκιμο επιβίωσης τουλάχιστον ενός έτους. Αυτοί οι περιορισμοί επισημαίνουν ότι η επαναγγείωση και η φαρμακευτική θεραπεία μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική βελτίωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας και/ή της λειτουργικής κατάστασης της ΚΑ.³⁵

Κλινικές μελέτες για την πρωτογενή πρόληψη του ΑΚΘ με εμφυτεύσιμους απινιδωτές στην ισχαιμική καρδιομυοπάθεια:

Μελέτες	Χρονολογία	Πληθυσμός	Αιτιολογία ΚΑ	Major inclusion criteria
MADIT-I ⁹⁷	1996	196	ICM	EF≤35%,NSVT,inducible VT
MUSTT ⁹⁸	1999	704	ICM	EF≤40%,NSVT,inducible VT
MADIT II ¹⁰⁰	2002	1232	ICM	EF≤30%, prior MI
SCD-HeFT ¹⁰⁷	2005	2521	ICM και NICM	EF≤35%,CHF NYHA II or III
DEFINITE ¹⁰⁵	2004	458	NICM	EF≤35%,PVCs or NSVT
COMPANION ¹¹²	2004	1520	ICM και NICM	EF≤35%,CHF NYHA II or III , QRS>120ms
CARE-HF ¹¹¹	2001	800	ICM και NICM	EF≤35%,CHF NYHA II or III, QRS >150 ms
DINAMIT ¹⁰²	2004	676	ICM	EF≤35%,HRV,recent MI(<40days)
IRIS ¹⁰³	2004	898	ICM	EF≤40%,HR>90bpm or NSVT
DANISH ¹⁰⁸	2016	1116	NICM	EF≤35%, NTproBNP>200pg/mL

Πίνακας II Κλινικές μελέτες για την πρωτογενή πρόληψη του ΑΚΘ με εμφυτεύσιμους απινιδωτές ICDs (Myerburg RJ. et al. J Am Coll Cardiol 2009;54:747-63)

Η μελέτη MADIT-I trial (The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) ήταν η πρώτη μελέτη που έδειξε ότι ο ΕΚΑ μπορεί να αποτρέψει τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο σε ασυμπτωματικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου.⁹⁷ Αυτή η μελέτη περιέλαμβανε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως (LVEF≤35%) και προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, και επαγόμενη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία κατά την ΗΦΕ, η οποία παρέμενε μετά τη χορήγηση ενδοφλέβιας προκαϊναμίδης. Στους 196 ασθενείς, εκείνοι που έλαβαν ICD, παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερη θνησιμότητα και αρρυθμιολογικούς θανάτους, σε σχέση με αυτούς που έλαβαν φαρμακευτική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένου αντιαρρυθμικών φαρμάκων, με την αμιοδαρόνη να χορηγείται στους περισσότερους).

Αυτή η μελέτη που παραμένει ορόσημο στη χρήση των ICDs για πρωτογενή πρόληψη, έχει σε μεγάλο βαθμό αντικατασταθεί από μεταγενέστερες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και καλύτερες μεθοδολογίες. Μια από αυτές τις μελέτες ήταν η μελέτη MUSTT (The Multicenter Unsustained Tachycardia Trial) η οποία επιβεβαίωσε τα ευρήματα της MADIT-I και οδήγησε σε αλλαγές στις Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες του 2002.⁹⁸ Ο κύριος στόχος της μελέτης επικεντρώθηκε στη διαστρωμάτωση κινδύνου μέσω ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης (EPS) και χορήγηση αντιαρρυθμικής θεραπείας ή ICD. Τα κριτήρια ένταξης περιελάμβαναν ασθενείς με ΚΑ ισχαιμικής αιτιολογίας, LVEF ≤40% και ασυμπτωματική, μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία. Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier, η συχνότητα εμφάνισης ΑΚΘ ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν ICD σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν αντιαρρυθμική αγωγή ή καμία θεραπεία. Στα πέντε χρόνια παρακολούθησης, το πρωτεύον τελικό σημείο (καρδιακή ανακοπή ή θάνατος από αρρυθμία)

καταγράφηκε στο 9% των ασθενών που έλαβαν ΕΚΑ, σε σύγκριση με το 37% αυτών που έλαβαν αντιαρρυθμικά φάρμακα.⁹⁹

Τα επιτυχημένα αποτελέσματα της μελέτης MADIT ακολούθησε η μεγαλύτερη σε πληθυσμό ασθενών μελέτη MADIT II.¹⁰⁰ Η μελέτη περιέλαβε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, LVEF $\leq 30\%$ και λειτουργική κλάση I-III κατά NYHA, και διακόπηκε πρόωρα, λόγω της σημαντικής μείωσης της θνησιμότητας στο πληθυσμό που έλαβε ICD. Η μείωση της θνησιμότητας αυτής, οφείλεται εξ ολοκλήρου στη μείωση του ΑΚΘ, όπως φάνηκε και σε μετααναλύσεις.¹⁰¹

Ενώ οι μελέτες MADIT I, MUSTT και MADIT II ενέταξαν ασθενείς αρκετούς μήνες μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι μελέτες DINAMIT (Defibrillator In Acute Myocardial Infarction Trial) και IRIS (The Immediate Risk Stratification Improves Survival) αξιολόγησαν τα πιθανά οφέλη του ICD όταν εμφυτεύεται σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα (6-40 ημέρες και 5-31 αντίστοιχα) και χαμηλή συστολική λειτουργία.

Μετά από παρακολούθηση 30 μηνών, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη συνολική θνησιμότητα, από όλες τις αιτίες, μεταξύ των ομάδων. Παρότι οι ICD μείωσαν τους αρρυθμολογικούς θανάτους, αυξήθηκε η θνησιμότητα από άλλες αιτίες.^{102,103} Αυτές οι μελέτες υποστηρίζουν την οδηγία των τρεχουσών οδηγιών για αναβολή της εμφύτευσης ICD για τουλάχιστον 40 ημέρες μετά από έμφραγμα.⁴³

Ασθενείς με ήπια μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αποκλείονταν από αυτές τις μελέτες. Ωστόσο, ακόμη και άτομα με υψηλότερο EF μπορούν να διατρέχουν κίνδυνο ΑΚΘ. Τα ευρήματα της μελέτης PRESERVE EF υποδεικνύουν ότι, υπό ορισμένες συνθήκες, η θεραπεία με ICD μπορεί να είναι επωφελής ακόμη και σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης μεγαλύτερο από 35%, αμφισβητώντας το παραδοσιακό όριο επιλεξιμότητας για ICD στις προγενέστερες κλινικές μελέτες. Αυτό θα μπορούσε ενδεχομένως να επηρεάσει τις μελλοντικές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την αξιολόγηση ασθενών με διατηρημένο ή ήπια μειωμένο EF για τον κίνδυνο ΑΚΘ. Παρ' όλα αυτά, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τη διαμόρφωση οριστικών ενδείξεων για ICD σε αυτή την ομάδα ασθενών.¹⁰⁴

Μελέτες πρωτογενούς πρόληψης με χρήση εμφυτεύσιμων απινιδωτών σε ασθενείς με μη ισχαιμική καρδιοπάθεια:

Η εμφύτευση ICD για πρωτογενή πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (ΑΚΘ) συνιστάται επί του παρόντος για ασθενείς με μη ισχαιμική καρδιομυοπάθεια, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας LVEF $\leq 35\%$, συμπτώματα κλάσης II ή III κατά NYHA, που λαμβάνουν βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία για τουλάχιστον 3 μήνες και έχουν προσδόκιμο ζωής μεγαλύτερο από 1 έτος.⁴³

Η πρώτη μελέτη που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του ICD σε ασθενείς με μη ισχαιμικού τύπου, διατακτική καρδιομυοπάθεια, ήταν η μελέτη DEFINITE. Σε ασθενείς

με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας ($\leq 35\%$) ,μη ισχαιμικής αιτιολογίας, καθώς και παρουσία έκτακτων κοιλιακών συστολών ή μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας (NSVT), τα ευρήματα ανέδειξαν ότι η εμφύτευση ICD μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο ΑΚΘ αρρυθμολογικής αιτίας.¹⁰⁵

Η μελέτη SCD-HeFT περιέλαβε ασθενείς με ισχαιμική ή μη ισχαιμική καρδιομυοπάθεια, ΚΑ κλάσης II ή III κατά NYHA, και κλάσμα εξώθησης $\leq 35\%$, οι οποίοι λάμβαναν αναστολείς ACE και βήτα-αναστολείς για τουλάχιστον τρεις μήνες. Από τους 2521 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε ICD, αμιωδαρόνη ή εικονικό φάρμακο, η θεραπεία με ICD μείωσε σημαντικά τη θνησιμότητα και τον ΑΚΘ σε βάθος πενταετίας. Αντίθετα, η αμιωδαρόνη δεν παρουσίασε κανένα όφελος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.¹⁰⁶ Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν σε βάθος χρόνου 11 ετών σε μια μακροπρόθεσμη ανάλυση του 2020.¹⁰⁷

Σημαντικό όφελος των ICD στην μείωση του ΑΚΘ σε ασθενείς με μη ισχαιμικού τύπου ΚΑ αναδείχθηκε και στη μελέτη DANISH. Ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο της συνολικής θνησιμότητας, οι ICD μείωσαν τη συχνότητα ΑΚΘ έως και 50% σε ασθενείς < 68 έτη.¹⁰⁸ Σε σύγκριση με τις προηγούμενες μελέτες πρωτογενούς πρόληψης με ICD, το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας των ασθενών στη μελέτη DANISH ήταν χαμηλό, πιθανώς λόγω της βελτιωμένης φαρμακευτικής θεραπείας για την ΚΑ, και ιδιαίτερα λόγω της πολύ μεγαλύτερης χρήσης ACE-I/ARB και β-αποκλειστών από ό,τι στις παλαιότερες μελέτες, καθώς και της χρήσης θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) και στις δύο ομάδες ασθενών.¹⁰⁹

Η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) βασίζεται στο γεγονός ότι σε ασθενείς με ΚΑ και συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LV), παρατηρούνται συχνά καθυστερήσεις υψηλού βαθμού στην ενδοκοιλιακή αγωγή. Η διεύρυνση του QRS > 120 ms εμφανίζεται στο 25-50% των ασθενών ενώ το ποσοστό εμφάνισης αποκλεισμού του αριστερού σκέλους του δεματίου του His (LBBB) κυμαίνεται από 15-27%.¹¹⁰

Οι μελέτες CARE-HF και COMPANION έδειξαν αναμφισβήτητα οφέλη από τη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) σε ασθενείς με ισχαιμική ή μη, ΚΑ λειτουργικής κλάσης III - IV κατά NYHA, και κοιλιακό δυσσυγχρονισμό. Και οι δύο μελέτες όμως υποδεικνύουν το όφελος της προσθήκης ICD στις συσκευές CRT (έως και 56% μείωση στον ΑΚΘ), καθώς παρά τα προφανή οφέλη της θεραπείας CRT-P, πάνω από το ένα τρίτο των θανάτων στην ομάδα αυτή ήταν αιφνίδιοι.^{111,112}

Συνολικά, το 30–70% όλων των αιφνίδιων θανάτων σε κλινικές μελέτες ασθενών με HFrEF δεν προλαμβάνονται από έναν ICD. Καθώς η λειτουργική κατάσταση επιδεινώνεται από την κατηγορία II στην κατηγορία III, το ποσοστό των ΑΚΘ που

μπορούν να προληφθούν από έναν ICD μειώνεται από 60-70% σε 25-40%.¹¹³ Σε ασθενείς με τα πιο σοβαρά συμπτώματα, οι ICD δεν έχουν επιφέρει σημαντική μείωση στον κίνδυνο ΑΚΘ. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ΑΚΘ σε ασθενείς με προοδευτική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, δεν σχετίζεται με κοιλιακή αρρυθμία που μπορεί να προληφθεί από έναν ICD.⁹⁵

Συζήτηση :

Συνοψίζοντας, παρά την εντυπωσιακή πρόοδο της τεχνολογίας, όπως τα σύγχρονα εμφυτεύσιμα συστήματα και οι θεραπείες με καθετήρα για την αντιμετώπιση του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, οι πιο αποτελεσματικές στρατηγικές παραμένουν μέχρι σήμερα η πρωτογενής πρόληψη της στεφανιαίας νόσου και η φαρμακευτική θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας.

Οι μελέτες όμως που υποστηρίζουν τις κατευθυντήριες οδηγίες για την εμφύτευση απινιδωτών για πρωτογενή πρόληψη, είναι άνω των 10 ετών, και τα νέα φάρμακα δεν ήταν διαθέσιμα εκείνη την περίοδο. Νέες μελέτες υποδεικνύουν ότι αυτοί οι νέοι παράγοντες θα μπορούσαν να βελτιώσουν το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και να μειώσουν τα περιστατικά καρδιαγγειακού θανάτου σε ασθενείς με HFrEF, καθώς και να μειώσουν τη συνολική θνησιμότητα, ίσως σε τέτοιο βαθμό που ένας απινιδωτής να μην παρέχει επιπλέον όφελος. Αυτό το βελτιωμένο αποτέλεσμα θα μπορούσε πιθανώς να οδηγήσει σε σημαντικές αλλαγές στη διαδικασία λήψης αποφάσεων για την εμφύτευση απινιδωτή με ή χωρίς αμφικοιλιακή βηματοδότηση και να μειώσει την ανάγκη για θεραπεία με συσκευές.

Με τη σημερινή χρήση θεραπειών που τροποποιούν την πορεία της νόσου, ίσως χρειαστεί να επανεξετάσουμε την ανάγκη και το χρονοδιάγραμμα για τη χρήση ICD ως πρωτογενούς πρόληψης του ΑΚΘ, ιδιαίτερα στην ΚΑ μη ισχαιμικής αιτιολογίας.

Οι διαγνωστικές εξετάσεις και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις του μέλλοντος θα βασίζονται σε μια πιο ολοκληρωμένη κατανόηση των κυτταρικών και ηλεκτρικών γεγονότων που πυροδοτούν τον ΑΚΘ. Υπάρχει ανάγκη για την ανάπτυξη πολυπαραμετρικών συστημάτων υψηλής απόδοσης, προκειμένου να βελτιωθεί η ακρίβεια της πρόβλεψης. Στο μέλλον, στοχευμένες παρεμβάσεις για συγκεκριμένες ασθένειες ή γονίδια μπορεί να συμβάλουν στην πρόληψη του ΑΚΘ σε ασθενείς με κληρονομικές αρρυθμογόνες διαταραχές. Παράλληλα, η αξιοποίηση της τεχνητής νοημοσύνης (AI) μπορεί να παίζει καθοριστικό ρόλο στη διαχείριση και ανάλυση των μεγάλων δεδομένων (big data), ενισχύοντας τη δυνατότητα πρόβλεψης και λαμβάνοντας υπόψη πολύπλοκους παράγοντες κινδύνου. Επιπλέον, η τεχνολογία έξυπνων συσκευών υγείας μπορεί να συμβάλει καθοριστικά στην καταγραφή και παρακολούθηση καρδιακών δεδομένων. Τα έξυπνα ρολόγια, που είναι πανταχού παρόντα, ενσωματώνουν τεχνολογία για την εξατομικευμένη παρακολούθηση της υγείας, ενώ η συσκευή AliveCor Kardia 6L, που μπορεί να καταγράψει ηλεκτροκαρδιογράφημα έξι απαγωγών, έχει λάβει έγκριση από τον FDA για την παρακολούθηση του QT διαστήματος. Αυτές οι φορητές συσκευές επιτρέπουν στους ασθενείς να παρακολουθούν τον καρδιακό τους ρυθμό περιοδικά και, κυρίως, τη στιγμή εμφάνισης συμπτωμάτων, προσφέροντας έτσι σημαντικά δεδομένα για τη διαχείριση και πρόβλεψη των κινδύνων. Με τη χρήση τέτοιων συνδεδεμένων συσκευών, η καταγραφή δεδομένων που ενεργοποιείται από την εμφάνιση

συμπτωμάτων έχει τη δυνατότητα να αποτελέσει τον ακρογωνιαίο λίθο της άμεσης πρόληψης, καθώς ο κίνδυνος αιφνίδιας καρδιακής ανακοπής είναι δυναμικός και επηρεάζεται από παράγοντες.

Έως την επίτευξη των παραπάνω στόχων, το μόνο που μπορούμε να επιτύχουμε με την πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου είναι να "μετατρέψουμε" έναν θάνατο από αρρυθμία σε έναν μεταγενέστερο θάνατο από ανεπάρκεια αντλίας ή άλλες αιτίες.

Για τον λόγο αυτό ο διαγνωστικός στόχος είναι να εντοπιστούν ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου με επαρκή ακρίβεια, ώστε να δικαιολογείται η εμφύτευση απινιδωτή πριν από το πρώτο αρρυθμιολογικό επεισόδιο.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001 Aug;22(16):1374-450. doi: 10.1053/euhj.2001.2824.
2. Myerburg, R.J. and Castellanos, A. (2012) Cardiac Arrest and Sudden Cardiac Death. In: Bonow, R.O., Mann, D.L., Zipes, D.P., Libby, P. and Braunwald, E., Eds., *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Elsevier Saunders, Philadelphia, 845-884.
3. Chugh SS, Jui J, Gunson K, Stecker EC, John BT, Thompson B, Ilias N, Vickers C, Dogra V, Daya M, Kron J, Zheng ZJ, Mensah G, McAnulty J. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Sep 15;44(6):1268-75. doi: 10.1016/j.jacc.2004.06.029.
4. Empana JP, Lerner I, Valentin E, Folke F, Böttiger B, Gislason G, Jonsson M, Ringh M, Beganton F, Bougouin W, Marijon E, Blom M, Tan H, Jouven X; ESCAPE-NET Investigators. Incidence of Sudden Cardiac Death in the European Union. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 10;79(18):1818-1827. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.041.
5. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Feb 22;145(8):e153-e639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052. Epub 2022 Jan 26. Erratum in: *Circulation*. 2022 Sep 6;146(10):e141. doi: 10.1161/CIR.0000000000001074.
6. Albert CM, Chae CU, Grodstein F, Rose LM, Rexrode KM, Ruskin JN, Stampfer MJ, Manson JE. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation*. 2003 Apr 29;107(16):2096-101. doi: 10.1161/01.CIR.0000065223.21530.11.
7. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetière P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation*. 1999 Apr 20;99(15):1978-83. doi: 10.1161/01.cir.99.15.1978.
8. Kannel WB, Gagnon DR, Cupples LA. Epidemiology of sudden coronary death: population at risk. *Can J Cardiol*. 1990 Dec;6(10):439-44.

9. 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 Jul;88(1):180-5. doi: 10.1161/01.cir.88.1.180.
10. 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(4):351-9. doi: 10.1111/j.0954-6820.1986.tb02777.x.
11. Tu SJ, Gallagher C, Elliott AD, Linz D, Pitman BM, Hendriks JML, Lau DH, Sanders P, Wong CX. Alcohol consumption and risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death: An observational study of 408,712 individuals. *Heart Rhythm*. 2022 Feb;19(2):177-184. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.09.040. Epub 2021 Dec 21.
12. Tseng ZH, Olgin JE, Vittinghoff E, Ursell PC, Kim AS, Sporer K, Yeh C, Colburn B, Clark NM, Khan R, Hart AP, Moffatt E. Prospective Countywide Surveillance and Autopsy Characterization of Sudden Cardiac Death: POST SCD Study. *Circulation*. 2018 Jun 19;137(25):2689-2700. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033427.
13. Goldberger JJ, Subačius H, Patel T, Cunnane R, Kadish AH. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2014 May 13;63(18):1879-89. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.021.
14. Rizzo S, Carturan E, De Gaspari M, Pilichou K, Thiene G, Basso C. Update on cardiomyopathies and sudden cardiac death. *Forensic Sci Res*. 2019 Aug 19;4(3):202-210. doi: 10.1080/20961790.2019.1631957.
15. Lubitz SA, Goldbarg SH, Mehta D. Sudden cardiac death in infiltrative cardiomyopathies: sarcoidosis, scleroderma, amyloidosis, hemochromatosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008 Jul-Aug;51(1):58-73. doi: 10.1016/j.pcad.2007.10.003.
16. Lynge TH, Nielsen TS, Gregers Winkel B, Tfelt-Hansen J, Banner J. Sudden cardiac death caused by myocarditis in persons aged 1-49 years: a nationwide study of 14 294 deaths in Denmark. *Forensic Sci Res*. 2019 Aug 19;4(3):247-256. doi: 10.1080/20961790.2019.1595352.
17. Henriques de Gouveia RHAM, Corte Real Gonçalves FMA. Sudden cardiac death and valvular pathology. *Forensic Sci Res*. 2019 Aug 19;4(3):280-286. doi: 10.1080/20961790.2019.1595351.
18. Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation*. 2012 Feb 28;125(8):1043-52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023846.
19. Prystowsky EN, Fananapazir L, Packer DL, Thompson KA, German LD. Wolff-Parkinson-White syndrome and sudden cardiac death. *Cardiology*. 1987;74 Suppl 2:67-71. doi: 10.1159/000174288.

20. Wever EF, Robles de Medina EO. Sudden death in patients without structural heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Apr 7;43(7):1137-44. doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.053.
21. Priori SG. Genetic testing to predict sudden cardiac death: current perspectives and future goals. *Indian Heart J.* 2014 Jan-Feb;66 Suppl 1(Suppl 1):S58-60. doi: 10.1016/j.ihj.2013.11.004.
22. Eisenberg MJ. Magnesium deficiency and sudden death. *Am Heart J.* 1992 Aug;124(2):544-9. doi: 10.1016/0002-8703(92)90633-7.
23. Ruskin JN, McGovern B, Garan H, DiMarco JP, Kelly E. Antiarrhythmic drugs: a possible cause of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1983 Nov 24;309(21):1302-6. doi: 10.1056/NEJM198311243092107.
24. Kloner RA, Hale S, Alker K, Rezkalla S. The effects of acute and chronic cocaine use on the heart. *Circulation.* 1992 Feb;85(2):407-19. doi: 10.1161/01.cir.85.2.407.
25. Koplan BA, Stevenson WG. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death. *Mayo Clin Proc.* 2009 Mar;84(3):289-97. doi: 10.4065/84.3.289.
26. Yang KC, Kyle JW, Makielski JC, Dudley SC Jr. Mechanisms of sudden cardiac death: oxidants and metabolism. *Circ Res.* 2015 Jun 5;116(12):1937-55. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304691.
27. Bui AH, Waks JW. Risk Stratification of Sudden Cardiac Death After Acute Myocardial Infarction. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2018 Feb 15;9(2):3035-3049. doi: 10.19102/icrm.2018.090201.
28. Dhalla NS, Adameova A, Kaur M. Role of catecholamine oxidation in sudden cardiac death. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010 Oct;24(5):539-46. doi: 10.1111/j.1472-8206.2010.00836.x.
29. Tomaselli GF, Zipes DP. What causes sudden death in heart failure? *Circ Res.* 2004 Oct 15;95(8):754-63. doi: 10.1161/01.RES.0000145047.14691.db.
30. JL, Aufderheide TP, Rea T, Lowe R, Brown T, Dreyer J, Davis D, Idris A, Stiell I; Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA.* 2008 Sep 24;300(12):1423-31. doi: 10.1001/jama.300.12.1423.
31. Samara M, Mariani R, Gunson K, Jui J, Chugh SS. Factors associated with pulseless electric activity versus ventricular fibrillation: the Oregon sudden unexpected death study. *Circulation.* 2010 Nov 23;122(21):2116-22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.966333.
32. Modi S, Krahm AD. Sudden cardiac arrest without overt heart disease. *Circulation.* 2011 Jun 28;123(25):2994-3008. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981381.

33. Uretsky BF, Sheahan RG. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? *J Am Coll Cardiol.* 1997 Dec;30(7):1589-97. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00361-6.
34. Gradman A, Deedwania P, Cody R, Massie B, Packer M, Pitt B, Goldstein S. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1989 Sep;14(3):564-70; discussion 571-2. doi: 10.1016/0735-1097(89)90093-4.
35. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022 Oct 21;43(40):3997-4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262.
36. 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 Dec 16;341(25):1882-90. doi: 10.1056/NEJM199912163412503.
37. Zaman S, Kumar S, Narayan A, Sivagangabalan G, Thiagalingam A, Ross DL, Thomas SP, Kovoov P. Induction of ventricular tachycardia with the fourth extrastimulus and its relationship to risk of arrhythmic events in patients with post-myocardial infarct left ventricular dysfunction. *Europace.* 2012 Dec;14(12):1771-7. doi: 10.1093/europace/eus199.
38. Aro AL, Kenttä TV, Huikuri HV. Microvolt T-wave Alternans: Where Are We Now? *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2016 May;5(1):37-40. doi: 10.15420/aer.2015.28.1.
39. Tse G, Yan BP. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *Europace.* 2017 May 1;19(5):712-721. doi: 10.1093/europace/euw280.
40. 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: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2018 Oct;15(10):e190-e252. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.10.035.
41. Konety SH, Koene RJ, Norby FL, Wilsdon T, Alonso A, Siscovick D, Sotoodehnia N, Gottdiener J, Fox ER, Chen LY, Adabag S, Folsom AR. Echocardiographic Predictors of Sudden Cardiac Death: The Atherosclerosis Risk in Communities Study and Cardiovascular Health Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016 Aug;9(8):10.1161/CIRCIMAGING.115.004431 e004431. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004431.

42. Alba AC, Gaztañaga J, Foroutan F, Thavendiranathan P, Merlo M, Alonso-Rodriguez D, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement for the Prediction of Cardiovascular Outcomes in Dilated Cardiomyopathy: An International, Multi-Institutional Study of the MINICOR Group. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020 Apr;13(4):e010105. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.010105.
43. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
44. Thompson B, Ilias N, Vickers C, Dogra V, Daya M, Kron J, Zheng ZJ, Mensah G, McAnulty J. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Sep 15;44(6):1268-75. doi: 10.1016/j.jacc.2004.06.029.
45. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017 Jul 6;377(1):41-51. doi: 10.1056/NEJMoal609758.
46. Vähätalo J, Holmström L, Pakanen L, Kaikkonen K, Perkiömäki J, Huikuri H, Junttila J. Coronary Artery Disease as the Cause of Sudden Cardiac Death Among Victims < 50 Years of Age. *Am J Cardiol*. 2021 May 15;147:33-38. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.02.012.
47. Mannsverk J, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Løchen ML, Rasmussen K, Thelle DS, Njølstad I, Hopstock LA, Børnaa KH. Trends in Modifiable Risk Factors Are Associated With Declining Incidence of Hospitalized and Nonhospitalized Acute Coronary Heart Disease in a Population. *Circulation*. 2016 Jan 5;133(1):74-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016960.
48. Dries DL, Domanski MJ, Waclawiw MA, Gersh BJ. Effect of antithrombotic therapy on risk of sudden coronary death in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1997 Apr 1;79(7):909-13. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00013-1.
49. Boriani G, De Ponti R, Guerra F, Palmisano P, Zanutto G, D'Onofrio A, Ricci RP. Sinergy between drugs and devices in the fight against sudden cardiac death and heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 Mar 23;28(1):110-123. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa015.
50. de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, Centurión Inda R, Martín-Langerwerf DA, Sangio AD, Chochowski P, Casasnovas P, Blazquez JC, Almendral J. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm*. 2018 Mar;15(3):395-402. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.11.012.
51. Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, Van Herendael H, Vercammen J, Ceysens W, Luwel E, Dupont M, Mullens W. Sacubitril/valsartan reduces

ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2019 Oct;108(10):1074-1082. doi: 10.1007/s00392-019-01440-y.

52. Alberte C, Zipes DP. Use of nonantiarrhythmic drugs for prevention of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003 Sep;14(9 Suppl):S87-95. doi: 10.1046/j.1540-8167.14.s9.23.x.
53. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003 Apr 3;348(14):1309-21. doi: 10.1056/NEJMoa030207.
54. Reiter MJ, Reiffel JA. Importance of beta blockade in the therapy of serious ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol.* 1998 Aug 20;82(4A):9I-19I. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00468-8.
55. Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, Geller NL, Rosenberg Y, Pfeffer MA. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Mar;33(3):598-604. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00609-3.
56. Al-Gobari M, El Khatib C, Pillon F, Gueyffier F. β -Blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013 Jul 13;13:52. doi: 10.1186/1471-2261-13-52.
57. Brendorp B, Pedersen OD, Elming H, Køber L, Torp-Pedersen C. Can antiarrhythmic drugs save lives in patients with congestive heart failure? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2003 Jul;1(2):191-202. doi: 10.1586/14779072.1.2.191.
58. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999 Jan 2;353(9146):9-13.
59. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999 Jun 12;353(9169):2001-7.
60. Eichhorn EJ, Bristow MR. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2001;2(1):20-23. doi: 10.1186/cvm-2-1-020.
61. Al-Gobari M, El Khatib C, Pillon F, Gueyffier F. β -Blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized

- controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013 Jul 13;13:52. doi: 10.1186/1471-2261-13-52.
62. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A, Kjekshus J, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; MERIT-HF Study Group. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Oct;38(4):932-8. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01516-9.
 63. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001 May 31;344(22):1651-8. doi: 10.1056/NEJM200105313442201.
 64. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003 Jul 5;362(9377):7-13. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13800-7.
 65. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001 May 5;357(9266):1385-90. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04560-8.
 66. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987 Jun 4;316(23):1429-35. doi: 10.1056/NEJM198706043162301.
 67. SOLVD Investigators; Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992 Sep 3;327(10):685-91. doi: 10.1056/NEJM199209033271003.
 68. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991 Aug 1;325(5):303-10. doi: 10.1056/NEJM199108013250502.
 69. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, 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 Sep 3;327(10):669-77. doi: 10.1056/NEJM199209033271001.
 70. Cleland JG, Erhardt L, Murray G, Hall AS, Ball SG. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. *Eur Heart J.* 1997 Jan;18(1):41-51.

71. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Rydén L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999 Dec 7;100(23):2312-8. doi: 10.1161/01.cir.100.23.2312.
72. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000 May 6;355(9215):1582-7. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02213-3.
73. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 Dec 6;345(23):1667-75. doi: 10.1056/NEJMoa010713.
74. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):759-66. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14282-1.
75. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995 May 10;273(18):1450-6. Erratum in: *JAMA* 1995 Aug 9;274(6):462.
76. Hubers SA, Brown NJ. Combined Angiotensin Receptor Antagonism and Neprilysin Inhibition. *Circulation*. 2016 Mar 15;133(11):1115-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018622.
77. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J*. 2015 Aug 7;36(30):1990-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehv186.
78. Liu XH, Wang GL, Xu Q, Zhang L, Liu HJ. Effect of sacubitril/valsartan on the occurrence of cardiac arrhythmias and the risk of sudden cardiac death in heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Sep 6;9:943377. doi: 10.3389/fcvm.2022.943377.
79. Young MJ, Kanki M, Karthigan N, Konstandopoulos P. The Role of the Mineralocorticoid Receptor and Mineralocorticoid Receptor-Directed Therapies in Heart Failure. *Endocrinology*. 2021 Nov 1;162(11):bqab105. doi: 10.1210/endocr/bqab105.
80. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart

failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.

81. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1309-21. doi: 10.1056/NEJMoa030207. Epub 2003 Mar 31.
82. Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, Gheorghiade M, Aschermann M, et al; EPHESUS Investigators. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Aug 2;46(3):425-31. doi: 10.1016/j.jacc.2005.04.038.
83. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011 Jan 6;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
84. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, et al; FINEARTS-HF Committees and Investigators. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2024 Oct 24;391(16):1475-1485. doi: 10.1056/NEJMoa2407107. Epub 2024 Sep 1.
85. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation*. 2017 Oct 24;136(17):1643-1658. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012.
86. Packer M. Lessons learned from the DAPA-HF trial concerning the mechanisms of benefit of SGLT2 inhibitors on heart failure events in the context of other large-scale trials nearing completion. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Oct 4;18(1):129. doi: 10.1186/s12933-019-0938-6
87. Dutka M, Bobiński R, Ulman-Włodarz I, Hajduga M, Bujok J, Pająk C, Ćwiertnia M. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: mechanisms of action in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2021 May;26(3):603-622. doi: 10.1007/s10741-020-10041-1.
88. Seman L, Macha S, Nehmiz G, Simons G, Ren B, Pinnetti S, Woerle HJ, Dugi K. Empagliflozin (BI 10773), a Potent and Selective SGLT2 Inhibitor, Induces Dose-Dependent Glucosuria in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2013 Apr;2(2):152-61. doi: 10.1002/cpdd.16.
89. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Dec;17(12):1180-93. doi: 10.1111/dom.12572.

90. Li H, Shin SE, Seo MS, An JR, Choi IW, Jung WK, Firth AL, Lee DS, Yim MJ, Choi G, Lee JM, Na SH, Park WS. The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. *Life Sci.* 2018 Mar 15;197:46-55. doi: 10.1016/j.lfs.2018.01.032.
91. Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, Bruno RM. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017 Oct 23;16(1):138. doi: 10.1186/s12933-017-0621-8
92. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023 Oct 1;44(37):3627-3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195
93. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020 Sep 19;396(10254):819-829. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
94. Tung R, Zimetbaum P, Josephson ME. A critical appraisal of implantable cardioverter-defibrillator therapy for the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Sep 30;52(14):1111-21. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.058.
95. Hammersley DJ, Halliday BP. Sudden Cardiac Death Prediction in Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy: a Multiparametric and Dynamic Approach. *Curr Cardiol Rep.* 2020 Jul 9;22(9):85. doi: 10.1007/s11886-020-01343-9.
96. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart.* 2015 Nov;101(22):1800-6. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307634.
97. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, 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 Dec 26;335(26):1933-40. doi: 10.1056/NEJM199612263352601.
98. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines/North American Society for Pacing and Electrophysiology Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines).

Circulation. 2002 Oct 15;106(16):2145-61. doi: 10.1161/01.cir.0000035996.46455.09.

99. 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 Dec 16;341(25):1882-90. doi: 10.1056/NEJM199912163412503.
100. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002 Mar 21;346(12):877-83. doi: 10.1056/NEJMoa013474.
101. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML; MADIT-II Investigators. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 21;43(8):1459-65. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.038.
102. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004 Dec 9;351(24):2481-8. doi: 10.1056/NEJMoa041489.
103. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, et al; IRIS Investigators. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009 Oct 8;361(15):1427-36. doi: 10.1056/NEJMoa0901889.
104. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, Antoniou CK, Dilaveris P, Sideris S, et al. Arrhythmic risk stratification in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: the PRESERVE EF study. *Eur Heart J*. 2019 Sep 14;40(35):2940-2949. doi: 10.1093/eurheartj/ehz260.
105. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2151-8. doi: 10.1056/NEJMoa033088.
106. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Jan 20;352(3):225-37. doi: 10.1056/NEJMoa043399.
107. Poole JE, Olshansky B, Mark DB, Anderson J, Johnson G, Hellkamp AS, et al; SCD-HeFT Investigators. Long-Term Outcomes of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in the SCD-HeFT. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jul 28;76(4):405-415. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.061.

108. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, et al; DANISH Investigators. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016 Sep 29;375(13):1221-30. doi: 10.1056/NEJMoa1608029.
109. Golwala H, Bajaj NS, Arora G, Arora P. Implantable Cardioverter-Defibrillator for Nonischemic Cardiomyopathy: An Updated Meta-Analysis. *Circulation*. 2017 Jan 10;135(2):201-203. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026056.
110. Jiang M, He B, Zhang Q. Comparison of CRT and CRT-D in heart failure: systematic review of controlled trials. *Int J Cardiol*. 2012 Jun 28;158(1):39-45. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.12.091.
111. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Klein W, Tavazzi L; CARE-HF study Steering Committee and Investigators. The CARE-HF study (CARDiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail*. 2001 Aug;3(4):481-9. doi: 10.1016/s1388-9842(01)00176-3.
112. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2140-50. doi: 10.1056/NEJMoa032423.
113. Iles L, Pfluger H, Lefkovits L, Butler MJ, Kistler PM, Kaye DM, Taylor AJ. Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 15;57(7):821-8. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.062.