



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ
ΚΑΙ ΟΨΙΜΩΝ ΔΥΝΑΜΙΚΩΝ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΜΥΟΠΑΘΕΙΑ
ΚΑΙ ΜΙΚΡΗ – ΜΕΤΡΙΑ ΕΚΠΤΩΣΗ
ΣΥΣΤΟΛΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ**

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Π. ΤΣΙΜΟΣ
ΙΑΤΡΟΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ
ΚΑΙ ΟΨΙΜΩΝ ΔΥΝΑΜΙΚΩΝ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΜΥΟΠΑΘΕΙΑ
ΚΑΙ ΜΙΚΡΗ – ΜΕΤΡΙΑ ΕΚΠΤΩΣΗ
ΣΥΣΤΟΛΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ**

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Π. ΤΣΙΜΟΣ
ΙΑΤΡΟΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»

Ημερομηνία αίτησης του κ. Τσίμου Κωνσταντίνου: 19-12-2013

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 759α/14-02-2014

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Κοραντζόπουλος Παναγιώτης, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας

Μέλη:

Γουδέβενος Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας

Μιχάλης Λάμπρος, Καθηγητής Καρδιολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 17-03-2014

«Προγνωστική σημασία ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών και όψιμων δυναμικών σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια και μικρή-μέτρια έκπτωση συστολικής λειτουργίας αριστερής κοιλίας»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 1007α/04-05-2022

1. Κοραντζόπουλος Παναγιώτης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Γουδέβενος Ιωάννης, Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας-Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Μιχάλης Λάμπρος, Καθηγητή Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Νάκα Αικατερίνη, Καθηγήτρια Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Κατσούρας Χρήστος, Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Κωλέττης Θεόφιλος, Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Μηλιώνης Χαράλαμπος, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 06-06-2022

Ιωάννινα 14-06-2022

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατισιάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Στις κόρες μου, την Βαλέρια και Έλενα ...

Στη σύζυγό μου Αικατερίνη...

Στον πατέρα μου, στη μητέρα μου, και αδελφή μου...

Στον καθηγητή μου Παναγιώτη Κοραντζόπουλο, για την πολύτιμη βοήθειά του...

ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (ΑΚΘ) αντιπροσωπεύει την κύρια αιτία θνησιμότητας σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια, με κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ) $\geq 40\%$ και ως εκ τούτου αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Οι περισσότεροι από τους μετεμφραγματικούς ασθενείς διατηρούν μια ήπια μειωμένη ή διατηρημένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας, έτσι ο απόλυτος αριθμός ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο για ΑΚΘ σε αυτήν την ομάδα είναι υψηλότερος σε σύγκριση με αυτούς με μειωμένο ΚΕΑΚ, αν και η συχνότητα εμφάνισης ΑΚΘ στην τελευταία ομάδα είναι μεγαλύτερη. Οι τρέχουσες οδηγίες για τη χρήση εμφυτεύσιμων καρδιακών μετατροπέων απινιδιστών (ICD) για την πρόληψη του ΑΚΘ βασίζονται κυρίως στη μέτρηση του ΚΕΑΚ. Συνεπώς, αποκλείουν τη μεγάλη πλειοψηφία των μετεμφραγματικών ασθενών με διατηρημένο ή ελαφρά μειωμένο ΚΕΑΚ. Επομένως είναι ζωτικής σημασίας να εντοπίσουμε προοπτικά ασθενείς μετά από ΕΜ με αυξημένο κίνδυνο ΑΚΘ, έτσι ώστε η στοχευμένη χρήση απινιδιστών να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης του. Επομένως, νέα σχήματα διαστρωμάτωσης κινδύνου πέραν του ΚΕΑΚ που περιλαμβάνουν μη-επεμβατικούς και επεμβατικούς αρρυθμικούς δείκτες θα πρέπει να αξιολογηθούν.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε με μεγάλο ενθουσιασμό από εμένα. Η μελέτη μας είναι μία από τις λίγες μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες συνεργασίας που έγιναν στον Ελλαδικό χώρο στο τομέα της καρδιολογίας για να διερευνηθεί αυτός ο προβληματισμός. Οι δυσκολίες ήταν πολλές ιδίως λόγω των αποστάσεων που έπρεπε να διανύσουν οι ασθενείς μας που προερχόταν από όλη την δυτική Ελλάδα, ώστε να συμμετάσχουν στην μελέτη και στην επαναξιολόγηση τους. Επίσης υπήρχε δυσκολία στη σωστή λειτουργία του πολύπλοκου εξοπλισμού ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής 24ωρου, στην 45λεπτή ακινησία των ασθενών για την καταγραφή των όψιμων δυναμικών, και τέλος υπήρχε δυσκολία ως προς την σύμφωνη γνώμη των ασθενών για διενέργεια επεμβατικής ηλεκροφυσιολογικής μελέτης.

Για την ολοκλήρωσή της θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, κ. Κοραντζόπουλο Παναγιώτη, ο οποίος είχε την ιδέα για την συγκεκριμένη υπομελέτη

που πραγματοποιήσαμε. Η εμπιστοσύνη που έδειξε, η συμβολή του και η στήριξη ήταν καθοριστική καθ' όλη τη διάρκεια, καθώς με τις γνώσεις του και τη συνεχή του παρουσία συνέβαλε στην τελειοποίηση και ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης.

Θα ήταν παράλειψη να μην αναφερθώ στην προσφορά του καταξιωμένου Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Μιχάλη Λάμπρο, Διευθυντή της Β' Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Τον ευχαριστώ θερμά, καθότι συνέβαλε ουσιαστικά στην πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης, με την εμπειρία και τις γνώσεις του.

Η πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης θα ήταν αδύνατη, χωρίς την ουσιαστική συμβολή του τρίτου μέλους της τριμελούς επιτροπής, του Ομότιμου Καθηγητή Καρδιολογίας Γουδέβενου Ιωάννη, τον οποίον και ευχαριστώ θερμά.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τον διακεκριμένο Καθηγητή Καρδιολογίας, Διευθυντή της Α' Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, κ. Κωλέττη Θεόφιλο για την αδιάκοπη στήριξη και βοήθεια.

Τέλος ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή Καρδιολογίας της Α' Καρδιολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ιπποκράτειο», κ. Γκατζούλη Κωνσταντίνο για την άψογη συνεργασία και στήριξη καθώς και για το σχεδιασμό της μεγάλης πολυκεντρικής μελέτης PRESERVE EF πάνω στην οποία στηρίχτηκε η δική μας υπο-ανάλυση.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	1
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	7
ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	11
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	13

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.	ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ.....	17
1.1	Στεφανιαία νόσος.....	17
1.2	Επιδημιολογία και Καρδιαγγειακή Θνησιμότητα	18
1.3	Παθοφυσιολογία της Στεφανιαίας Αθηροσκλήρωσης	18
1.4	Επιδράσεις της ισχαιμίας	20
1.5	Τεχνικές ενδαγγειακής απεικόνισης	20
1.6	Μηχανισμοί κοιλιακών αρρυθμιών που σχετίζονται με ισχαιμία	21
2.	ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΜΥΟΠΑΘΕΙΑ	22
2.1	Ορισμός.....	22
2.2	Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο ή ήπια επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης.....	24
2.3	Παθογένεση της ισχαιμικής καρδιοπάθειας	25
2.4	Ενεργοποίηση νευροορμονικών συστημάτων στην καρδιακή ανεπάρκεια...27	
2.5	Μυοκαρδιακή αποπληξία και λαθροβίον (χειμάζον) μυοκάρδιο	28
2.6	Πρόγνωση της ισχαιμικής καρδιοπάθειας	28
2.7	Θεραπεία ισχαιμικής καρδιομυοπάθειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας	29
2.8	Θεραπεία σε ασθενείς με διατηρημένη ή ήπια μειωμένη συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας.	29
2.9	Πρόληψη αιφνίδιου καρδιακού θανάτου στην ισχαιμική καρδιομυοπάθεια- εμφυτεύσιμος καρδιομετατροπέας-απινιδιστής.....	30
2.9.1	Εμφυτεύσιμος καρδιομετατροπέας-απινιδιστής (ICD)	31
2.9.2	Πρωτογενής πρόληψη αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.....	31
2.9.3	Δευτερογενής πρόληψη αιφνίδιου καρδιακού θανάτου	34
2.9.4	Συμπεράσματα	34

3.	ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗΣ	36
3.1	Ορισμός και επιδημιολογία	36
3.2	Μηχανισμοί κοιλιακών αρρυθμιών	37
3.2.1	Διαταραχές της γένεσης του ερεθίσματος	38
3.2.1.1	Παθολογικός Αυτοματισμός.....	38
3.2.1.2	Μετεκπολώσεις και πυροδοτούμενη δραστηριότητα	39
3.2.2	Παθολογική αγωγή του ερεθίσματος: επανείσοδος.....	42
3.3	Μηχανισμοί αρρυθμιών στον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο	45
3.4	Μηχανισμοί κοιλιακών αρρυθμιών που σχετίζονται με επουλωμένο έμφραγμα του μυοκαρδίου.....	47
4.	ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΙΦΝΙΔΙΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΜΥΟΠΑΘΕΙΑ	50
4.1	Αντιστοίχιση των προγνωστικών δεικτών με το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα στον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο	50
4.2	Δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου για ΑΚΘ σχετιζόμενοι με το μυοκαρδιακό υπόστρωμα και τη μετεμφραγματική ίνωση.....	55
4.2.1	Ηλεκτροκαρδιογράφημα συγκερασμού – Όψιμα δυναμικά	55
4.2.1.1	Ο μηχανισμός των κοιλιακών αρρυθμιών λόγω όψιμων δυναμικών	56
4.2.1.2	Τεχνικές καταγραφής όψιμων δυναμικών	57
4.2.1.3	Ισχαιμική καρδιοπάθεια και όψιμα δυναμικά.....	58
4.2.1.4	Τα όψιμα δυναμικά σε πολυπαραγοντική διαστρωμάτωση κινδύνου.....	60
4.2.2	Το QRS διάστημα	62
4.2.3	Κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.....	63
4.2.3.1	Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας στην πρόβλεψη αυξημένου κινδύνου καρδιακού θανάτου	65
4.2.3.2	Διαστρωμάτωση κινδύνου ΑΚΘ σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας	67
4.2.3.3	Περιορισμοί του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας ως μοναδικού διαστρωματώτη κινδύνου αιφνίδιου θανάτου.....	68
4.2.4	Έκτακτες κοιλιακές συστολές	71
4.2.4.1	Εισαγωγή- επιπολασμός	71
4.2.4.2	Μηχανισμοί γένεσης έκτακτων κοιλιακών συστολών	71

4.2.4.3	Προγνωστική αξία έκτακτων κοιλιακών συστολών	72
4.2.5	Κοιλιακή ταχυκαρδία.....	74
4.2.5.1	Ηλεκτροκαρδιογραφική αναγνώριση της κοιλιακής ταχυκαρδίας.....	74
4.2.5.2	Παθογένεση της κοιλιακής ταχυκαρδίας.....	75
4.2.5.3	Η κοιλιακή ταχυκαρδία ως προγνωστικός παράγοντας κινδύνου σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια	75
4.3	Δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου για ΑΚΘ σχετιζόμενοι με διαταραγμένη επαναπόλωση.....	78
4.3.1	Η διάρκεια της επαναπόλωσης.....	78
4.3.1.1	Μέτρηση του QT διαστήματος.....	80
4.3.1.2	Προγνωστική σημασία στην ισχαιμική καρδιοπάθεια	81
4.3.2	Οι εναλλακτικές του T κύματος (T- Wave Alternans)	83
4.3.2.1	Εισαγωγή	83
4.3.2.2	Παθοφυσιολογία των εναλλαγών του T κύματος.....	83
4.3.2.3	Μέθοδοι ανάλυσης των εναλλαγών του T κύματος	84
4.3.2.4	Ενδείξεις και προγνωστική σημασία των εναλλαγών του T κύματος.....	85
4.3.2.5	Προγνωστική αξία εναλλαγών του T κύματος σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια	86
4.4	Δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο σχετιζόμενοι με επηρεασμένη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος	88
4.4.1	Εισαγωγή	88
4.4.2	Η μέση καρδιακή συχνότητα	89
4.4.3	Η μεταβαλότητα της καρδιακής συχνότητας (Heart Rate Variability - HRV) ..	90
4.4.3.1	Μέθοδοι ανάλυσης της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας	92
4.4.3.2	Πρόβλεψη θνησιμότητας στην πρώιμη περίοδο και χρόνια φάση μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου	94
4.4.4	Η ικανότητα επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού (Deceleration Capacity - DC)	96
4.4.5	Ο στροβιλισμός της καρδιακής συχνότητας (Heart Rate Turbulence - HRT) ...	97
4.4.5.1	Ο αμβλυμένος στροβιλισμός της καρδιακής συχνότητας ως ισχυρός προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας.....	98

5.	ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΗ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΑΡΡΥΘΜΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	100
5.1	Εισαγωγή	100
5.2	Περιγραφή μιας τυπικής προγραμματισμένης κοιλιακής διέγερσης για την επαγωγή κοιλιακών αρρυθμιών και κριτήρια θετικότητας.....	101
5.3	Πολυκεντρική μελέτη εμφύτευσης αυτόματου απινιδωτή MADIT	101
5.4	Πολυκεντρική μελέτη μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας MUSTT	102
5.5	Πολυκεντρική μελέτη εμφύτευσης αυτόματου απινιδωτή MADIT II	103
5.6	Ο ρόλος της προγραμματισμένης κοιλιακής διέγερσης στην διαστρωμάτωση κινδύνου.....	104
5.7	Συμπεράσματα	106
6.	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	107
6.1	Εφαρμογές Τεχνητής νοημοσύνης στην διαστρωμάτωση καρδιακού κινδύνου.....	110
6.2	Η μελέτη PRESEVE EF	113

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.	ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	117
2.	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	119
3.	ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	121
4.	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	136
5.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	137
6.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	152
6.1	Περιορισμοί της μελέτης	164
7.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	165

Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

1.	Περίληψη στα Ελληνικά.....	169
2.	Abstract-Περίληψη στα Αγγλικά.....	171
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	173

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΑΔΔΚ αναίμακτοι ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου

ΑΚΘ αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

ΑΝΣ αυτόνομο νευρικό σύστημα

ΔΕ δυναμικό ενεργείας

ΕΚΣ έκτακτες κοιλιακές συστολές

ΕΤΚ εναλλαγές Τ κύματος

ΕΜ έμφραγμα του μυοκαρδίου

ΕΤΤ ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων

ΗΚΓ ηλεκτροκαρδιογράφημα

ΗΜΔ ηλεκτρομηχανικός διαχωρισμός

ΗΦΕ ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος

ΙΕΚΡ ικανότητα επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού

ΚΕΑΚ κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας

ΚΜ κοιλιακή μαρμαρυγή

ΚΠΚΤ κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία

ΚΤ κοιλιακή ταχυκαρδία

ΜΕΚΤ μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία

ΜΚΣ μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας

ΜΚΤ μονόμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία

ΟΔ όψιμα δυναμικά

ΠΚΔ προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση

ΠΚΤ πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία

ΠΜ πρώιμες μετεκπολώσεις

ΟΜ όψιμες μετεκπολώσεις

ΣΚΣ στροβιλισμός της καρδιακής συχνότητας

ΣΝ στεφανιαία νόσος

ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator)

ARR Absolute risk reduction (απόλυτη μείωση κινδύνου)

CI confidence interval (διάστημα εμπιστοσύνης)

CABG Coronary Artery Bypass Graft Surgery

DC deceleration capacity (ικανότητα επιβράδυνσης)

f QRS filtered QRS (διηθημένο QRS)

HF_rEF (Heart failure with reduced ejection fraction) καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.

HF_pEF (Heart failure with preserved ejection fraction) καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.

HF_{mr}EF (Heart failure with mildly reduced ejection fraction) καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.

HR hazard ratio (λόγος επικινδυνότητας)

ICD εμφυτεύσιμος καρδιομετατροπέας-απινιδιστής

LAS low amplitude signal (σήμα χαμηλού δυναμικού)

ML (machine learning) μηχανική μάθηση της τεχνητής νοημοσύνης

NYHA New York Heart Association

NP natriuretic peptide (νατριουρητικά πεπτίδια)

NSTEMI έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος

OR odds ratio (λόγος πιθανοτήτων)

RMS root mean square (μέση τετραγωνική ρίζα)

RR relative risk (σχετικός κίνδυνος)

SAECG ηλεκτροκαρδιογράφημα συγκερασμού

SDNN standard deviation of the normal-to-normal R-R intervals (τυπική απόκλιση των κανονικών R-R διαστημάτων)

STEMI έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος

TO turbulence onset (έναρξη στροβιλισμού)

TS turbulence slope (κλίση στροβιλισμού)

NNT Number Needed to Treat

ATRAMI study (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction)

ISAR-Risk study (Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function)

REFINE study (Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction)

ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ ΣΤΗΝ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΜΥΟΠΑΘΕΙΑ

Η διαστρωμάτωση του κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (ΑΚΘ) ξεκίνησε με τη μελέτη των έκτακτων κοιλιακών συστολών (ΕΚΣ) ως εκλυτικών παραγόντων για κακοήθεις αρρυθμίες, όπως κοιλιακή ταχυκαρδία (ΚΤ) / κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ) και εισήχθη για πρώτη φορά από τον Δρ. Lown το 1971 (1). Στη συνέχεια αρκετοί ερευνητές, στη δεκαετία του 1970, ανέδειξαν ότι οι ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ) και υψηλό αριθμό ΕΚΣ είχαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΚΘ αλλά και μη αιφνίδιου θανάτου (2). Οι Schulze Jr. RA et al. ήταν οι πρώτοι που ενσωμάτωσαν τη συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας όπως αντιπροσωπεύεται από κλάσμα εξώθησης (ΚΕΑΚ), εκτός από την παρουσία υψηλού αριθμού ΕΚΣ, ως παράγοντα κινδύνου για το ΑΚΘ, ήδη από το 1975 (3). Στη συνέχεια, σε μεγάλη πολυκεντρική ερευνητική μελέτη το 1983 σε μετεμφραγματικούς ασθενείς οι Moss et al. συμπέραναν ότι η παρουσία συχνών ΕΚΣ >10/λεπτό σε συνδυασμό με ένα μειωμένο ΚΕΑΚ $\leq 40\%$, αναδείκνυε υποπληθυσμό υψηλού κινδύνου για ΑΚΘ (4). Επιπλέον, το 1984 οι Gomes et al. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η επαγωγή εμμένουσας ΚΤ κατά την προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση (ΠΚΔ) είναι υψηλού κινδύνου για ΑΚΘ σε ασθενείς με προηγούμενο ΕΜ, χαμηλό ΚΕΑΚ και συχνές ΕΚΣ ή μη εμμένουσα ΚΤ (5).

Αυτές οι μελέτες εισήγαγαν τις έννοιες της εκλυτικής αιτίας ή πυροδοτικού παράγοντα (ΕΚΣ, μη-εμμένουσας ΚΤ) και του υποστρώματος (μειωμένο ΚΕΑΚ και επαγωγιμότητα). Αυτές οι παρατηρήσεις επιβεβαιώθηκαν από τους Wilber et al. (6) σε ασθενείς με μη εμμένουσα ΚΤ, προηγούμενο ΕΜ και ΚΕΑΚ $\leq 40\%$, και ήταν ο καταλύτης για τις μελέτες ορόσημο MUSTT και τη MADIT. Ωστόσο, αυτές οι μελέτες δεν χρησιμοποίησαν μία μόνο μεταβλητή αλλά έναν συνδυασμό διαφόρων μεταβλητών για διαστρωμάτωση του κινδύνου.

Το 1978, οι Berbari et al. (7) εισήγαγαν το ηλεκτροκαρδιογράφημα συγκερασμού σημάτων (SAECG) στην ηλεκτροκαρδιογραφία για τη μη επεμβατική καταγραφή του ηλεκτρογράμματος του δεμάτιου του His. Έτσι διαπιστώθηκε ότι τα όψιμα δυναμικά (ΟΔ) και τα κατακερματισμένα κοιλιακά ηλεκτρογράμματα σε ζωικά μοντέλα ΕΜ και στη συνέχεια στον άνθρωπο, εντοπίζουν ένα «πιθανό υπόστρωμα» κοιλιακής αρρυθμιογένεσης.

Ξεκινώντας στις αρχές της δεκαετίας του 1970, αρκετοί ερευνητές πραγματοποίησαν ανάλυση φασματικής ισχύος για να προσδιορίσουν τη φυσιολογική βάση των συστατικών συχνότητας των περιοδικών μεταβολών του καρδιακού ρυθμού. Στη συνέχεια, αποδείχθηκε ότι η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ) ήταν ένας προγνωστικός παράγοντας του ΑΚΘ και της συνολικής θνησιμότητας μετά από ΕΜ, είτε μεμονωμένα, είτε σε συνδυασμό με άλλους καρδιογραφικούς δείκτες (8).

Επίσης, το 1994 ο Rosenbaum DS et al. ανέφεραν ότι ήταν δυνατόν να ανιχνευθούν εναλλαγές T κυμάτων (ΕΚΤ) στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) κατά τη διάρκεια της κοιλικής βηματοδότησης και ότι αυτό αποτελεί έναν ως μη επεμβατικό δείκτη ευπάθειας στις κοιλιακές αρρυθμίες (9). Στη συνέχεια, αρκετοί ερευνητές ανέφεραν ότι οι ΕΚΤ που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια δοκιμασίας κόπωσης ήταν ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για ΑΚΘ, μεμονωμένα, ή σε συνδυασμό με άλλες ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβλητές κινδύνου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ΑΚΘ αντιπροσωπεύει κύρια αιτία θνησιμότητας σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, ακόμα και σε αυτούς που διατηρούν ελαφρά μειωμένη συστολική λειτουργία ή διατηρημένο ΚΕΑΚ και ως εκ τούτου αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Ο ΑΚΘ αποτελεί την αιτία για το 50% των θανάτων που αποδίδονται σε στεφανιαία αθηρωματική νόσο και για το 15-20% όλων των θανάτων συνολικά (10). Η σύγχρονη θεραπεία του εμφράγματος με την ταχεία επαναιμάτωση με πρωτογενή αγγειοπλαστική ή θρομβόλυση και η σύγχρονη φαρμακευτική αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, ανταγωνιστές του υποδοχέα της αλδοστερόνης, β-αναστολείς και στατίνες έχουν βελτιώσει την πρόγνωση μετεμφραγματικών ασθενών και έχουν βοηθήσει στη διατήρηση της συσταλτικότητας και του ΚΕΑΚ. Έτσι οι περισσότεροι από τους μετεμφραγματικούς ασθενείς διατηρούν μια ήπια μειωμένη ή ακόμα και διατηρημένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας, εξηγώντας έτσι γιατί ο απόλυτος αριθμός ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο για ΑΚΘ σε αυτήν την ομάδα είναι υψηλότερος σε σύγκριση με αυτούς με μειωμένο ΚΕΑΚ (11). Βέβαια η συχνότητα εμφάνισης ΑΚΘ στην τελευταία ομάδα είναι μεγαλύτερη.

Παρόλο που το μειωμένο ΚΕΑΚ σχετίζεται με αυξημένη συνολική καρδιακή θνησιμότητα μετά από ΕΜ, οι τρέχουσες οδηγίες για τη χρήση εμφυτεύσιμων καρδιακών μετατροπέων απινιδιστών (ICD) για την πρόληψη του ΑΚΘ βασίζονται κυρίως στη μέτρηση του ΚΕΑΚ. Με αυτό τον τρόπο, αποκλείουν τη μεγάλη πλειοψηφία των μετεμφραγματικών ασθενών με διατηρημένο ή ελαφρά μειωμένο κλάσμα εξώθησης, δηλαδή περίπου το 50% των ασθενών που πεθαίνουν αιφνίδια (12,13). Είναι γεγονός ότι το ΚΕΑΚ από μόνο του, δεν είναι ούτε ευαίσθητο, ούτε ειδικό ως μοναδικό εργαλείο για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια. Είναι επομένως ζωτικής σημασίας να εντοπίζουμε ασθενείς μετά το ΕΜ με αυξημένο κίνδυνο ΑΚΘ, έτσι ώστε η στοχευμένη χρήση απινιδιστών να επιφέρει σημαντικά κλινικά οφέλη. Επομένως, νέα σχήματα διαστρωμάτωσης κινδύνου πέραν του ΚΕΑΚ που περιλαμβάνουν μη-επεμβατικούς και επεμβατικούς αρρυθμικούς δείκτες θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά σε προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες.

Είναι πλέον γνωστό, ότι πολλαπλοί μηχανισμοί μπορεί αιφνίδια να οδηγήσουν σε κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιακή ανακοπή ασθενών με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια. Ως εκ τούτου, είναι απίθανο μία μόνο εξέταση να εντοπίσει όλους τους «υψηλού» κινδύνου ασθενείς, σε αντίθεση με τον συνδυασμό παραγόντων κινδύνου οι οποίοι μπορεί να αποδειχθούν πιο ακριβείς για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου (14).

Μέχρι στιγμής έχουν εξεταστεί αρκετοί αναίμακτοι ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου (ΑΔΔΚ) του ΑΚΘ σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με ήπια μειωμένο ή διατηρημένο ΚΕΑΚ, αλλά η ακριβής και σχετική τους αξία παραμένει ασαφής. Ωστόσο, η εφαρμογή ΑΔΔΚ ή μοντέλων κινδύνου που προβλέπουν τον κίνδυνο για ΑΚΘ σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι κρίσιμης σημασίας, καθώς οι περισσότεροι από τους ασθενείς που μετά από ΕΜ παρουσιάζουν ΑΚΘ, έχουν ελαφρώς μειωμένο ή διατηρημένο ΚΕΑΚ. (15, 16). Δεν είναι επίσης γνωστό εάν η σοβαρότητα της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου με ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ σχετίζεται με την παρουσία συγκεκριμένων ΑΔΔΚ. Επιπλέον, ο σχετικός αντίκτυπος του μειωμένου ΚΕΑΚ στη σχετική επίπτωση των ΑΔΔΚ σε αυτό το πλαίσιο δεν έχει μελετηθεί.

Η πρόσφατα δημοσιευθείσα μελέτη PRESERVE EF, μια πολυκεντρική μελέτη κούρτης παρατήρησης, εφάρμοσε μια προσέγγιση διαστρωμάτωσης κινδύνου σε δύο στάδια, σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ (17). Στόχος της συγκεκριμένης μελέτης ήταν η ανεύρεση μετεμφραγματικών ασθενών με διατηρημένο ή ελαφρώς μειωμένο ΚΕΑΚ και αυξημένο κίνδυνο ΑΚΘ. Συγκεκριμένα, ασθενείς με τουλάχιστον ένα θετικό ΑΔΔΚ παραπέμφθηκαν για ΠΚΔ και σε όσους ήταν προκλήσιμοι προτάθηκε η τοποθέτηση ICD. Αξίζει να σημειωθεί ότι το 24% των ασθενών που έλαβαν απινιδιστή είχε πρόσφορη ενεργοποίηση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των 32 μηνών, ενώ κανένας από τους ασθενείς χωρίς ΑΔΔΚ ή μη προκλήσιμοι κατά τη ΠΚΔ, δεν υπέστη σοβαρό αρρυθμικό συμβάν ή θάνατο (16,17). Η παρούσα μελέτη στη οποία στηρίζεται η διδακτορική διατριβή σχεδιάστηκε ως υπομελέτη της PRESERVE EF με σκοπό να ερευνήσουμε τη συσχέτιση μεταξύ ΚΕΑΚ και ΑΔΔΚ στους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην αρχική μελέτη.

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

1.1 Στεφανιαία νόσος

Η ισχαιμική καρδιακή νόσος που αναφέρεται επίσης ως στεφανιαία καρδιακή νόσος (ΣΝ) είναι μια κατάσταση στην οποία υπάρχει ανεπαρκής παροχή αίματος και οξυγόνου σε ένα μέρος του μυοκαρδίου. Η στεφανιαία νόσος μπορεί να αναπτυχθεί αργά και να δημιουργήσει συμπτώματα μόνο σε προχωρημένο στάδιο λόγω της σοβαρής στένωσης μιας ή περισσοτέρων στεφανιαίων αρτηριών. Ωστόσο, η εξέλιξη της νόσου μπορεί επίσης να είναι ταχεία από ρήξη ή διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας, που περιπλέκεται από θρόμβωση, εμβολή και διάφορους βαθμούς μείωσης στην αιμάτωση του μυοκαρδίου.

Ο όρος οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χρησιμοποιείται για να δηλώσει τις οξείες φάσεις της ισχαιμικής στεφανιαίας νόσου με ή χωρίς νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων. Το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο περιγράφει το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων από την απότομη επιδείνωση της σταθερής στεφανιαίας νόσου έως το έμφραγμα του μυοκαρδίου με καταπληξία ή αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (18). Η πλήρης απόφραξη μιας κύριας στεφανιαίας αρτηρίας απουσία παράπλευρης αιμάτωσης οδηγεί σε ξαφνική νέκρωση του μυοκαρδίου με αποτέλεσμα έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST-διαστήματος (STEMI). Η παροδική ή μερική απόφραξη της στεφανιαίας μπορεί επίσης να οδηγήσει σε νέκρωση μυοκυττάρων ως αποτέλεσμα εμβολισμού θραυσμάτων θρόμβου και πλάκας στην περιφέρεια της στεφανιαία κυκλοφορία που οδηγεί σε ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST (non STEMI), συχνά με κατάσπαση του τμήματος ST ή αναστροφή του κύματος T. Η απελευθέρωση ευαίσθητων δεικτών νέκρωσης του μυοκαρδίου (τροπονίνες) θεωρείται ενδεικτική νέκρωσης κυττάρων του μυοκαρδίου και αποτελεί τη βάση για τον ορισμό του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Εάν δεν ανιχνευθεί αύξηση των δεικτών σε ασθενείς με τυπικά συμπτώματα και πιθανώς αλλαγές στο ΗΚΓ, χρησιμοποιείται ο όρος ασταθής στηθάγχη (18,19).

1.2 Επιδημιολογία και Καρδιαγγειακή Θνησιμότητα

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα παραμένουν η κύρια αιτία θανάτου στην Ευρώπη και το μεγαλύτερο μέρος του υπόλοιπου κόσμου, προκαλώντας περίπου το ένα τρίτο όλων των θανάτων ενώ συνεπάγονται μεγαλύτερο οικονομικό κόστος από οποιαδήποτε άλλη ασθένεια στον ανεπτυγμένο κόσμο. Η ισχαιμική καρδιακή νόσος, με τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, είναι η πιο συχνή μορφή καρδιαγγειακής νόσου. Στην Ευρώπη οι καρδιαγγειακοί θάνατοι αντιπροσωπεύουν σχεδόν το 50% όλων των θανάτων, δηλαδή πάνω από 4 εκατομμύρια κάθε χρόνο.

Η καρδιαγγειακή θνησιμότητα έχει μειωθεί στην Ευρώπη τις τελευταίες δεκαετίες, κυρίως λόγω της μείωσης του στεφανιαίου θανάτου που έχει αποδοθεί σε μείωση στα επίπεδα της χοληστερόλης, της αρτηριακής πίεσης και του καπνίσματος. Η μείωση των ποσοστών θνησιμότητας του ΕΜ είναι συνέπεια καλύτερων συστημάτων φροντίδας με αυξημένη χρήση θεραπειών επαναιμάτωσης. Η αύξηση του πληθυσμού, η γήρανση και η αύξηση των παραγόντων κινδύνου όπως η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 πιθανότατα θα μετριάσουν τις θετικές τάσεις που παρατηρούνται στη στεφανιαία θνησιμότητα αυξάνοντας την επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας (20).

Σύμφωνα με τη μελέτη Framingham, ο βραχυπρόθεσμος και μακροπρόθεσμος κίνδυνος εκδήλωσης ΑΚΘ για τους άντρες που έπασχαν από ΣΝ, ήταν 5,3 και 3,3 φορές αντίστοιχα μεγαλύτερος σε σύγκριση με τους μη πάσχοντες από ΣΝ, ενώ για τις γυναίκες με ΣΝ ο κίνδυνος ήταν αντίστοιχα 2,8 και 1,9 φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με τις μη πάσχουσες από ΣΝ (21).

1.3 Παθοφυσιολογία της Στεφανιαίας Αθηροσκλήρωσης

Βασικό στοιχείο της κατανόησης της παθοφυσιολογίας της ισχαιμίας του μυοκαρδίου είναι η έννοια της προσφοράς και της ζήτησης του μυοκαρδίου σε οξυγόνο. Οι κύριοι καθοριστικοί παράγοντες της ζήτησης οξυγόνου του μυοκαρδίου είναι η καρδιακή συχνότητα, η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και η τοιχωματική τάση. Η επαρκής παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο απαιτεί ικανοποιητικό επίπεδο ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου από το αίμα (καθορίζεται από το εισπνεόμενο επίπεδο οξυγόνου, την πνευμονική λειτουργία και την συγκέντρωση και λειτουργία της

αιμοσφαιρίνης) και το επαρκές επίπεδο στεφανιαίας ροής αίματος. Συγκεκριμένα, η στεφανιαία ροή είναι φασική και κυρίως συμβαίνει κατά τη διάρκεια της διαστολής. Επίσης, το στεφανιαίο αγγειακό δίκτυο μεταβάλλει την αντίστασή του (μεταβολική ρύθμιση και αυτορρύθμιση), και επομένως τη ροή αίματος. Με τη στένωση του αυλού των στεφανιαίων αρτηριών, η αθηροσκλήρωση περιορίζει τις κατάλληλες αυξήσεις στην αιμάτωση όταν αυξάνεται η ζήτηση για ροή λόγω της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

Οι επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες αποτελούν την κύρια εντόπιση της αθηροσκλήρωσης. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση (υψηλά επίπεδα LDL, μείωση της HDL, κάπνισμα, υπέρταση και σακχαρώδης διαβήτης) διαταράσσουν τις φυσιολογικές λειτουργίες του αγγειακού ενδοθηλίου. Οι λειτουργίες του ενδοθηλίου περιλαμβάνουν τον τοπικό έλεγχο του αγγειακού τόνου, τη διατήρηση αντιθρομβωτικής επιφάνειας και την άμυνα έναντι της προσκόλλησης και διαπίδυσης φλεγμονωδών κυττάρων. Η απώλεια αυτών των λειτουργιών του ενδοθηλίου οδηγεί σε ακατάλληλη αγγειοσύσπαση, σχηματισμό θρόμβου στον αυλό καθώς και σε παθολογικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων του αίματος (ιδίως των μονοκυττάρων και των αιμοπεταλίων) και του ενεργοποιημένου αγγειακού ενδοθηλίου (18). Αυτά έχουν ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση υπό τον έσω χιτώνα λιπιδίων, λείων μυϊκών κυττάρων, και ινοβλαστών δηλαδή τον σχηματισμό αθηρωματικών πλακών. Όταν μια στένωση μειώνει την εγκάρσια διατομή μιας στεφανιαίας αρτηρίας κατά 50%, υπάρχει περιορισμός της ικανότητας αύξησης της ροής για κάλυψη της αυξημένης ζήτησης του μυοκαρδίου. Όταν η διάμετρος μειώνεται κατά ~80%, η ροή του αίματος σε κατάσταση ηρεμίας μπορεί να μειωθεί. Η ρήξη ή διάβρωση του καλύμματος που διαχωρίζει την πλάκα από την κυκλοφορία του αίματος εκθέτει τα περιεχόμενα της πλάκας στο αίμα, οδηγεί σε διέγερση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων και ενεργοποιεί τον καταρράκτη της πήξης, οδηγώντας σε εναπόθεση πλέγματος ινικής και δημιουργία θρόμβου που αποτελείται από συσσωρευμένα αιμοπετάλια και πλέγμα ινικής ο οποίος παγιδεύει ερυθρά αιμοσφαίρια αυξάνεται σε όγκο και μπορεί να μειώσει τη ροή αίματος, οδηγώντας έτσι στις κλινικές εκδηλώσεις της ισχαιμίας του μυοκαρδίου (22).

1.4 Επιδράσεις της ισχαιμίας

Κατά τη διάρκεια επεισοδίων ανεπαρκούς αιμάτωσης που προκαλείται από στεφανιαία αθηροσκλήρωση, η ιστική τάση του οξυγόνου του μυοκαρδίου πέφτει και μπορεί να προκαλέσει παροδικές διαταραχές των μηχανικών, βιοχημικών και ηλεκτρικών λειτουργιών του μυοκαρδίου. Το φυσιολογικό μυοκάρδιο μεταβολίζει λιπαρά οξέα και γλυκόζη σε διοξείδιο του άνθρακα και νερό. Με σοβαρή στέρωση οξυγόνου, τα λιπαρά οξέα δεν μπορούν να οξειδωθούν και η γλυκόζη μετατρέπεται σε γαλακτικό οξύ. Ακολούθως, το ενδοκυτταρικό pH μειώνεται, όπως και τα αποθέματα φωσφορικών υψηλής ενέργειας, ATP και φωσφορική κρεατίνης. Η διαταραγμένη λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης οδηγεί στη διαρροή καλίου και στην πρόσληψη νατρίου από μυοκύτταρα, καθώς και σε αύξηση του κυτοσολικού ασβεστίου. Οι τοπικές διαταραχές της κοιλιακής συσταλτικότητας προκαλούν τμηματική υποκινησία, ακινησία ή, σε σοβαρές περιπτώσεις, δυσκινησία η οποία μπορεί να μειώσει σε μεγάλο βαθμό την αντλητική λειτουργία του μυοκαρδίου. Η σχετικά πτωχή αιμάτωση του υπενδοκαρδίου προκαλεί εντονότερη ισχαιμία αυτού του τμήματος του τοιχώματος σε σύγκριση με την περιοχή του υπο-επικάρδιου. Η ισχαιμία μεγάλων τμημάτων προκαλεί παροδική ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας και εάν εμπλέκεται η συσκευή των θηλοειδών μυών, μπορεί να συμβεί ανεπάρκεια της μιτροειδούς. Όταν η ισχαιμία είναι παροδική, μπορεί να σχετίζεται με στηθάγχη. Όταν παρατείνεται, μπορεί να οδηγήσει σε νέκρωση του μυοκαρδίου και σχηματισμό ουλής. Η σοβαρότητα και η διάρκεια της ανισορροπίας μεταξύ της προσφοράς και της ζήτησης οξυγόνου του μυοκαρδίου καθορίζει εάν η βλάβη είναι αναστρέψιμη (≤ 20 λεπτά για ολική απόφραξη απουσία παραπλεύρων) ή μόνιμη, με επακόλουθη νέκρωση του μυοκαρδίου (> 20 λεπτά) (23).

1.5 Τεχνικές ενδαγγειακής απεικόνισης

Η σμίκρυνση των ιατρικών συσκευών και η πρόοδος στην επεξεργασία εικόνας επέτρεψαν την ανάπτυξη πλήθους μεθόδων ενδαγγειακής απεικόνισης που επιτρέπουν πιο σχολαστική εξέταση της στεφανιαίας παθολογίας. Είναι προφανές ότι η στεφανιογραφία, που είναι η παραδοσιακή μέθοδος για την οπτικοποίηση της έκτασης της στεφανιαίας νόσου, έχει σημαντικούς περιορισμούς στην εκτίμηση της

έκτασης και της σοβαρότητας της αθηροσκλήρωσης, όπως ότι επιτρέπει μόνο μια δισδιάστατη (2D) αξιολόγηση των διαστάσεων του αυλού και δεν είναι σε θέση να παράσχει πληροφορίες σχετικά με τα τοιχώματα του αγγείου και τη σύνθεσή του αθηρώματος. Για να ξεπεραστούν αυτά τα μειονεκτήματα, έχει προταθεί η συγχώνευση διαφορετικών επεμβατικών και μη επεμβατικών τρόπων απεικόνισης. π.χ., ενδαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS), οπτική συνεκτική τομογραφία (OCT), φασματοσκοπική υπέρυθη απεικόνιση (NIRS), ενδοαγγειακή μαγνητική φασματοσκοπία, ενδαγγειακή μαγνητική τομογραφία, ενδαγγειακή φωτοακουστική απεικόνιση (IVPA). Η υβριδική απεικόνιση είναι ο συνδυασμός διαφορετικών τεχνικών απεικόνισης με συμπληρωματικά πλεονεκτήματα με προηγμένες εικόνες και μοντέλα που επιτρέπουν πιο λεπτομερή και ολοκληρωμένη αξιολόγηση της στεφανιαίας νόσου και της θεραπευτικής προσέγγισης (24).

1.6 Μηχανισμοί κοιλιακών αρρυθμιών που σχετίζονται με ισχαιμία

Οι επιδράσεις της ισχαιμίας στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των μυοκαρδιακών έχει ως αποτέλεσμα την διαταραχή του δυναμικού ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης και έτσι τον παθολογικό αυτοματισμό και την ενδοκυτταρική υπερφόρτωση Ca^{2+} στο ισχαιμικό μυοκάρδιο το οποίο, με τη σειρά του, οδηγεί σε όψιμες μετεκπολώσεις (DADs) και πυροδότηση αρρυθμιών. Επιπλέον, η ισχαιμία του μυοκαρδίου προκαλεί ανωμαλίες στις συνδέσεις χάσματος (gap junctions), οδηγώντας σε κυτταρική αποσύνδεση, με επακόλουθη αργή και ανισότροπη αγωγή, και μονής κατεύθυνσης αποκλεισμό αγωγής, παρέχοντας υπόστρωμα για επανείσοδο (25, 26, 27). Υψηλά επίπεδα κατεχολαμινών, ενεργοποίηση ενδοθηλίνης-1, αυξημένη λυσοφωσφατιδυλοχολίνη, μηχανική τάση (που προκαλείται από το βιώσιμο μυοκάρδιο που περιβάλλει τη ζώνη εμφράγματος), ανωμαλίες ηλεκτρολυτών (ιδιαίτερα υποκαλιαιμία και υπομαγνησαιμία), προϋπάρχουσες ανωμαλίες του μυοκαρδίου (π.χ., έμφραγμα του μυοκαρδίου, υπερτροφία, μειωμένο κλάσμα εξώθησης) και η γενετική προδιάθεση (πιθανότατα προκαλείται από μεταλλάξεις ή πολυμορφισμό σε γονίδια που κωδικοποιούν κανάλια ιόντων), μπορούν όλα να τροποποιήσουν σημαντικά τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της καρδιάς και να συμβάλλουν στην αρρυθμογένεση. Η ηλεκτρική αστάθεια οδηγεί σε έκτακτες κοιλιακές συστολές, κοιλιακή ταχυκαρδία και μαρμαρυγή (26).

2. ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΜΥΟΠΑΘΕΙΑ

2.1 Ορισμός

Ο όρος «καρδιομυοπάθεια» υποδηλώνει δομική και λειτουργική δυσλειτουργίας του καρδιακού μυός που οφείλεται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Στην κλινική πράξη, ο όρος «καρδιομυοπάθεια» περιλαμβάνει τύπους καρδιακής δυσλειτουργίας οι οποίοι μπορεί να προσδιοριστούν περαιτέρω με την υποκείμενη αιτία (π.χ. ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια κ.λπ.).

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από:

- συμπτώματα και/ή σημεία όπως (δύσπνοια, ορθόπνοια, παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια, μειωμένη ανοχή στην άσκηση, κόπωση, οιδήματα άκρων, αυξημένη σφαγιτιδική φλεβική πίεση, τρίτος καρδιακός τόνος, καρδιομεγαλία, πλάγια μετατόπιση της κορυφαίας ώθησης, ηπατοσφαγιτιδική παλινδρόμηση, αναπνοή Cheyne–Stokes).
- προκαλείται από δομική και/ή λειτουργική καρδιακή διαταραχή (όπως προσδιορίζεται από ΚΕΑΚ < 50%, παθολογική διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων, αυξημένες πιέσεις πλήρωσης, μέτρια/ σοβαρή κοιλιακή υπερτροφία ή μέτρια/ σοβαρή βαλβιδική παλινδρόμηση ή στένωση (28) **(Πίνακας 1)**).

Επιβεβαιώνεται από τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα:

- Αυξημένα επίπεδα νατριουρητικού πεπτιδίου.
- Αντικειμενική απόδειξη καρδιογενούς πνευμονικής ή συστηματικής συμφόρησης με διαγνωστικές μεθόδους όπως η απεικόνιση (π.χ. με ακτινογραφία θώρακος ή αυξημένες πιέσεις πλήρωσης σε υπερηχοκαρδιογράφημα) ή αιμοδυναμική μέτρηση (π.χ. καθετηριασμός δεξιάς καρδιάς, καθετήρας σε πνευμονική αρτηρία) σε ηρεμία ή με πρόκληση (π.χ. άσκηση).

Ο όρος ισχαιμική καρδιομυοπάθεια έχει οριστεί ως συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας με ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: ιστορικό προηγούμενης επαναγγείωσης του μυοκαρδίου ή ΕΜ, στένωση άνω του 75% στο στέλεχος ή στον

πρόσθιο κατιόντα κλάδο, ή δύο ή περισσότερα αγγεία με στένωση άνω του 75% (29). Η ισχαιμική καρδιομυοπάθεια είναι συχνά η πρώτη κλινική εκδήλωση της χρόνιας σταθερής ισχαιμικής καρδιακής νόσου και έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται ανεξάρτητα με αυξημένη θνησιμότητα σε σύγκριση με καρδιομυοπάθεια μη ισχαιμικής αιτιολογίας. Η ισχαιμική καρδιομυοπάθεια εμφανίζεται με συμπτώματα και σημεία δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας συχνά χωρίς στηθάγχη (30). Η ισχαιμική καρδιακή νόσος παραμένει η κυρίαρχη αιτία καρδιακής ανεπάρκειας στις ανεπτυγμένες χώρες, αντιπροσωπεύοντας έως και το 70% όλων των περιπτώσεων καρδιομυοπάθειας (28). Η αυξανόμενη επίπτωση έχει αποδοθεί στην επιτυχία της θρομβολυτικής και πρωτογενούς διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης σε οξεία έμφραγμα του μυοκαρδίου, οδηγώντας σε βελτιωμένη επιβίωση του ασθενούς.

***Πίνακας 1:** Τρέχουσα ταξινόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας σύμφωνα με το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.*

HF classification according to LVEF	LVEF	Additional requirements
• Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)	<40%	Symptoms and signs
• Heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF)	40–49%	Symptoms and signs, elevated levels of natriuretic peptides and at least one additional criterion of relevant structural heart disease (LVH or LAE) or diastolic dysfunction
• Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)	≥50%	Symptoms and signs, elevated levels of natriuretic peptides and at least one additional criterion of relevant structural heart disease (LVH or LAE) or diastolic dysfunction

(πηγή: Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure European Journal of Heart Failure (2021) 23, 352–380).

2.2 Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο ή ήπια επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης

Παραδοσιακά, η καρδιακή ανεπάρκεια έχει χωριστεί σε διακριτούς φαινότυπους με βάση τη μέτρηση του ΚΕΑΚ. Το σκεπτικό πίσω από αυτό σχετίζεται με τις αρχικές μελέτες στην καρδιακή ανεπάρκεια που έδειξαν σημαντικά βελτιωμένες κλινικές εκβάσεις από την φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με ΚΕΑΚ $\leq 40\%$. Η τρέχουσα ταξινόμηση περιλαμβάνει:

- Ασθενείς με μειωμένο ΚΕΑΚ $< 40\%$, ουσιαστικά με σημαντική μείωση στη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, δηλαδή HF_rEF (Heart failure with reduced ejection fraction) καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο ΚΕΑΚ.
- Ασθενείς με συμπτώματα και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας, με δομικές και/ή λειτουργικές καρδιακές ανωμαλίες και/ή αυξημένα νατριουρητικά πεπτίδια (NPs) και με ΚΕΑΚ $\geq 50\%$, έχουν HF_pEF (Heart failure with preserved ejection fraction) καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο ΚΕΑΚ.
- Ασθενείς με ΚΕΑΚ μεταξύ 40% και 49% έχουν ήπια μειωμένη συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας, δηλαδή HF_mrEF (Heart failure with mildly reduced ejection fraction) καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο ΚΕΑΚ.

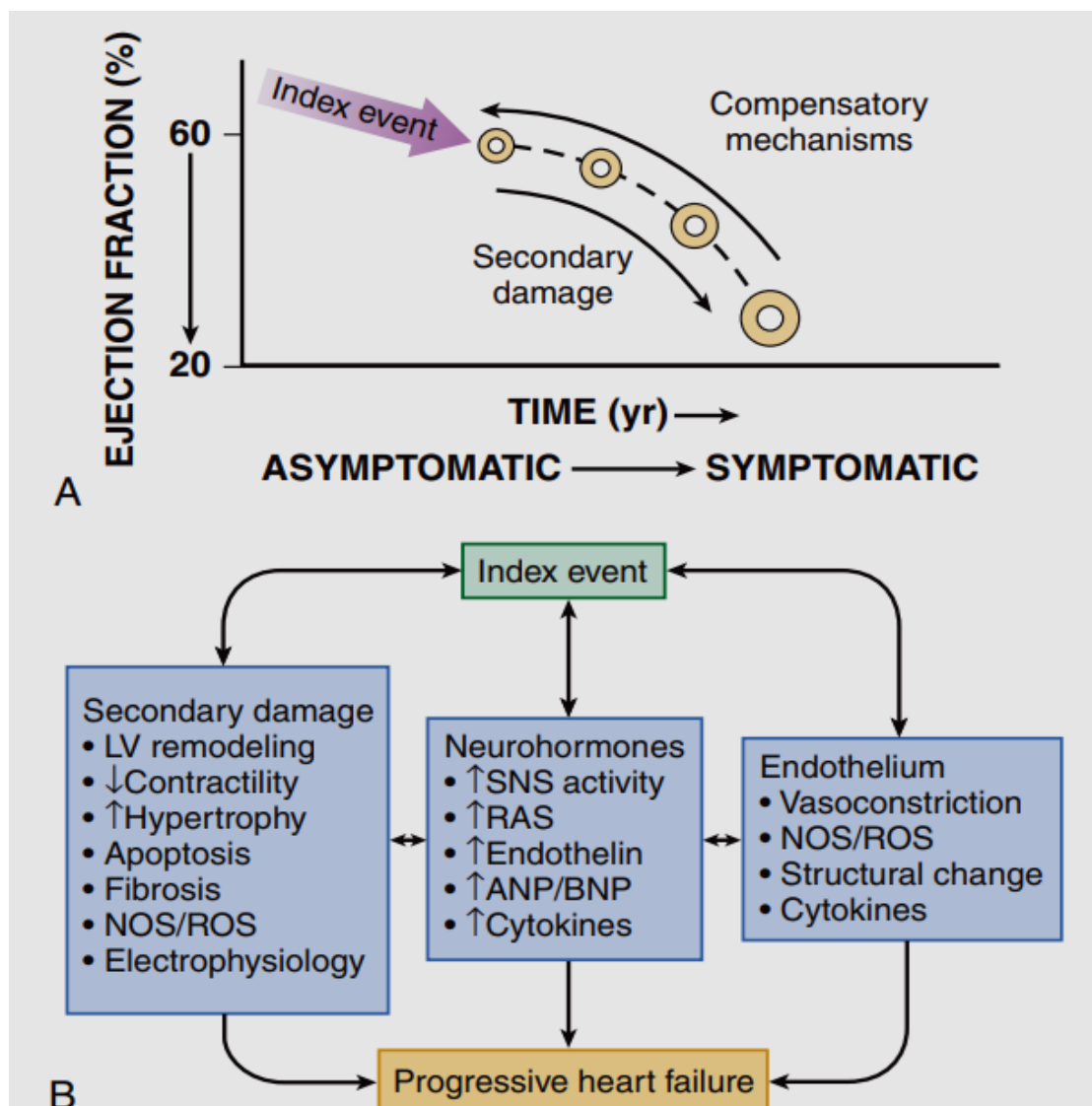
Αναδρομικές υποαναλύσεις από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε HF_rEF ή με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HF_pEF) που έχουν συμπεριλάβει ασθενείς με κλάσματα εξώθησης στο εύρος 40-50% υποδηλώνουν ότι αυτοί οι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από παρόμοιες θεραπείες με εκείνες της HF_rEF (31-36). Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν τη μετονομασία του HF_mrEF από «καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης μεσαίου εύρους» σε «καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης» (37). Οι ασθενείς με HF_mrEF μπορεί να περιλαμβάνουν ασθενείς των οποίων το ΚΕΑΚ έχει βελτιωθεί από το $\leq 40\%$ ή μειώθηκε από το $\geq 50\%$.

Φαίνεται να υπάρχει μια ουσιαστική επικάλυψη κλινικών χαρακτηριστικών, παραγόντων κινδύνου, προτύπων καρδιακής αναδιαμόρφωσης και εκβάσεων μεταξύ των κατηγοριών ΚΕΑΚ στην καρδιακή ανεπάρκεια. Σε πληθυσμιακές μελέτες περίπου το 10-20% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ανήκουν στην κατηγορία

HFmrEF παρόμοιο με το ποσοστό της ομάδας HFfrEF. Οι ασθενείς με HFmrEF έχουν, κατά μέσο όρο, χαρακτηριστικά που μοιάζουν περισσότερο με το HFfrEF παρά με HFpEF, καθώς είναι πιο συχνά άνδρες, νεότεροι και είναι πιο πιθανό να έχουν στεφανιαία νόσο (50-60%), (38-40) και λιγότερο πιθανό να έχουν κολπική μαρμαρυγή και μη καρδιακές συννοσηρότητες. Τέλος οι ασθενείς με HFmrEF έχουν χαμηλότερη θνησιμότητα από εκείνους με HFfrEF, περισσότερο παρόμοια με εκείνους με HFpEF.

2.3 Παθογένεση της ισχαιμικής καρδιοπάθειας

Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να θεωρηθεί ως μια προϊούσα διαταραχή που ξεκινά μετά από ένα αρχικό συμβάν που προσβάλλει τον καρδιακό μυ, με επακόλουθη απώλεια λειτουργικών καρδιακών μυοκυττάρων ή εναλλακτικά, διαταράσσει δυσμενώς την ικανότητα του μυοκαρδίου να παράγει μηχανική ενέργεια, εμποδίζοντας έτσι την καρδιά να συστέλλεται κανονικά. Αυτό το αρχικό προσβλητικό συμβάν μπορεί να είναι αιφνίδιο όπως στην περίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή να έχει βαθμιαία ή ύπουλη έναρξη και εξέλιξη, όπως στην περίπτωση υπερφόρτισης πίεσης ή όγκου, ή μπορεί να είναι κληρονομικό. Η παθογένεση καθορίζεται κυρίως από ισχαιμία / νέκρωση και αναδιαμόρφωση με κοιλιακή διάταση (**Εικόνα 1**). Η ισχαιμική καρδιομυοπάθεια μπορεί να προκύψει από ένα μόνο μεγάλο έμφραγμα του μυοκαρδίου (συνήθως > 20% της μάζας του μυοκαρδίου) ή από πολλαπλά μικρότερα εμφράγματα (41, 42). Πολλαπλά γεγονότα σε μοριακό επίπεδο συμμετέχουν σε προοδευτική αναδιαμόρφωση της κοιλίας, συμπεριλαμβανομένων της υπερτροφίας των μυοκυττάρων, μεταβολές των συσταλτικών ιδιοτήτων των μυοκυττάρων, μείωση των μυοκυττάρων λόγω νέκρωσης απόπτωσης και αυτοφαγίας, β-αδρενεργικής απευαισθητοποίησης, παθολογικού μεταβολισμού και διαχείρισης ενέργειας, αναδιοργάνωσης της εξωκυττάρου θεμέλιου ουσίας, ίνωσης και χρόνιας φλεγμονής (43, 31).



Εικόνα 1: Παθογένεση καρδιακής ανεπάρκειας

A) Η καρδιακή ανεπάρκεια ξεκινά με ένα αρχικό συμβάν συνήθως EM και προκαλεί μείωση της ικανότητας άντλησης της καρδιάς.

B) Ενεργοποίηση ποικίλων αντισταθμιστικών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένου του αδρενεργικού νευρικού συστήματος, του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS) και του συστήματος κυτοκινών. Με τον καιρό, ωστόσο, η συνεχής ενεργοποίηση αυτών των συστημάτων μπορεί οδηγούν σε δευτερογενές βλάβες, αναδιαμόρφωση και επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. (ANP/BNP, Νατριουρητικό πεπτίδιο κοιλιακού/εγκεφάλου; NOS, συνθάση νιτρικού οξειδίου; ROS, αντιδραστικό είδος οξυγόνου SNS, συμπαθητικό νευρικό σύστημα). (πηγή Mann DL: Mechanisms and models in HF: a combinatorial approach. Circulation 199;100:99; and Kaye DM, Krum H. Drug discovery for heart failure: a new era or the end of the pipeline? Nat Rev Drug Discov 2007;6:127.)

2.4 Ενεργοποίηση νευροορμονικών συστημάτων στην καρδιακή ανεπάρκεια

Ένας αριθμός αντιρροπιστικών μηχανισμών που ενεργοποιούνται όταν συμβεί κάποια βλάβη ή/ και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ρυθμίζουν τη λειτουργία σε ένα φυσιολογικό / ομοιοστατικό εύρος. Η μείωση της καρδιακής παροχής στους πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια προκαλεί αποφόρτιση πιεσοϋποδοχέων. Αυτή η αποφόρτιση στέλνει προσαγωγά σήματα προς το κεντρικό νευρικό σύστημα και διεγείρουν τα καρδιορρυθμιστικά κέντρα του εγκεφάλου τα οποία εκλύουν βαζοπρεσίνη (AVP). Η αντιδιουρητική ορμόνη είναι ισχυρό αγγειοσυσπαστικό που αυξάνει την διαπερατότητα των αθροιστικών νεφρικών σωληναρίων με αποτέλεσμα την επαναρρόφιση ελεύθερου ύδατος. Αυτά τα προσαγωγά σήματα προς το ΚΝΣ ενεργοποιούν επίσης απαγωγές οδούς του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που νευρώνουν την καρδιά, τους νεφρούς, τα περιφερικά αγγεία και τους σκελετικούς μύες. Η συμπαθητική διέγερση του νεφρού ευοδώνει την έκλυση ρενίνης με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων αγγειοτασίνης II και αλδοστερόνης στο αίμα. Η ενεργοποίηση του συστήματος (RAAS) προάγει την κατακράτηση άλατος και ύδατος και επάγει την αγγειοσύσπαση των περιφερικών αγγείων, την υπερτροφία των μυοκυττάρων, το θάνατο μυοκυττάρων και την ίνωση του μυοκαρδίου. Επίσης υπάρχει έκλυση κυτοκινών και φλεγμονώδεις μεσολαβητές που είναι υπεύθυνοι για την καρδιακή αναδιαμόρφωση. Επιπροσθέτως, υπάρχει ενεργοποίηση μιας οικογένειας αντισταθμιστικών αγγειοδιασταλτικών μορίων, στα οποία συμπεριλαμβάνονται τα νατριουρητικά πεπτίδια (ANP, BNP) προσταγλανδίνες (PGE₂, PGI₂) και το μονοξείδιο του αζώτου (NO) που εξισορροπούν την υπερβολική περιφερική αγγειοσύσπαση (**Εικόνα 1**).

Παρά το γεγονός ότι οι νευροορμονικοί αυτοί μηχανισμοί διευκολύνουν τη βραχυπρόθεσμη προσαρμογή διατηρώντας την αρτηριακή πίεση και συνεπώς την αιμάτωση των ζωτικών οργάνων, οι ίδιοι αυτοί μηχανισμοί πιστεύεται ότι συμβάλλουν σε βλάβες τελικών οργάνων και στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Η καρδιακή αναδιαμόρφωση αφορά αλλαγές στο μέγεθος, το σχήμα και τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας (44, 45).

2.5 Μυοκαρδιακή αποπληξία και λαθροβιόν (χειμάζον) μυοκάρδιο

Στην πράξη, ο όρος ισχαιμική καρδιομυοπάθεια περιλαμβάνει ένα φάσμα παθοφυσιολογικών καταστάσεων, που κυμαίνονται από μη βιώσιμο μυοκάρδιο –ουλή μέχρι μυοκαρδιακή αποπληξία και λαθροβιόν μυοκάρδιο. Μυοκαρδιακή αποπληξία χαρακτηρίζει το μυοκάρδιο που είναι βιώσιμο και διασώζεται από στεφανιαία επαναιμάτωση αλλά εξακολουθεί να εμφανίζει παρατεταμένη μετα-ισχαιμική δυσλειτουργία, παρά την επαρκή επαναιμάτωση. Το χειμάζον - λαθροβιόν μυοκάρδιο δηλαδή τα ισχαιμικά καρδιακά κύτταρα παραμένουν βιώσιμα, αν και η συσταλτική λειτουργία και ο μεταβολισμός τους μειώνονται για τη διατήρηση πόρων και για τη διατήρηση της ακεραιότητας του μυοκαρδίου. Η βιωσιμότητα είναι συχνά ένας όρος που χρησιμοποιείται εναλλακτικά με το λαθροβιόν μυοκάρδιο, με τον πρώτο να είναι ένα υποψήφιο ισοδύναμο του τελευταίου. Ο κρίσιμος παράγοντας που καθοδηγεί τη στρατηγική θεραπείας και την πρόγνωση της ισχαιμικής καρδιομυοπάθειας είναι η παρουσία του λαθροβιόντος (χειμάζοντος) μυοκαρδίου που όταν υπόκειται σε επαναγγείωση μπορεί να έχει λειτουργική βελτίωση και να αλλάξει την πρόγνωση(46).

2.6 Πρόγνωση της ισχαιμικής καρδιοπάθειας

Η ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με πιο κακή έκβαση σε σύγκριση με εκείνη της σταθερής ισχαιμικής καρδιακής νόσου χωρίς σοβαρή εξασθένηση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας καθώς και σε σύγκριση με τη μη- ισχαιμική καρδιομυοπάθεια (28). Οι λόγοι για την πιο δυσμενή πρόγνωση περιλαμβάνουν τον υψηλότερο κίνδυνο απειλητικών για τη ζωή κοιλιακών αρρυθμιών και την προοδευτική εντονότερη επιδείνωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Όπως και σε άλλες μορφές καρδιακής ανεπάρκειας, η εμφάνιση δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας και η πνευμονική υπέρταση επηρεάζουν δυσμενώς την κλινική έκβαση, όπως επίσης το τελοδιαστολικό μέγεθος της αριστερής κοιλίας, το ποσοστό του βιώσιμου μυοκαρδίου και η σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου καθώς και η λειτουργική ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας. Σύμφωνα με την μελέτη Framingham, η ύπαρξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνει το κίνδυνο ΑΚΘ κατά 2,6 με 6,2 φορές. Το διάμεσο χρονικό διάστημα εκδήλωσης ΑΚΘ μετά από έμφραγμα

μυοκαρδίου είναι 6 μήνες με τον μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίζεται εντός των πρώτων 30 ημερών (κίνδυνος αιφνίδιου θανάτου 1,4%/μήνα) και να βαίνει σταδιακά μειούμενος στο 0,14%/μήνα μετά τη διατία (47).

2.7 Θεραπεία ισχαιμικής καρδιομυοπάθειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας του 2021 για τη θεραπεία της οξείας και χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας εφαρμόζονται στο πλαίσιο της ισχαιμικής καρδιομυοπάθειας. Η τυπική φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει β-αναστολείς, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II, ανταγωνιστές αλατοκορτικοειδών και πρόσφατες νεότερες θεραπείες με τους αναστολείς υποδοχέα αγγειοτενσίνης-νεπριλυσίνης (ARNIs) και τη θεραπεία με αναστολείς συνμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (SGLT2 -inhibitors) (48). Στόχος τους είναι η αντίστροφη αναδιαμόρφωση, δηλαδή ευεργετικά αποτελέσματα που προκαλούν μια αριστερή μετατόπιση στη σχέση κοιλιακής πίεσης-όγκου παράλληλα με τη μείωση του κοιλιακού μεγέθους (49). Φουροσεμίδη ή θειαζιδικά διουρητικά ενδείκνυνται σε ασθενείς με συμπτώματα ή / και σημεία συμφόρησης (28).

2.8 Θεραπεία σε ασθενείς με διατηρημένη ή ήπια μειωμένη συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας.

Ουσιαστικά δεν έχει πραγματοποιηθεί προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη αποκλειστικά σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένη συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας (HFmrEF). Μερικά δεδομένα μπορούν να συλλεχθούν από ανάλυση υποομάδων κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, καμία από τις οποίες δεν έχει επιτύχει στο κύριο καταληκτικό σημείο. Αν και δεν μπορούν να γίνουν ισχυρές συστάσεις σχετικά με συγκεκριμένες θεραπείες, θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II, β-αποκλειστές, ανταγωνιστές αλατοκορτικοειδών, αναστολείς υποδοχέα αγγειοτενσίνης-νεπριλυσίνης μπορούν

να ληφθούν υπόψη για ασθενείς με HFmrEF για τη μείωση του κινδύνου νοσηλείας και θανάτου (50). Ενώ οι αναλύσεις κλινικών μελετών ορόσημων καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) υποδηλώνουν ότι μπορεί να ωφελήσει ασθενείς KEAK >35%, μελέτες καρδιακού επανασυγχρονισμού για HFmrEF εγκαταλείφθηκαν λόγω προβλημάτων στρατολόγησης (51). Επίσης δεν υπάρχουν ουσιαστικές μελέτες χρήσης απινιδιστή για την πρωτογενή πρόληψη κοιλιακών αρρυθμιών για HFmrEF. Κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν πριν από περισσότερα από 20 χρόνια δεν έδειξαν κανένα όφελος από την εμφύτευση απινιδιστή για τη δευτερογενή πρόληψη των κοιλιακών αρρυθμιών για HFmrEF. Επομένως, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να συμβουλεύουν τη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) ή απινιδιστή σε ασθενείς με HFmrEF (52).

2.9 Πρόληψη αιφνίδιου καρδιακού θανάτου στην ισχαιμική καρδιομυοπάθεια-εμφυτεύσιμος καρδιομετατροπέας-απινιδιστής

Περίπου το 50% των θανάτων σε ασθενείς με προγενέστερο έμφραγμα μυοκαρδίου εμφανίζονται ξαφνικά και απροσδόκητα. Ο κίνδυνος αρρυθμίας και ολικής θνησιμότητας είναι υψηλότερος τον πρώτο μήνα μετά από το έμφραγμα και παραμένει υψηλός κατά τους πρώτους 6 μήνες. Μετά το πρώτο έτος φαίνεται να υπάρχει μια σχετικά ήρεμη περίοδος σχετικά χαμηλών ποσοστών ΑΚΘ, ακολουθούμενη από μια δεύτερη έξαρση 4 έως 10 χρόνια μετά. Ο ΑΚΘ αντιπροσωπεύει το 30 έως 50% των θανάτων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και η συχνότητα εμφάνισης του φαίνεται να αυξάνεται κατά τη διάρκεια περιόδων επιδείνωσης των συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας (53). Θεραπείες που βελτιώνουν ή καθυστερούν την εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν το ετήσιο ποσοστό αιφνίδιου θανάτου. Σε μια μετανάλυση περισσότερων από 40.000 ασθενών από 12 κλινικές μελέτες καρδιακής ανεπάρκειας, τα ποσοστά ΑΚΘ μειώθηκαν κατά 44% κατά την περίοδο των 20 ετών από 1995 έως το 2015. Οι αντιαρρυθμικοί παράγοντες αμιωδαρόνη, δισοπυραμίδη, ενκαϊνίδη και φλεκαϊνίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για την πρόληψη των αρρυθμιών λόγω της αύξησης της θνησιμότητας όπως έχει δειχθεί σε κλινικές μελέτες (53).

2.9.1 Εμφυτεύσιμος καρδιομετατροπέας-απινιδιστής (ICD)

Η πρόγνωση στην επιβίωση της ισχαιμικής καρδιομυοπάθειας μπορεί να βελτιωθεί με την εμφύτευση καρδιακού απινιδιστή με ή χωρίς λειτουργία επανασυγχρονισμού σε συγκεκριμένους ασθενείς. Η κύρια λειτουργία του είναι να προστατεύει τον ασθενή από το θάνατο από κοιλιακή ταχυαρρυθμία, παρέχοντας απινίδωση και / ή βηματοδότηση υπερκέρασης κατά της ταχυκαρδίας με βάση τον προγραμματισμό της συσκευής. Επίσης οι απινιδιστές προλαμβάνουν το θάνατο από βραδυκαρδία (55). Η πλειονότητα των ασθενών που λαμβάνουν εμφυτεύσιμο καρδιομετατροπέα απινιδωτή (ICD) αφορούν περιπτώσεις πρωτογενούς πρόληψης αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Λιγότερο συχνά, εμφυτεύονται στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης όπως σε ασθενείς με αποτραπέντα ΑΚΘ ή εμμένουσες κοιλιακές ταχυκαρδίες. Οι τρέχουσες ενδείξεις εμφύτευσης απινιδιστών για πρωτογενή πρόληψη αιφνίδιου καρδιακού θανάτου βασίζονται σε κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν πριν από 15-20 χρόνια.

2.9.2 Πρωτογενής πρόληψη αιφνίδιου καρδιακού θανάτου

Μελέτες-ορόσημο όπως η Multicenter Automatic Defibrillator Trial (MADIT I και MADIT II), η Multicenter UnSustained Tachycardia Trial (MUSTT), η Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE), και η Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) καθιέρωσαν τους ICD όσον αφορά την πρόληψη του ΑΚΘ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με ισχαιμική και μη-ισχαιμική καρδιομυοπάθεια (56-60). Η θνησιμότητα από όλες τις αιτίες στην MADIT II ήταν 14,2% στην ομάδα με ICD έναντι 19,8% στην ομάδα ελέγχου χωρίς ICD, με σχετική μείωση κινδύνου 31%. Στη SCD-HeFT η απόλυτη μείωση του κινδύνου θανάτου με θεραπεία ICD ήταν 7%, με σχετική μείωση κινδύνου κατά 23%. Και στις δύο κλινικές μελέτες, η θεραπεία με ICD μείωσε το ποσοστό ΑΚΘ σε λιγότερο από το μισό σε σύγκριση χωρίς ICD. Η πιο πρόσφατη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη DANISH που διερεύνησε το όφελος της πρωτογενούς προφυλακτικής εμφύτευσης ICD σε ασθενείς με μη-ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια έδειξε μια πολύ χαμηλότερη και όχι στατιστικά σημαντική επίδραση της εμφύτευσης ICD στη συνολική θνησιμότητα (61). Οι επιπλοκές σχετιζόμενες με τους απινιδιστές όπως λοιμώξεις, προβλήματα με τα καλώδια και απρόσφορες εκφορτίσεις, μπορεί να περιορίσουν τα

προσδοκώμενα από αυτούς οφέλη. Μια πρόσφατη μετανάλυση 18 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών ανέδειξε ένα συνολικό ποσοστό επιπλοκών 9,1% τους πρώτους 16 μήνες μετά την εμφύτευση ICD (62).

Η πλειονότητα των ασθενών που λαμβάνουν ICD πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια με σοβαρά επηρεασμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας. Πράγματι, ο συγκεκριμένος πληθυσμός είναι σε αυξημένο κίνδυνο για ΑΚΘ όμως η πλειονότητα των ασθενών που εμφανίζουν ΑΚΘ στον γενικό πληθυσμό δεν έχουν σοβαρά επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. Παρόλα αυτά, η διαστρωμάτωση κινδύνου με βάση τις τρέχουσες οδηγίες είναι κάθε άλλο παρά ιδανική. Σε αυτό το πλαίσιο, πολλοί ειδικοί υποστηρίζουν ότι η χρήση του ΚΕΑΚ ως μοναδικού μέσου για τη διαστρωμάτωση κινδύνου των εν λόγω ασθενών είναι ανεπαρκής και μπορεί να οδηγήσει σε άσκοπη ή υπερβολική χρήση των ICDs.

Πράγματι, σε μελέτες όπου η επιλογή των ασθενών βασίστηκε αποκλειστικά και μόνο στο ΚΕΑΚ η μείωση του απόλυτου κινδύνου θανάτου στα 3 έτη ήταν μικρή (9% και 5,6% στις μελέτες MADIT II και SCD-HeFT, αντίστοιχα) ενώ το (Number Needed to Treat -NNT) σχετικά μεγάλο (11 και 18 στις μελέτες MADIT II SCD-HeFT, αντίστοιχα) (63). Λιγότεροι από ένας στους πέντε λήπτες ICD στη MADIT II και στη SCDHeFT έλαβαν πρόσφορες θεραπείες ICD για μέσες περιόδους παρακολούθησης 20 και 60 μηνών, αντίστοιχα. Επειδή οι πρόσφορες θεραπείες ICD υπερεκτιμούν το όφελος θνησιμότητας από απινιδιστή κατά τουλάχιστον το διπλάσιο, λιγότεροι από 1 στους 10 ασθενείς που θα λαμβάνουν προφυλακτικά ICD για ΚΕΑΚ 35% ή λιγότερο μετά το ΕΜ είναι πιθανό να έχουν όφελος επιβίωσης στο εγγύς μέλλον. Υπάρχουν επίσης πρόσφατες αναφορές που υποστηρίζουν τον προστατευτικό ρόλο των ICDs σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με ήπια μειωμένο ή διατηρημένο ΚΕΑΚ και συγκεκριμένα χαρακτηριστικά (64, 65).

Από την άλλη μεριά, σε μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν και επιπλέον εργαλεία για τη διαστρωμάτωση κινδύνου όπως η προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση (ΠΚΔ), η μείωση της θνητότητας ήταν ακόμη μεγαλύτερη. Ειδικότερα, στους ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο και μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία των μελετών MADIT I και MUSTT στους οποίους ήταν θετική η ΠΚΔ, παρατηρήθηκε συνολικά η μέγιστη μείωση του απόλυτου κινδύνου θανάτου στα 3 έτη και το μικρότερο NNT (ARR 24.6% και 19%, NNT 4 και 5, αντίστοιχα) (63).

Όμως, σε μια πρόσφατη συστηματική ανάλυση για την αξία της ΠΚΔ στους ασθενείς με προηγηθέν ΕΜ και ΚΕΑΚ $\leq 40\%$, χωρίς όμως μη-εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, η ευαισθησία της ΠΚΔ για την πρόγνωση αρρυθμιολογικών συμβάντων ήταν 58.1% και ειδικότητά της 69.5% (66).

Επιπρόσθετα, θα πρέπει να συνυπολογίζεται και η επίδραση των συνυπαρχουσών συννοσηροτήτων. Είναι ενδιαφέρον το ότι έχει προταθεί ένα μοντέλο διαστρωμάτωσης δύο επιπέδων που περιλαμβάνει πρώτα την εκτίμηση της πιθανότητας επιβίωσης και μετά την εκτίμηση της επιρρέπειας για κακοήθεις αρρυθμίες (67). Πράγματι, η προχωρημένη ηλικία και συννοσηρότητες όπως η νεφρική ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, εξασθενούν το αποδιδόμενο όφελος των ICDs. Επομένως, τα κριτήρια εμφύτευσης ICD στην εποχή των σύγχρονων φαρμακευτικών θεραπειών πρέπει να είναι αυστηρότερα. Πρέπει ακόμη να αναφερθεί ότι οι σύγχρονες φαρμακευτικές θεραπείες καθώς και άλλοι παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν στην αύξηση του ΚΕΑΚ μετά την εμφύτευση ICD. Πράγματι, οι Zhang et al. έδειξαν ότι τουλάχιστον 20% των ασθενών που λαμβάνουν ICD παρουσιάζουν βελτίωση του ΚΕΑΚ μεγαλύτερη του 35% μετά την εμφύτευση και επομένως παύουν να πληρούν τα κριτήρια τοποθέτησης ICD (68).

Επίσης σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση εξετάστηκε εάν οι ICDs με τις πρόσφορες και απρόσφορες ενεργοποιήσεις τους (αντιταχυκαρδιακή βηματοδότηση [ATP] ή εκφόρτιση) μπορεί να έχουν αρνητικές συνέπειες στην συνολική θνησιμότητα σε ασθενείς HF_rEF. Μετά την ανάλυση 17 μελετών τα δεδομένα έδειξαν ότι σε ασθενείς με HF_rEF, η πρόσφορη παρέμβαση-ενεργοποίηση με αναλογία κινδύνου (HR: 2,00; 95% CI: 1,52-2,63; $p < 0,01$) και η απρόσφορη ενεργοποίηση του απινιδιστή (HR: 1,30; 95% CI, 1,07-1,58; $p < 0,01$) συσχετίστηκαν σημαντικά με αυξημένη θνησιμότητα από κάθε αιτία. Συμπερασματικά, οι εκφορτίσεις του απινιδιστή σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση (55). Τέλος, σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση το ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με αρνητικές μείζονες κλινικές εκβάσεις σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που έχουν ICD. Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή έχουν υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες, περισσότερες πρόσφορες και απρόσφορες ενεργοποιήσεις ICD σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής (54).

Πρέπει λοιπόν να γίνει αντιληπτό ότι η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια δυναμική ασθένεια και ως εκ τούτου η περιοδική αξιολόγηση του αρρυθμολογικού κινδύνου συμπεριλαμβανομένων των προαναφερθέντων παραμέτρων πέραν του ΚΕΑΚ θεωρείται επιβεβλημένη. Σε συμφωνία με τα παραπάνω, οι Kini et al. έδειξαν ότι περίπου 25% των ασθενών που λαμβάνουν ICD για πρωτογενή πρόληψη μπορεί να μην πληρούν τις ενδείξεις τοποθέτησης με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες τη στιγμή της αλλαγής γεννήτριας (69). Επομένως, είναι λογικό να υποθέσουμε ότι μια πολυπαραγοντική εξατομικευμένη εκτίμηση του κινδύνου είναι η πιο κατάλληλη τακτική σε αυτές τις περιπτώσεις.

2.9.3 Δευτερογενής πρόληψη αιφνίδιου καρδιακού θανάτου

Οι ασθενείς με ιστορικό αποτραπέντος αιφνίδιου καρδιακού θανάτου ή εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας θεωρούνται ότι είναι σε ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο για υποτροπιάζοντα αρρυθμολογικά συμβάντα, ξεπερνώντας τα επίπεδα του 40% τα πέντε πρώτα χρόνια μετά το αρχικό συμβάν (70). Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν με έμφαση την εμφύτευση ICD επί απουσίας αναστρέψιμων αιτιών (ηλεκτρολυτικές και μεταβολικές διαταραχές, οξύ EM, προαρρυθμική δράση φαρμάκων, παρουσία κοιλιακής προδιέγερσης). Αυτή η σύσταση βασίζεται στα αποτελέσματα τριών τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, και συγκεκριμένα των Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), και Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH) (71, 72, 73).

2.9.4 Συμπεράσματα

Αν και οι ICD βελτιώνουν τη συνολική επιβίωση, δεν μεταβάλουν την πυροδότηση και το υπόστρωμα που είναι υπεύθυνο για εμμένουσες κοιλιακές αρρυθμίες και επομένως δεν τις αποτρέπουν. Επιπλέον, οι εκφορτίσεις, τόσο οι πρόσφορες όσο και οι απρόσφορες, σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα και μειωμένη ποιότητα ζωής. Πολλές πτυχές της πρωτογενούς πρόληψης χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Στις καρδιομυοπάθειες με επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας η χρήση του ΚΕΑΚ ως μοναδικού μέσου για τη διαστρωμάτωση του αρρυθμολογικού κινδύνου έχει πτωχή προγνωστική αξία. Επίσης, η πλειονότητα των αιφνίδιων

θανάτων εμφανίζεται σε ασθενείς με περισσότερο διατηρημένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Νέα σχήματα διαστρωμάτωσης κινδύνου πέραν του ΚΕΑΚ που περιλαμβάνουν μη-επεμβατικούς και επεμβατικούς αρρυθμικούς δείκτες θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά, δεδομένης της επίσημης εισαγωγής της κατηγορίας “καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο ΚΕΑΚ (40–49%)” στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.

3. ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗΣ

3.1 Ορισμός και επιδημιολογία

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ορίζει ως «αιφνίδιο καρδιακό θάνατο» έναν απροσδόκητο μη αναμενόμενο θάνατο, είτε εντός 1 ώρας από την έναρξη των συμπτωμάτων είτε εντός 24 ωρών από τη στιγμή που ο ασθενής παρατηρήθηκε ζωντανός και χωρίς συμπτώματα (74). Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας ως «αιφνίδιος θάνατος» ορίζεται το μη αναμενόμενο, μη τραυματικό, θανατηφόρο γεγονός που εκδηλώνεται εντός μίας ώρας από την εμφάνιση των συμπτωμάτων σε ένα κατά τα φαινόμενα υγιές άτομο (75). Ο όρος αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (ΑΚΘ) χρησιμοποιείται όταν μια συγγενής ή επίκτητη, δυνητικά θανατηφόρα καρδιακή κατάσταση ήταν γνωστό ότι υπήρχε κατά τη διάρκεια της ζωής, ή η αυτοψία έχει αναγνωρίσει μια καρδιακή ή αγγειακή ανωμαλία ως την πιθανή αιτία του συμβάντος, ή όταν δεν έχουν εντοπιστεί προφανείς εξω-καρδιακές αιτίες μετά τη νεκροτομική εξέταση και ως εκ τούτου ένα αρρυθμικό συμβάν είναι η πιθανή αιτία θανάτου (76, 77). Αυτός ο ορισμός ενσωματώνει τα βασικά στοιχεία του φυσικού, γρήγορου, και το πιο σημαντικό, απροσδόκητου θανάτου από καρδιακή αιτία ή μηχανισμό.

Ο αιφνίδιος θάνατος χωρίζεται σε δύο τύπους, σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο και μη καρδιακό. Τα αίτια του ΑΚΘ μπορούν να χωριστούν σε αρρυθμιολογικά και μη. Αίτια αιφνίδιου μη καρδιακού θανάτου είναι οι παθήσεις του αναπνευστικού (40%), όπως ασφυξία-εισρόφηση, πνευμονία και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, σήψη και λοιπές λοιμώξεις (20%), αγγειακές εγκεφαλικές παθήσεις (18%), παθήσεις του νευρικού συστήματος (8%), αορτικός διαχωρισμός, αιμορραγία, λήψη ναρκωτικών και άλλα (78). Αίτια αιφνίδιου μη αρρυθμιολογικού θανάτου είναι η καρδιογενής καταπληξία, καρδιακός επιπωματισμός, οξεία ανεπάρκεια καρδιακής αντλίας, μαζική πνευμονική εμβολή, οξεία θρόμβωση μεταλλικής ή βιολογικής βαλβίδας και άλλα. Στα κύρια υποκείμενα αίτια αιφνίδιου αρρυθμιολογικού καρδιακού θανάτου είναι η στεφανιαία νόσος (αποτελεί προεξάρχοντα παράγοντα κινδύνου καθώς το 80% των θυμάτων πάσχουν από αυτήν), οι μυοκαρδιοπάθειες, βαλβιδοπάθειες, συγγενείς καρδιοπάθειες, φλεγμονώδεις – διηθητικές νόσοι και τέλος

οι διαυλοπάθειες. Η αναγνώριση του ασθενούς που κινδυνεύει από αιφνίδιο θάνατο και η ταυτοποίηση των παραγόντων που προκαλούν τη θανατηφόρα αρρυθμία εξακολουθούν να αντιπροσωπεύουν μια σημαντική πρόκληση (79). Σύγχρονες, μεγάλες προοπτικές μελέτες που βασίζονται σε δεδομένα του 21ου αιώνα εκτιμούν την ετήσια επίπτωση του ΑΚΘ σε 42-95 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού. Η μεγαλύτερη μέχρι σήμερα μελέτη στη Βόρεια Αμερική με πληθυσμό άνω των 21 εκατομμυρίων, κατέδειξε ετήσιο ποσοστό ΑΚΘ 95 / 100.000 πληθυσμού. Ο ΑΚΘ αντιπροσωπεύει έως και το 15% της συνολικής θνησιμότητας στις βιομηχανικές χώρες, και οφείλεται για την απώλεια ζωής περισσότερων από 200.000 έως 400.000 ανθρώπων ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες, ενώ στην Ευρώπη περίπου 1/1.000 κατοίκους ανά έτος (80). Η μέση ηλικία του ΑΚΘ στις σύγχρονες μελέτες είναι 63-69 ετών ενώ η πλειοψηφία (57- 75%) των θυμάτων ΑΚΘ είναι άνδρες. Επίσης η πλειοψηφία (67-85%) των περιστατικών συμβαίνουν στο σπίτι με υψηλότερη συχνότητα κατά τις πρωινές ώρες. Πάντως επιδημιολογικά παρατηρείται σταδιακή μείωση της συχνότητας εμφάνισης ΑΚΘ τις τελευταίες δεκαετίες αφού μειώθηκε κατά περίπου 50% κατά το δεύτερο μισό του προηγούμενου αιώνα. Πιστεύεται ότι ο λόγος πίσω από αυτή τη μείωση είναι η βελτίωση στην πρόληψη και τη διαχείριση της στεφανιαίας νόσου (75). Η ετήσια επίπτωση του ΑΚΘ σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ) $\geq 40\%$ είναι 0,6–1% και σημειωτέον στις τρέχουσες οδηγίες δεν υπάρχουν συστάσεις για χρήση εμφυτεύσιμου καρδιομετατροπέα-απινιδωτή σε αυτόν τον πληθυσμό (81).

3.2 Μηχανισμοί κοιλιακών αρρυθμιών

Οι καρδιακές αρρυθμίες οφείλονται σε ανωμαλίες της παραγωγής ή της αγωγής του ερεθίσματος ή και των δύο. Η συμπεριφορά μιας ταχυκαρδίας στη βηματοδότηση (έναρξη, τερματισμός, παράσυρση) χρησιμοποιείται ηλεκτροφυσιολογικά για να τεθεί η διάγνωση της επανεισόδου. Διάφορες μοριακές μεταβολές των μυοκαρδιακών κυττάρων προδιαθέτουν σε διαταραχές του ρυθμού. Οι κοιλιακές αρρυθμίες μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με τον υποκείμενο ηλεκτροφυσιολογικό μηχανισμό σε παθολογικό αυτοματισμό, στην επανεισοδο ή στην πυροδοτούμενη δραστηριότητα (82).

3.2.1 Διαταραχές της γένεσης του ερεθίσματος

3.2.1.1 Παθολογικός Αυτοματισμός

Η αυτόματη διαστολική εκπόλωση του δυναμικού ενεργείας (Φάση 4) βασίζεται στην ιδιότητα του αυτοματισμού που είναι χαρακτηριστικό των κυττάρων του φλεβόκομβου και του κολποκοιλιακού κόμβου, του συστήματος His-Purkinje, του στεφανιαίου κόλπου και των πνευμονικών φλεβών. Η εκπόλωση της Φάσης 4 προκύπτει από τη συντονισμένη δράση ενός αριθμού ιοντικών ρευμάτων, συμπεριλαμβανομένων των ρευμάτων K^+ (I_{K1}), των ρευμάτων Ca^{2+} , την ηλεκτρογεννητική ATPάση Na^+-K^+ , του ανταλλακτικού Na^+-Ca^{2+} και του επονομαζόμενου φαιδρού ή If ρεύματος νατρίου. Κατά τον παθολογικό κοιλιακό αυτοματισμό, τα μυοκαρδιακά κύτταρα παράγουν μία αυτόματη, επαναλαμβανόμενη εκπόλωση με ρυθμό υψηλότερο από αυτόν του φλεβόκομβου ενώ παθοφυσιολογικά έχουμε μείωση του δυναμικού ηρεμίας από -90 mV που είναι τα φυσιολογικά σε τιμές μεταξύ -70 και -30 mV. Αυτή η εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης που δημιουργείται από διαταραχή στην ισορροπία μεταξύ υπερπολωτικών και εκπολωτικών διαστολικών ρευμάτων είναι το αποτέλεσμα μειωμένης λειτουργικότητας ή αριθμού των διαύλων I_{K1} , που σχετίζονται με το εσώτροπο επαναπολωτικό ρεύμα καλίου, αυξημένο εξωκυττάριο κάλιο, ή με αυξημένη διαπερατότητα της μεμβράνης σε ιόντα νατρίου (82).

Ο ρυθμός εκπόλωσης της φάσης 4 και επομένως οι ρυθμοί πυροδότησης των βηματοδοτικών κυττάρων ρυθμίζονται δυναμικά. Σημαντικός στην ρύθμιση είναι ο τόνος του αυτόνομου νευρικού συστήματος, έτσι ο αυξημένος αδρενεργικός τόνος αποτελεί σημαντικό μηχανισμό αρρυθμίας. Η υποκαλιαμία και η ισχαιμία μπορεί να μειώσουν τη δραστηριότητα της Na^+-K^+ ATPάσης, μειώνοντας έτσι το υπόβαθρο του επαναπολωτικού ρεύματος και ενισχύοντας την διαστολική εκπόλωση φάσης 4 και την γένεση αρρυθμίας (83).

Ο μη φυσιολογικός αυτοματισμός μπορεί να είναι υπόβαθρο στην κολπική ταχυκαρδία, στους επιταχυνόμενους ιδιοκοιλιακούς ρυθμούς και στην κοιλιακή ταχυκαρδία, ιδιαίτερα αυτή που σχετίζεται με την οξεία ισχαιμία και την επαναιμάτωση και αυτή που εμφανίζεται σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Έχει επίσης προταθεί ότι τα ρεύματα βλάβης στα όρια του ισχαιμικού μυοκαρδίου μπορεί να

εκπολώσουν τον παρακείμενο μη ισχαιμικό ιστό, προδιαθέτοντας σε αυτοματική κοιλιακή ταχυκαρδία. Το υπόστρωμα για τις εν λόγω αρρυθμίες παύει να υφίσταται με την επούλωση του μυοκαρδίου. Οι κοιλιακές αρρυθμίες που οφείλονται σε παθολογικό αυτοματισμό έχουν μικρή σημασία για τη μακροχρόνια πρόγνωση του ασθενούς και δεν μπορούν να αναπαραχθούν κατά την ΠΚΔ (84).

3.2.1.2 Μετεκπολώσεις και πυροδοτούμενη δραστηριότητα

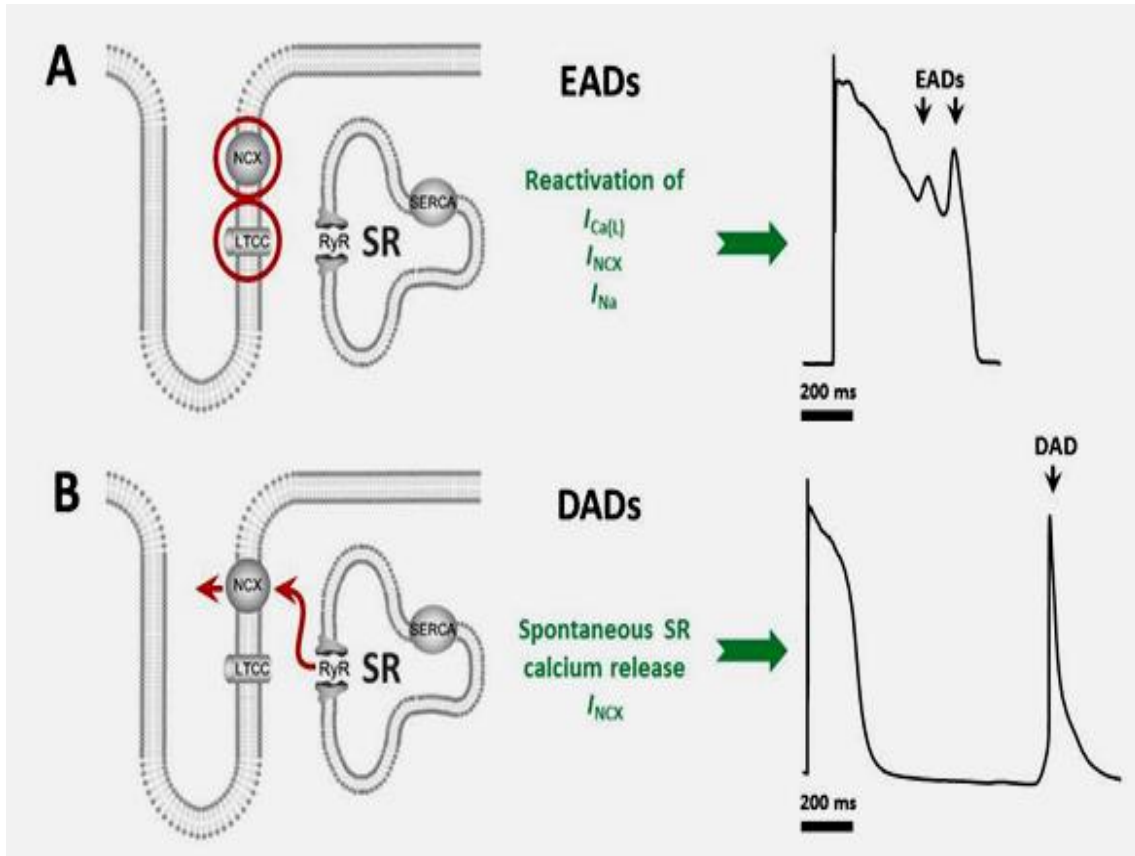
Οι μετεκπολώσεις είναι «ταλαντώσεις» του δυναμικού της μεμβράνης και μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας (πρώιμες μετεκπολώσεις – EADs) ή κατά τη διάρκεια της διαστολής (καθυστερημένες μετεκπολώσεις –DADs). Δύνανται να προκαλέσουν ένα νέο δυναμικό ενέργειας και την εμφάνιση έκτακτων κοιλιακών συστολών οι οποίες στην συνέχεια μπορούν να πυροδοτήσουν κοιλιακή ταχυκαρδία (**Εικόνα 3**). Οι αρρυθμίες που προκαλούνται από μετεκπολώσεις ονομάζονται «πυροδοτούμενη δραστηριότητα» επειδή, σε αντίθεση με τον παθολογικό αυτοματισμό, συχνά σχετίζονται με μια προηγούμενη διέγερση που θέτει τις προϋποθέσεις για την εμφάνισή τους (85).

Οι πρώιμες μετεκπολώσεις (ΠΜ) ορίζονται ως επιβράδυνση ή η αντιστροφή της κανονικής επαναπόλωσης κατά τη φάση 2 ή φάσης 3 του δυναμικού ενέργειας. Οι ΠΜ συμβαίνουν σε συνθήκες μειωμένης εφεδρείας επαναπόλωσης, η οποία μπορεί να προκύψει από μείωση του, εξώτροπου ρεύματος, αύξηση του εσώτροπου ρεύματος ή και τα δύο, έτσι ώστε να ελαττώνεται το καθαρό εξώτροπο ρεύμα που απαιτείται για την επαναπόλωση του μυοκυττάρου. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, οποιοσδήποτε μηχανισμός αυξάνει αναγεννητικά το καθαρό εσώτροπο ρεύμα μπορεί δυνητικά να ξεπεράσει και να αντιστρέψει την επαναπόλωση. Το ρεύμα Ca^{2+} τύπου L ($I_{Ca,L}$) και το ρεύμα ανταλλαγής Na^+-Ca^{2+} (I_{NCX}) είναι τα κύρια ρεύματα που δυνητικά πληρούν αυτό το κριτήριο θετικής ανάδρασης. Η ελάττωση των επαναπολωτικών ιοντικών ρευμάτων καλίου (I_{Kr} , I_{Ks} , I_{K1}) που παρατείνουν τη φάση 2, παίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία ΠΜ όπως και η αύξηση στο όψιμο ρεύμα νατρίου (late I_{Na}) στη φάση 3. Εάν τα εξώτροπα ρεύματα κυριαρχούν, δεν πραγματοποιείτε ΠΜ αλλά ακολουθείται τελική επαναπόλωση πίσω στο δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης.

Ωστόσο, εάν κυριαρχεί το $I_{Ca,L}$ η επαναπόλωση μπορεί να ματαιωθεί εντελώς, προκαλώντας πυροδοτούμενο παλμό ή μια σειρά πυροδοτούμενων παλμών (86). Το δεύτερο μεγάλο ρεύμα που διευκολύνει το σχηματισμό ΠΜ είναι το I_{NCX} . Ο καρδιακός ανταλλακτής $3Na^+/Ca^{2+}$ ανταλλάσσει 3 ιόντα Na^+ με 1 ιόν Ca^{2+} , παράγοντας ένα εσώτροπο ρεύμα όταν εξωθεί το Ca^{2+} από το κυτταρόπλασμα.

Σημειωτέον είναι ότι τα $I_{Ca,L}$ και I_{NCX} είναι εξαιρετικά διαδραστικά ρεύματα και είναι γενικά δύσκολο να κατανοήσουμε πιο υπερισχύει στην πρόκληση ΠΜ. Η σωστή άποψη είναι ότι αυτά τα δύο ρεύματα δρουν συνεργικά για να δημιουργήσουν ΠΜ, με τη σχετική συνεισφορά τους να ποικίλλει υπό συγκεκριμένες συνθήκες. Οι ΠΜ αναπτύσσονται κατά κύριο λόγο στα μέσο-καρδιακά Μ κύτταρα και στις ίνες Purkinje, όταν σε αυτά επιδρούν φάρμακα που παρατείνουν το δυναμικά ενέργειας, παρά στα επικαρδιακά και ενδοκαρδιακά κύτταρα (**Εικόνα 2 -Α**).

Οι ΠΜ τυπικά εμφανίζονται επί εδάφους ηλεκτρολυτικών διαταραχών, υποξίας, οξέωσης, και βλάβης (injury) του μυοκαρδιακού ιστού, ενώ η κοιλιακή υπερτροφία και καρδιακή ανεπάρκεια ευοδώνουν επίσης την εμφάνιση τους. Αποτελούν τον μηχανισμό πρόκλησης κοιλιακής ταχυκαρδίας των φαρμάκων, που αναστέλλουν το εξώτροπο ρεύμα καλίου ή ευοδώνουν το εσώτροπο ρεύμα νατρίου δηλαδή αυτών που παρατείνουν την επαναπόλωση, το QT διάστημα (αντιαρρυθμικά κατηγορίας III). Κλασσικά, οι ΠΜ εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της βραδυκαρδίας, και ενισχύονται επίσης από την αδρενεργική διέγερση. Η υποκαλιαιμία, η υπομαγνησαιμία και διάφορα άλλα φάρμακα μπορούν να προδιαθέσουν στη δημιουργία τους, πάντοτε στο πλαίσιο της παράτασης του δυναμικού ενεργείας (87).



Εικόνα 2: Μηχανισμοί που διέπουν τις πρώιμες και όψιμες μετεκπολώσεις.

A) Οι πρώιμες μετεκπολώσεις (EADs) συμβαίνουν στη μη φυσιολογική εκπόλωση κατά τη φάση 2 λόγω επανενεργοποίησης διαύλων ασβεστίου ($I_{Ca,L}$) ή λόγω επανενεργοποίησης του ανταλλακτική Na-Ca (I_{NCX}) ή και των διαύλων νατρίου στη φάση 3 του δυναμικού ενεργείας.

B) Οι όψιμες μετεκπολώσεις (DADs) ξεκινούν κατά τη φάση 4 του δυναμικού ενεργείας. Οφείλονται σε αυξημένες συγκεντρώσεις ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα, η υπερφόρτωση του σαρκοπλασματικού δικτύου (SR) μπορεί να προκαλέσει αυθόρμητη απελευθέρωση Ca^{2+} μετά την επαναπόλωση, προκαλώντας την έξοδο του απελευθερωμένου Ca^{2+} από το κύτταρο μέσω του ανταλλακτική $3Na^+/Ca^{2+}$ (κυρίως I_{NCX}).

(πηγή:<https://www.researchgate.net/Mechanisms-underlying-the-development-of-cardiac-arrhythmias-A-An-early.png>)

Οι όψιμες μετεκπολώσεις (OM) εμφανίζονται κατά τη φάση 4 του δυναμικού ενέργειας, αφού έχει επέλθει πλήρης επαναπόλωση του μυοκαρδιακού κυττάρου. Η υπερφόρτωση του σαρκοπλασματικού δικτύου μπορεί να προκαλέσει αυθόρμητη απελευθέρωση Ca^{2+} μετά την επαναπόλωση, προκαλώντας την έξοδο του απελευθερωμένου Ca^{2+} από το κύτταρο μέσω του ανταλλακτική I_{NCX} . Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ένα καθαρό ρεύμα εκπόλωσης (**Εικόνα 2 -B**). Οι OM διευκολύνονται

από ταχυκαρδία και αδρενεργική διέγερση. Σχετίζονται με αυξημένη συγκέντρωση ενδοκυττάριου ασβεστίου, όπως συμβαίνει για παράδειγμα επί παρουσίας τοξικών επιπέδων καρδιακών γλυκοσιδών (π.χ. δακτυλίτιδας) στο αίμα ή κατεχολαμιναιμίας. Εμφανίζονται, επίσης, σε υπερτραφείσες ή ανεπαρκούσες καρδίες καθώς και στις ίνες Purkinje που επιβίωσαν από ΕΜ. Η κλασσική εμφάνιση του είναι στην αμφίδρομη κοιλιακή ταχυκαρδία και στην κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία. Οψιμες μετεκπολώσεις παρατηρούνται επίσης στο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ο ισχαιμικός ιστός είναι μερικώς εκπολωμένος λόγω της υψηλής συγκέντρωσης κατιόντων. Κοιλιακές ταχυκαρδίες οφειλόμενες σε πυροδοτούμενη δραστηριότητα μπορούν να αναπαραχθούν κατά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και ως εκ τούτου θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από κοιλιακή ταχυκαρδία λόγω επανείσοδου (88).

3.2.2 Παθολογική αγωγή του ερεθίσματος: επανείσοδος

Ο πιο κοινός μηχανισμός αρρυθμίας είναι η επανείσοδος. Κατά την επανείσοδο το ηλεκτρικό ερέθισμα διατηρείται μετά την εκπόλωση των κόλπων ή των κοιλίων, καθώς οι συνυπάρχουσες διαταραχές αγωγής καθυστερούν την εκπόλωση μιας μυοκαρδιακής περιοχής, με αποτέλεσμα αυτή να εκπολώνει εκ νέου τους κόλπους ή τις κοιλίες μετά το τέλος της ανερέθιστης περιόδου τους. Αυτή η διατήρηση του ηλεκτρικού ερεθίσματος αποτελεί το βασικό ηλεκτροφυσιολογικό γνώρισμα της επανείσοδου (**Εικόνα 3**). Το φαινόμενο αυτό απαιτεί την παρουσία των παρακάτω συνθηκών:

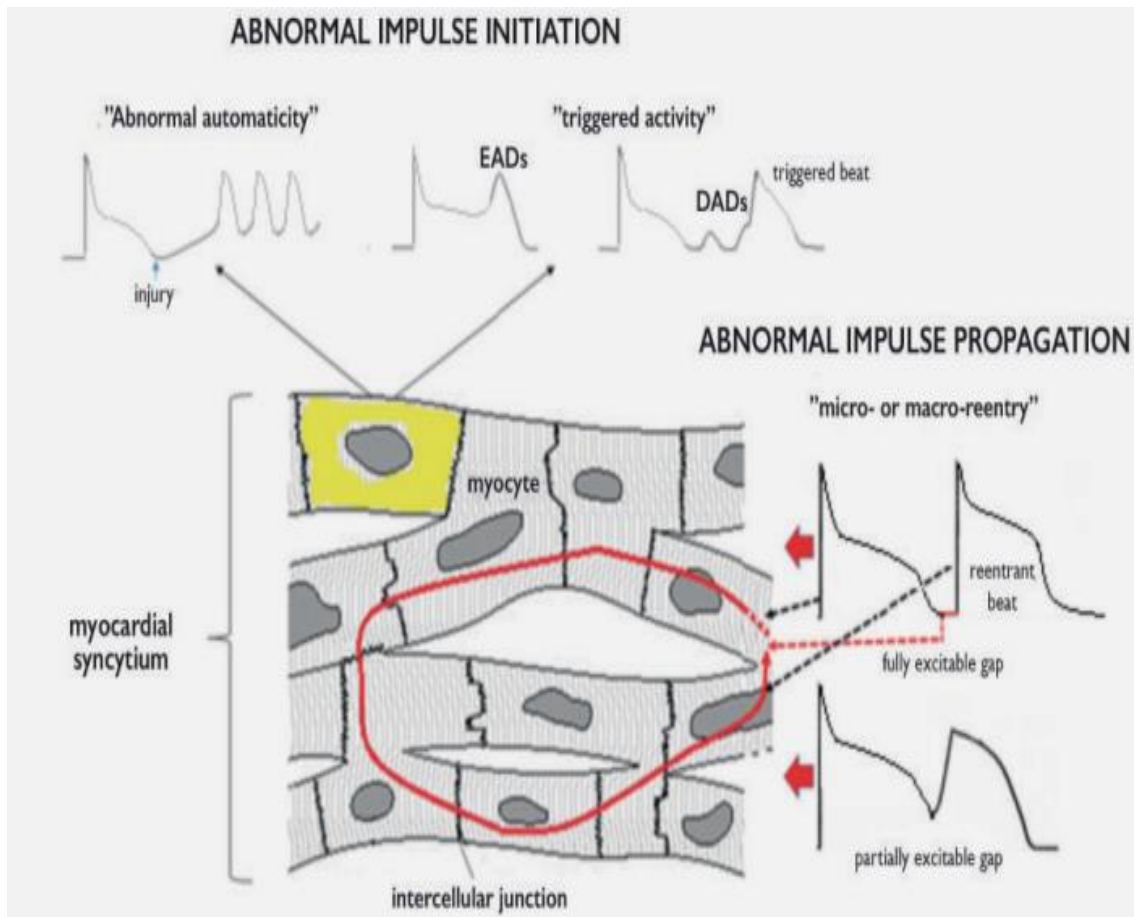
- Μια περιοχή ανερέθιστου ιστού (εμπόδιο) που χωρίζει τη διάδοση του ερεθίσματος σε δύο μέτωπα. Το εμπόδιο μπορεί να είναι μια «ανατομική» δομή (στόμια βαλβίδων, διπλός κολποκοιλιακός κόμβος, ουλώδης ιστός κ.λπ.) ή ακόμη και «λειτουργικό».
- Συνθήκες που αποτρέπουν την αμοιβαία εξουδετέρωση των δύο μετώπων από σύγκρουση κεφαλής-κεφαλής ή κεφαλής-ουράς.

Οι δομικές και ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της καρδιάς μπορούν να συμβάλουν στην δημιουργία ανερέθιστου εμποδίου και αποκλεισμού προς μία κατεύθυνση. Κάθε παράγοντας που μεταβάλλει και δημιουργεί ετερογένεια στην ταχύτητα αγωγής ή την ανερέθιστη περίοδο σε τμήμα ενός ανατομικού ή λειτουργικού

υποστρώματος θέτει τις προϋποθέσεις λειτουργίας κυκλώματος επανεισόδου. Η πολύπλοκη γεωμετρία των μυϊκών δεσμίδων στην καρδιά και η χωρική ετερογένεια της κυτταρικής σύζευξης ή άλλες ιδιότητες της ενεργής μεμβράνης (π.χ. ιοντικά ρεύματα) φαίνεται να είναι κρίσιμης σημασίας. Συνοψίζοντας, βασικές προϋποθέσεις επανεισόδου είναι να υπάρχουν δύο οι περισσότερες οδοί αγωγής, διαφορετικές ταχύτητες αγωγής, διαφορετικές ανερέθιστες περίοδοι (85). Η ταχυκαρδία που προκαλείται από επανείσοδο συνήθως αρχίζει με μία έκτακτη συστολή που θα βρει τη μία οδό σε ανερέθιστη περίοδο, θα κατέλθει εκ της οδού που έχει βραδύτερη ταχύτητα αγωγής και θα ανέλθει εκ της ταχείας οδού, η οποία πλέον δεν βρίσκεται σε ανερέθιστη περίοδο, ώστε να ολοκληρωθεί το κύκλωμα.

Μία ιδιαίτερη κατηγορία λειτουργικών κυκλωμάτων αποτελούν τα περιστρεφόμενα σπειροειδή κύματα, στα οποία η επανείσοδος γίνεται σε 2 διαστάσεις. Αυτή η θεωρία εξηγεί το ηλεκτροκαρδιογραφικό μοτίβο της μονόμορφης (ΜΚΤ), και της πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας (ΠΚΤ) καθώς και της κοιλιακής μαρμαρυγής (ΚΜ). Στη ΜΚΤ το σπειροειδές κύκλωμα είναι σταθεροποιημένο, ενώ στην ΠΚΤ και στην ΚΜ το κύκλωμα πλανάται εντός του μυοκαρδίου (87).

Η επανείσοδος ως μηχανισμός ΚΤ μπορεί να υπάρξει απουσία ηλεκτρικού κυκλώματος, όπως αυτό μπορεί να συμβεί στην ανάκλαση και στην επανείσοδο στη φάση 2 του δυναμικού ενέργειας. Η ΚΤ από επανείσοδο αποτελεί το συχνότερο μηχανισμό ΑΚΘ στους μετεμφραγματικούς ασθενείς μετά την οξεία φάση του ΕΜ. Οι ΚΤ από επανείσοδο μπορούν να αναπαραχθούν στο ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο κατά την ΠΚΔ, η οποία έχει χρησιμοποιηθεί στη διαστρωμάτωση μετεμφραγματικών ασθενών ως προς την εκτίμηση κινδύνου ΑΚΘ (89).



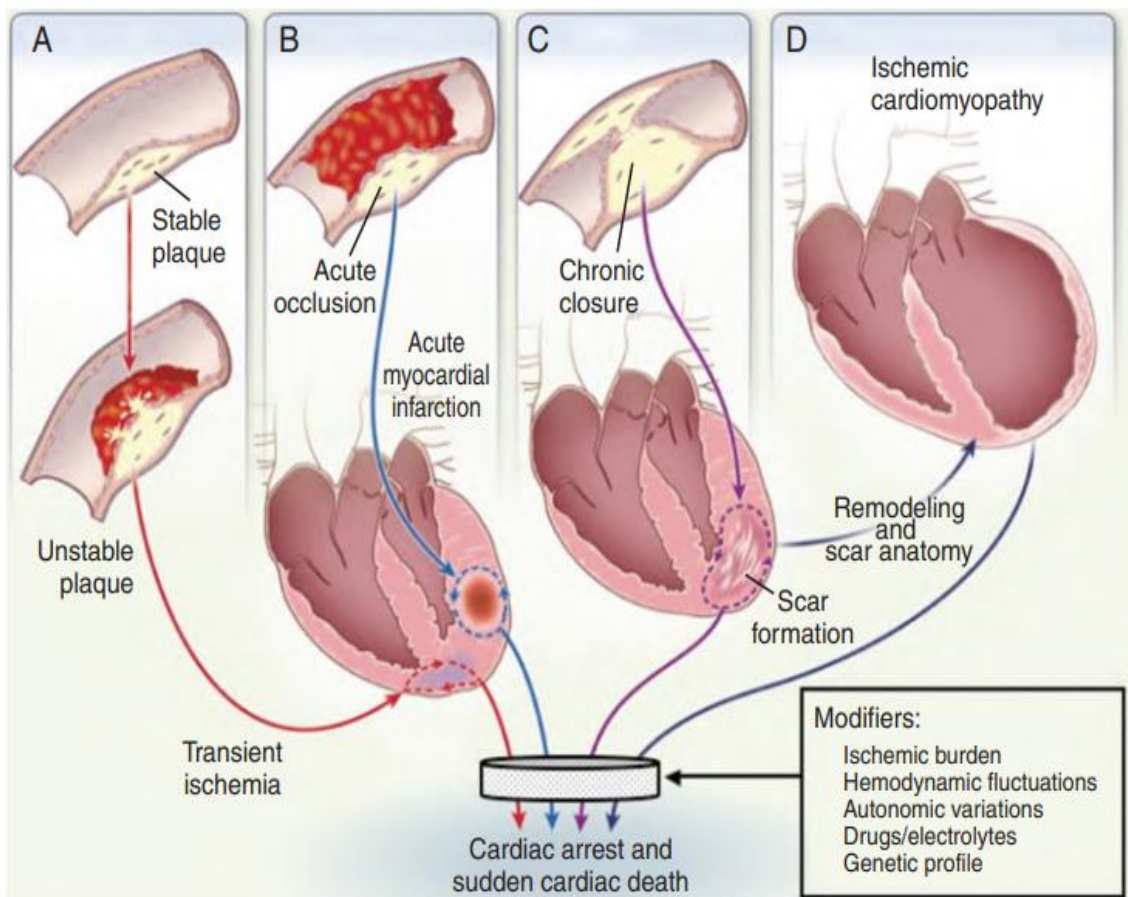
Εικόνα 3: Μηχανισμοί αρρυθμογένεσης. Παθολογική γένεση του ερεθίσματος: ο καρδιακός παλμός μπορεί θεωρητικά να ξεκινήσει από ένα μυοκαρδιακό κύτταρο (με κίτρινο). Αυτό ισχύει για τον παθολογικό αυτοματισμό (abnormal automaticity) και την πυροδοτούμενη δραστηριότητα (triggered activity). Ενώ ο παθολογικός αυτοματισμός περιλαμβάνει προοδευτική εκπόλωση της μεμβράνης κατά τη διάρκεια της διαστολής, η πυροδοτούμενη δραστηριότητα προκαλείται από ταλαντώσεις του δυναμικού της μεμβράνης που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας (πρώιμες μετεκπολώσεις-EADs) ή το διαστολικό διάστημα (όψιμες μετεκπολώσεις -DADs).

Παθολογική αγωγή του ερεθίσματος: επανείσοδος (reentry) προκαλείται από την αγωγή του ερεθίσματος κατά μήκος ενός κυκλώματος (κόκκινη γραμμή), που σχηματίζεται από πολλαπλά συνδεδεμένα μυοκύτταρα. Η κεφαλή και η ουρά του κυκλώματος μπορεί να χωρίζονται από ένα πλήρως διεγέρσιμο κενό ή ένα μερικώς διεγέρσιμο κενό (excitable gap). (πηγή: 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia: supplementary data. European Heart Journal).

3.3 Μηχανισμοί αρρυθμιών στον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο

Ο θάνατος των μυοκαρδιακών κυττάρων οδηγεί σε σχηματισμό ουλών, μεταβολές στη γεωμετρία καθώς και ηλεκτρική και ανατομική αναδιαμόρφωση. Οι καταστάσεις που οδηγούν σε ΚΤ/ΚΜ μπορεί να εμφανιστούν παροδικά ή μπορεί να αναπτυχθούν κατά τη διάρκεια της επούλωσης μετά από βλάβη στο κοιλιακό μυοκάρδιο και στη συνέχεια να παραμείνουν. Παράγοντες που είναι γνωστό ότι προκαλούν ή ευοδώνουν τη ΚΤ/ΚΜ περιλαμβάνουν αλλαγές στη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ισχαιμία του μυοκαρδίου, μεταβολικές διαταραχές, ανωμαλίες ηλεκτρολυτών, οξεία υπερφόρτωση σε όγκο και / ή πίεση των κοιλιών, ανωμαλίες των διαύλων ιόντων και προαρρυθμικές δράσεις καρδιακών και μη καρδιακών φαρμάκων. Οι ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές που προκαλούνται από αυτές τις συνθήκες ξεκινούν και διατηρούν ΚΤ/ΚΜ πιθανότατα μέσω ενός μηχανισμού επανεισόδου, αν και ο ανώμαλος αυτοματισμός, η πυροδοτούμενη δραστηριότητα ή οι συνδυασμοί αυτών των μηχανισμών μπορεί να είναι η αιτία (**Εικόνα 4**). Διάφορες μη επεμβατικές προσεγγίσεις έχουν αναπτυχθεί για την ανίχνευση της παρουσίας αρρυθμογόνων παραγόντων που ξεκινούν και διατηρούν ΚΤ ή ΚΜ σε ασθενείς με ισχαιμική και μη ισχαιμική καρδιακή νόσο (88, 90).

Οι ηλεκτρικοί μηχανισμοί καρδιακής ανακοπής χωρίζονται σε ταχυαρρυθμικά και βραδυαρρυθμικά-ασυστολικά συμβάντα ή, αντιστρόφως, σε απινιδώσιμους ή μη απινιδώσιμους ρυθμούς. Οι ταχυαρρυθμίες περιλαμβάνουν κοιλιακή μαρμαρυγή και άσφυγη εμμένουσα ΚΤ, στην οποία μπορεί να μην υπάρχει αισθητός παλμός (ΣΑΠ < 60 mmHg) και δεν διατηρείται επαρκής ροή αίματος. Τα βραδυαρρυθμικά-ασυστολικά επεισόδια περιλαμβάνουν σοβαρές βραδυαρρυθμίες, άσφυγη ηλεκτρική δραστηριότητα και ασυστολία δηλαδή αδυναμία δημιουργίας ενός μηχανικού συμβάντος λόγω πλήρους απουσίας ηλεκτρικής δραστηριότητας (88).



Εικόνα 4: Παθοφυσιολογία κοιλιακών ταχυαρρυθμιών στη στεφανιαία νόσο, ισχαιμική καρδιομυοπάθεια. Ο βραχυπρόθεσμος και μακροπρόθεσμος κίνδυνος για την ανάπτυξη ΚΤ/ΚΜ σχετίζεται με την παρουσία παροδικών ή εμμένουσων παραγόντων. Η ΚΤ που προκαλείται από παροδική ισχαιμία (Α) και την οξεία φάση (24 έως 48 ώρες) του ΕΜ (Β) δεν είναι προγνωστικές για υποτροπιάζοντα συμβάντα. Αντίθετα, η ΚΜ/ΚΤ που σχετίζεται με θεραπευμένο ΕΜ, με ή χωρίς οξεία παροδική ισχαιμία (C), σχετίζεται με κίνδυνο υποτροπής. Η ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια (D), ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από καρδιακή ανεπάρκεια, δημιουργεί ένα υπόστρωμα που σχετίζεται με κίνδυνο για εμφάνιση ΚΤ/ΚΜ με την πάροδο του χρόνου. Μια σειρά από τροποποιητικούς παράγοντες συμβάλλουν στην επίπτωση των αρρυθμιών και του ΑΚΘ (φορτίο ισχαιμίας, αιμοδυναμικές μεταβολές, γενετικό προφίλ, διαταραχές ΑΝΣ, φάρμακα και ηλεκτρολύτες). (πηγή: Cardiac Arrest and Sudden Cardiac Death, Robert J. Myerburg and Jeffrey J. Goldberger et al, eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2019:817 ISBN: 978-0-323-46299-0)

Σε ασθενείς που παρακολουθούνται συνεχώς σε μονάδα στεφανιαίας νόσου, σε ασθενείς με συσκευή καταγραφής 24ωρου περιπατητικού ηλεκτροκαρδιογραφήματος (Holter) ή σε ασθενείς με εμφυτεύσιμο καρδιακό μετατροπέα-απινιδιστή (ICD). Η κοιλιακή ταχυκαρδία ή η κοιλιακή μαρμαρυγή αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο μέρος των επεισοδίων ρυθμού ΑΚΘ (91, 92). Ωστόσο, βραδυαρρυθμία είναι υπεύθυνη για ορισμένες περιπτώσεις ΑΚΘ και τεκμηριώθηκε στο 10% των περιπτώσεων. Σε περίπου 80% των ασθενών με ΚΤ/ΚΜ, της εμμένουσας κοιλιακής αρρυθμίας προηγείται αύξηση των έκτακτων κοιλιακών συστολών και ανάπτυξη επαναλαμβανόμενων ριπών κοιλιακής αρρυθμίας, ιδιαίτερα μη εμμένουσας ΚΤ (91). Η εμμένουσα μονόμορφη ΚΤ μπορεί να επιταχυνθεί με ταχύ ρυθμό και στη συνέχεια να εκφυλιστεί σε ΚΜ. Βέβαια, ΚΜ μπορεί να αναπτυχθεί ως πρωταρχικό γεγονός σε περίπου στο ένα τρίτο των περιπτώσεων, ξεκινώντας συνήθως από ένα πρόωρο κοιλιακό σύμπλεγμα, το φαινόμενο R σε T. Η κοιλιακή μαρμαρυγή προκύπτει από πολλαπλές εντοπισμένες περιοχές μικροεπανεϊσόδου χωρίς καμία οργανωμένη ηλεκτρική δραστηριότητα (96). Ο πιο πιθανός μηχανισμός είναι τα περιστρεφόμενα σπειροειδή κύματα (87).

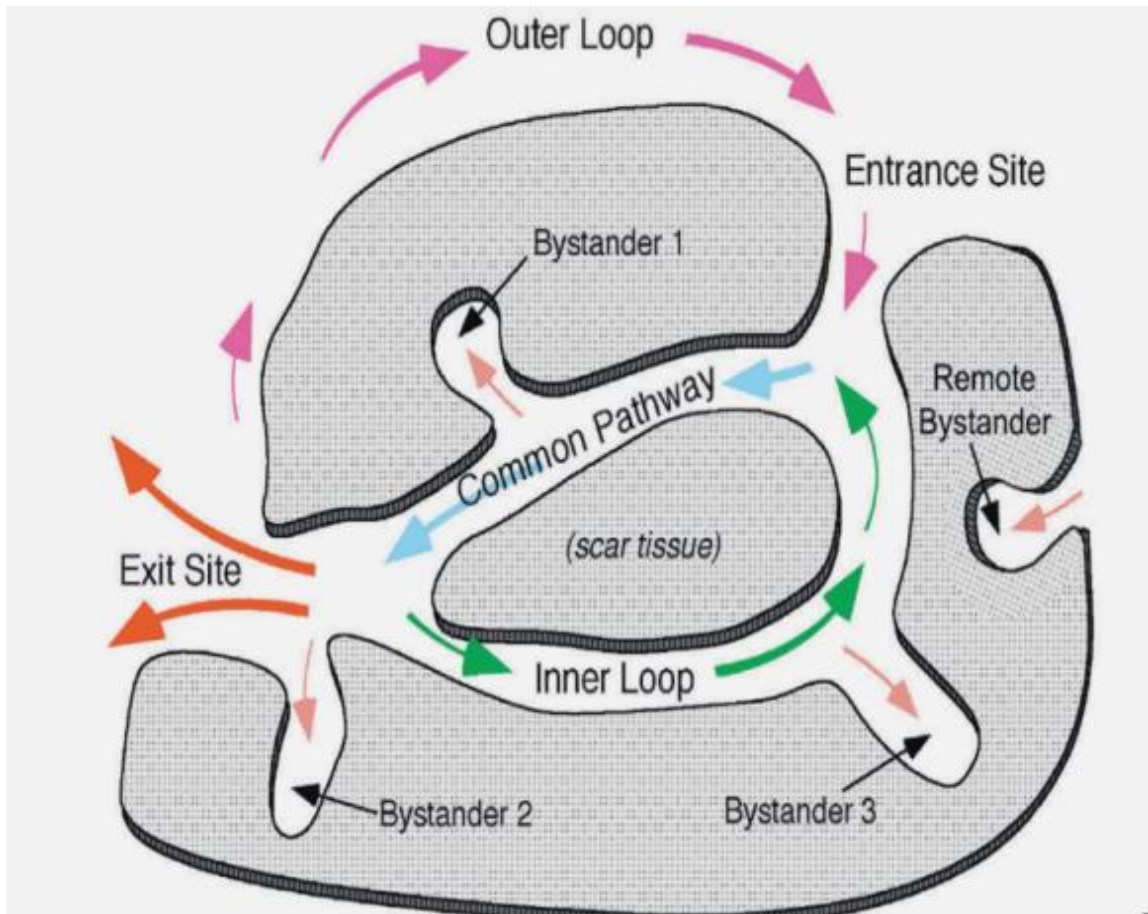
3.4 Μηχανισμοί κοιλιακών αρρυθμιών που σχετίζονται με επουλωμένο έμφραγματος μυοκαρδίου

Στους μετεμφραγματικούς ασθενείς ο ΑΚΘ σχετίζεται κατά το πλείστον με την εμφάνιση κακοήθους κοιλιακής αρρυθμίας (ΚΤ/ΚΜ). Οι περισσότερες μονόμορφες κοιλιακές ταχυκαρδίες μετά από ΕΜ προκαλούνται από μακροεπανεϊσοδο που περιλαμβάνει την περιοχή της κοιλιακής ουλής (**Εικόνα 5**). Η αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας ξεκινά σχεδόν αμέσως μετά την οξεία φάση του ΕΜ. Πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι το ηλεκτροφυσιολογικό υπόστρωμα για μονόμορφη ΚΤ σχηματίζεται σταδιακά στην υποξεία φάση (την πρώτη εβδομάδα) μετά από ΕΜ και μόλις εγκαθιδρυθεί, φαίνεται να παραμένει σταθερό στη χρόνια φάση. Τα ηλεκτροφυσιολογικά και ηλεκτροανατομικά χαρακτηριστικά δεν έδειξαν καμία διαφορά μεταξύ της επαγόμενης ΚΤ κατά τη διάρκεια της υποξείας και της χρόνιας φάσης, με συγκρίσιμες θέσεις ενεργοποίησης (90). Οι τοποθεσίες που γεννούνται οι αρρυθμίες βρίσκονται κατά κύριο λόγο στη συνοριακή-μεταβατική ζώνη που γειτνιάζει με την περιοχή του εμφράγματος (25, 92, 93). Η ολική στεφανιαία

απόφραξη συνήθως οδηγεί σε έναν κεντρικό πυρήνα πυκνής διατοιχωματικής ουλής και περιβάλλεται από ένα λεπτό χείλος (μεταβατική ζώνη) όπου ο ινώδης ιστός και οι βιώσιμες ίνες μυοκαρδίου αναμειγνύονται. Αντιστρόφως, η πρόωμη επαναιμάτωση μπορεί να οδηγήσει σε ένα πιο σύνθετο υπόστρωμα, με μη-διατοιχωματική νέκρωση του μυοκαρδίου (υπο-ενδοκαρδιακή νέκρωση και μεταβλητή επικαρδιακή βλάβη) και ετερογενή - ανομοιόμορφη ουλή με πολλαπλά κομμάτια βιώσιμου μυοκαρδίου που είναι ενσωματωμένα στην περιοχή της ουλής και σύνθετες μεταβατικές ζώνες. Η ουλή και η ίνωση που προκύπτουν μετά από ΕΜ διαφέρουν σημαντικά από αυτές της διατακτικής καρδιομυοπάθειας. Η ετερογένεια στη σύνθεση αυτών των ιστών και η αυτόνομη επιβίωση σε αυτές τις περιοχές μπορούν να δημιουργήσουν περιοχές αργής αγωγής και αποκλεισμού, οι οποίες προάγουν την επανείσοδο.

Θαμμένη στο αρρυθμογόνο υπόστρωμα είναι το κοινό κεντρικό μονοπάτι (κρίσιμος ισθμός), το οποίο είναι μια στενή διαδρομή ιστού με ανώμαλες ιδιότητες αγωγιμότητας, προκαλώντας επιβράδυνση της διάδοσης της αγωγής και επιτρέποντας την επανείσοδο. Ο κρίσιμος ισθμός προστατεύεται συνήθως από όρια που σχηματίζονται από σταθερό και λειτουργικό αποκλεισμό αγωγιμότητας. Τα σταθερά εμπόδια αγωγιμότητας καθορίζονται ανατομικά από την ετερογενή γεωμετρία της ουλής ή ένα βαλβιδικό δακτύλιο. Η ανάπτυξη λειτουργικού αποκλεισμού αγωγιμότητας είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την έναρξη της ΚΤ στις περισσότερες περιπτώσεις. Ο σχηματισμός λειτουργικού αποκλεισμού που οδηγεί σε επανείσοδο σχετίζεται με μεγάλη διασπορά σε ανερέθιστες περιόδους σε μικρές ανατομικές αποστάσεις (94). Η εκπόλωση της μικρής μάζας ιστού εντός του ισθμού συνήθως δεν είναι ανιχνεύσιμη στην επιφανειακό ΗΚΓ και αποτελεί την ηλεκτρική διαστολή μεταξύ των QRS συμπλεγμάτων κατά τη διάρκεια της ΚΤ. Το κύμα αφήνει τον ισθμό στη θέση εξόδου και εξαπλώνεται για να εκπολώσει το υπόλοιπο των κοιλιών, παράγοντας το σύμπλεγμα QRS. Αφού εγκαταλείπει την έξοδο του ισθμού, το κύμα επανεισόδου μπορεί να επιστρέψει στην είσοδο του ισθμού μέσω ενός εξωτερικού βρόχου ή ενός εσωτερικού βρόχου (**Εικόνα 5**). Ο εξωτερικός βρόχος είναι ένα ευρύ μέρος μυοκαρδίου κατά μήκος των εξωτερικών συνόρων του εμφράγματος. Τα κυκλώματα επανεισόδου μπορούν να έχουν έναν ή περισσότερους εξωτερικούς βρόχους. Ένας εσωτερικός βρόχος είναι ένα μονοπάτι αγωγιμότητας εντός ουλών, που επικοινωνεί με το κοινό κεντρικό μονοπάτι (κρίσιμος ισθμός) σχηματίζοντας ένα κύκλωμα.

Ο εσωτερικός βρόχος μπορεί να χρησιμεύσει ως αναπόσπαστο μέρος του κυκλώματος επανεισόδου ή να μένει λειτουργικά αδρανής (bystander pathway)(82,95).



Εικόνα 5: Σχηματική αναπαράσταση ενός κυκλώματος κοιλιακής ταχυκαρδίας με μακροεπανεισόδο, που δείχνει μια κοινή οδό αγωγής (κρίσιμος ισθμός), θέσεις εισόδου και εξόδου, εσωτερικοί και εξωτερικοί βρόχοι αγωγής και αδιέξοδα παρευρισκόμενα μονοπάτια σε τρεις τοποθεσίες.(πηγή: Ventricular Arrhythmias in Ischemic Heart Disease ,Ziad F. Issa, Douglas P. Zipes, John M. Miller ,Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease, Third Edition 2019:788 ISBN: 978-0-323-523561).

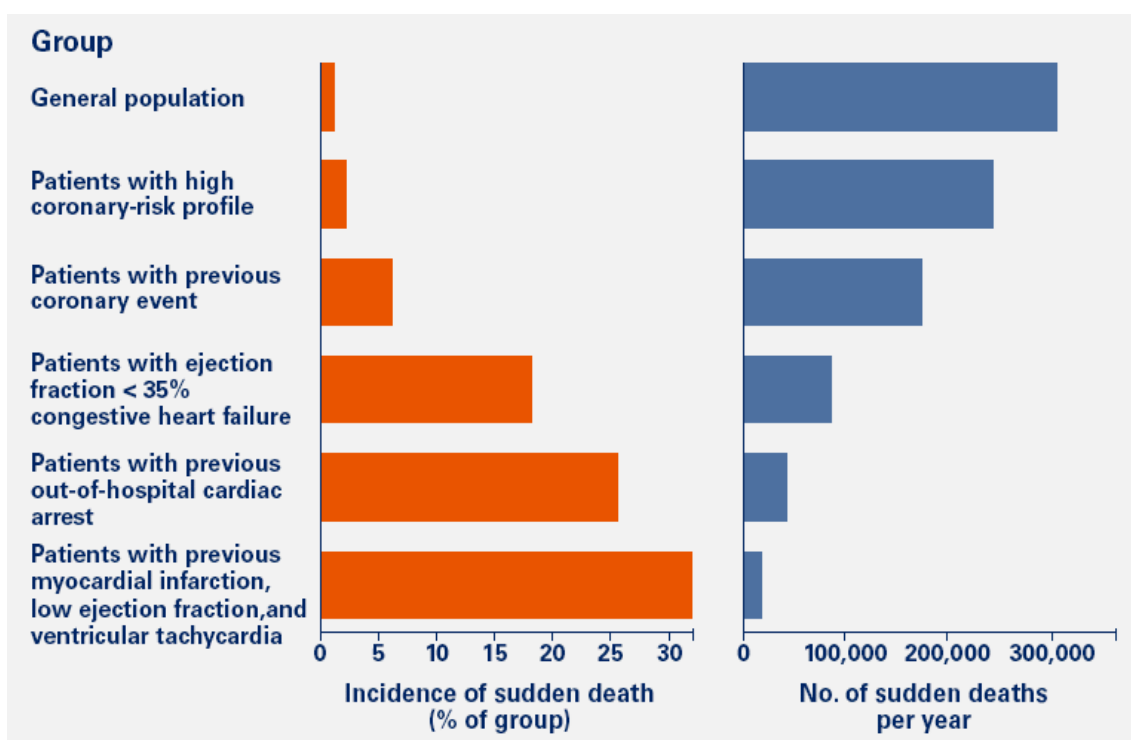
4. ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΙΦΝΙΔΙΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΜΥΟΠΑΘΕΙΑ

4.1 Αντιστοίχιση των προγνωστικών δεικτών με το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα στον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο

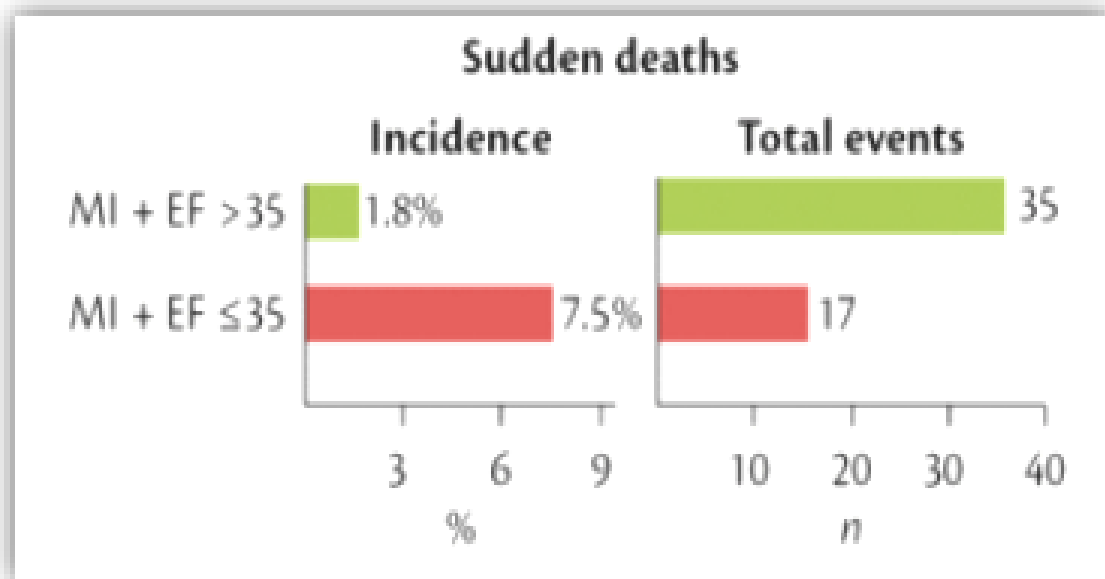
Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος είναι μία από τις κύριες αιτίες θανάτου στον δυτικό κόσμο και αντιπροσωπεύει την κύρια αιτία θνησιμότητας σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με μέτρια συστολική δυσλειτουργία ή διατηρημένο ΚΕΑΚ (11, 12). Η κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρυγή αποτελεί την αιτία θανάτου στο 25-50% του προαναφερθέντος μετεμφραγματικού πληθυσμού. Η στεφανιαία νόσος είναι η πιο συχνή υποκείμενη οντότητα. Λόγω της διαθεσιμότητας του εμφυτεύσιμου καρδιακού απινιδιστή που τερματίζει αποτελεσματικά την ΚΤ / ΚΜ, η διαστρωμάτωση των ασθενών για τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΚΘ έχει καταστεί υψίστης σημασίας, βέβαια η εμφύτευση απινιδιστή δύναται να οδηγήσει μόνο στη μείωση του αρρυθμολογικού ΑΚΘ.

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει έντονες προσπάθειες για την ανάπτυξη κατάλληλων εργαλείων διαστρωμάτωσης κινδύνου. Το ΚΕΑΚ είναι το πιο σημαντικό εργαλείο διαστρωμάτωσης για την εκτίμηση του κινδύνου ΑΚΘ σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια στην κλινική πρακτική και είναι η κύρια βάση για την εμφύτευση ICD για πρωτογενή πρόληψη του ΑΚΘ σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Υπάρχουν άφθονες αποδείξεις ότι ένα μειωμένο ΚΕΑΚ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου όλων των αιτιών καθώς και ΑΚΘ σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου και πάσχουν από ισχαιμική καρδιομυοπάθεια (97). Ωστόσο, παρά αυτά τα πειστικά στοιχεία, το ΚΕΑΚ έχει αρκετούς περιορισμούς ως εργαλείο διαστρωμάτωσης κινδύνου για τον ΑΚΘ. Πρώτον, δεδομένα από πληθυσμιακές μελέτες μητρώα καρδιακής ανακοπής έχουν δείξει επανειλημμένα ότι οι περισσότερες περιπτώσεις ξαφνικής καρδιακής ανακοπής συμβαίνουν σε ασθενείς με διατηρημένο ή μέτρια μειωμένο ΚΕΑΚ (13, 15). Παρόμοια δεδομένα έχουν καταγραφεί σε ασθενείς μετά από ΕΜ με την πλειονότητα των ασθενών που παθαίνουν ΑΚΘ να μην έχουν σοβαρά μειωμένο ΚΕΑΚ (14).

Επί του παρόντος, οι περισσότεροι από τους ασθενείς με ΕΜ διατηρούν ένα ήπια μειωμένο ή διατηρημένο ΚΕΑΚ, εξηγώντας γιατί ο απόλυτος αριθμός ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο για ΑΚΘ σε αυτήν την ομάδα είναι υψηλότερος σε σύγκριση με αυτούς με μειωμένο ΚΕΑΚ, αν και η συχνότητα εμφάνισης ΑΚΘ στην τελευταία ομάδα είναι μεγαλύτερη (**Εικόνα 6**) (14, 15). Συγκεκριμένα, ενώ οι ασθενείς με ΚΕΑΚ $\leq 35\%$ διατρέχουν τον υψηλότερο απόλυτο κίνδυνο θανάτου, περισσότερο από το 70% των ΑΚΘ σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο εμφανίζεται σε ασθενείς με ΚΕΑΚ $>35\%$. Έτσι αφήνονται σε κίνδυνο τα περισσότερα άτομα, όταν η διαστρωμάτωση κινδύνου έχει επίκεντρο το ΚΕΑΚ (**Εικόνα 7**).



Εικόνα 6: Επίπτωση του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε συγκεκριμένους πληθυσμούς. Επίπτωση και συνολικός αριθμός περιστατικών αιφνίδιου καρδιακού θανάτου στον γενικό πληθυσμό, σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, σε ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου, σε ασθενείς με μειωμένη συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας, σε ασθενείς με προηγούμενη αναταχθείσα καρδιακή ανακοπή και τέλος σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με μειωμένο ΚΕΑΚ και κοιλιακή ταχυκαρδία. (πηγή: Myerbert RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: structure, function and time-dependence of risk. *Circulation*. 1992;85(suppl I):I-2-I-10).



Εικόνα 7: Επίπτωση και συνολικός αριθμός αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με μειωμένη συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας και σε ασθενείς με διατηρημένη λειτουργία σε επιζώντες από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η συχνότητα εμφάνισης ΑΚΘ είναι υψηλότερη στους ασθενείς με κακή συστολική λειτουργία σε σύγκριση με εκείνους με διατηρημένη λειτουργία αριστερής κοιλίας, αλλά ο συνολικός αριθμός ΑΚΘ είναι υψηλότερος σε ασθενείς διατηρημένη λειτουργία. EF: κλάσμα εξώθησης, MI: έμφραγμα του μυοκαρδίου. (πηγή: Gorgels AP, Gijssbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest--the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. Eur Heart J 2003;24:1204-1209).

Το παραπάνω γεγονός έχει πυροδοτήσει ένα τεράστιο ενδιαφέρον για την ανάπτυξη περαιτέρω δεικτών κινδύνου προκειμένου να εντοπιστούν οι προαναφερόμενοι ασθενείς πριν από το θανατηφόρο συμβάν. Καθώς οι άμεσοι μηχανισμοί του ΑΚΘ είναι κυρίως ηλεκτρικοί, μεγάλο μέρος της έρευνας έχει επικεντρωθεί σε διαφορετικούς ηλεκτροκαρδιογραφικούς δείκτες κινδύνου και σε συνδυασμούς αυτών (98). Αρκετοί αναίμακτοι ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου ΑΚΘ σε ασθενείς μετά από ΕΜ με ήπια μειωμένο ή διατηρημένο ΚΕΑΚ έχουν εξεταστεί, αλλά η ακριβής και σχετική αξία τους παραμένει ασαφής. Ωστόσο, η εφαρμογή ΑΔΔΚ ή μοντέλων κινδύνου που προβλέπουν τον κίνδυνο για ΑΚΘ σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι ιδιαίτερης σημασίας καθώς οι περισσότεροι από τους ασθενείς μετά από έμφραγμα που εμφανίζουν ΑΚΘ έχουν ήπια μειωμένη ή διατηρημένη συστολική λειτουργία

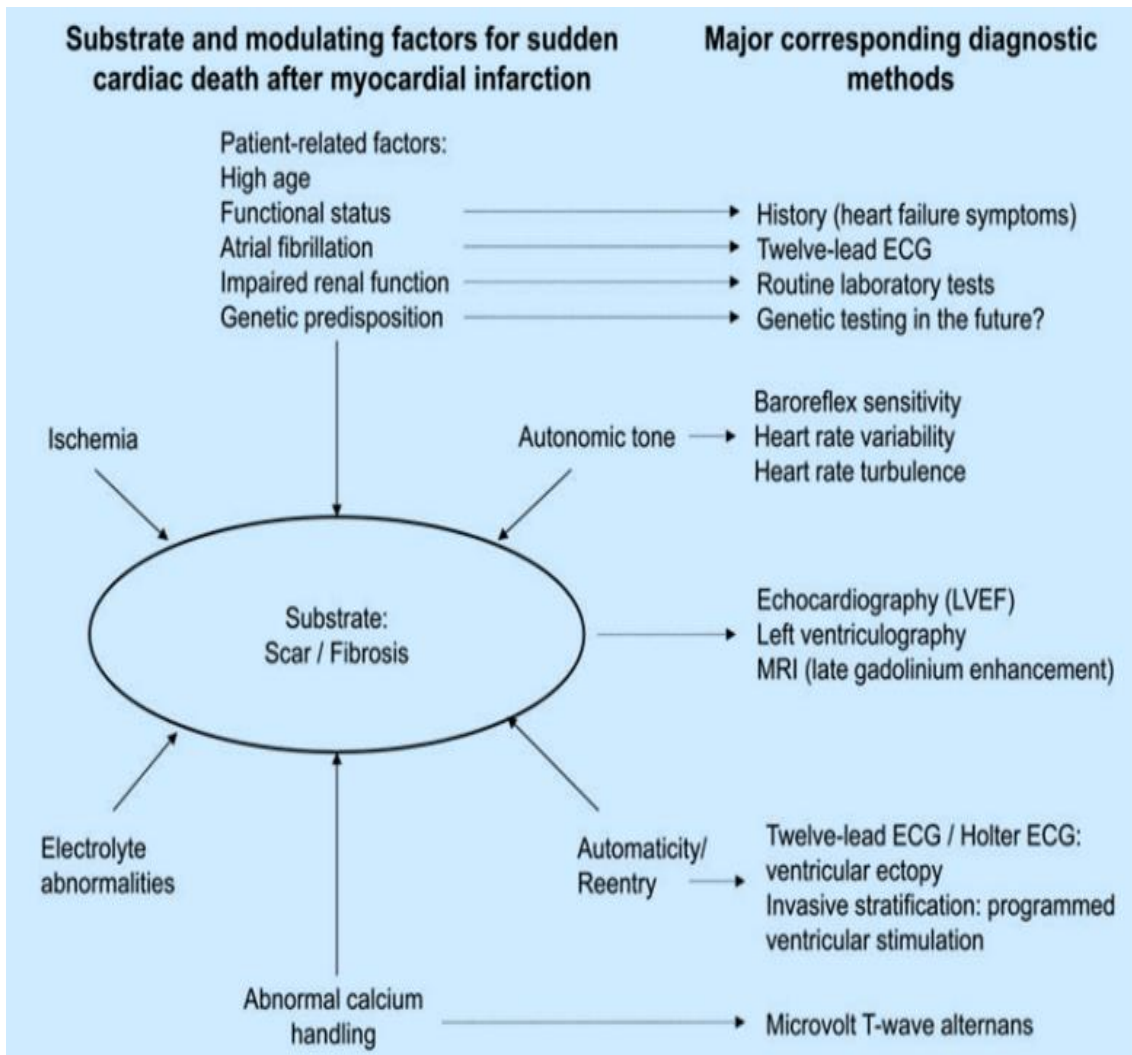
αριστερής κοιλίας (14, 15). Επίσης, δεν είναι γνωστό εάν η σοβαρότητα της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου με ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ σχετίζεται με την παρουσία ειδικών ΑΔΔΚ. Συν τοις άλλοις, ο σχετικός αντίκτυπος του μειωμένου ΚΕΑΚ στη σχετική επίπτωση των ΑΔΔΚ σε αυτό το πλαίσιο δεν έχει μελετηθεί.

Οι τεχνικές διαστρωμάτωσης βασίζονται σε δείκτες οι οποίοι ταυτοποιώντας το αρρυθμολογικό υπόστρωμα (π.χ. ουλή μυοκαρδίου, ανωμαλίες ενδομυοκαρδιακής αγωγής), τους ρυθμιστικούς παράγοντες, τους εκλυτικούς μηχανισμούς (π.χ. αυτόνομη ανισορροπία, μη εμμένουσα ΚΤ) και την ενεργότητα των υπάρχοντων μηχανισμών αρρυθμογένεσης θεωρείται ότι μπορούν να ποσοτικοποιήσουν τον κίνδυνο για ΑΚΘ (Εικόνα 8).

Συνοπτικά οι δείκτες αυτοί καταγράφουν:

- 1. Βλάβες στο μυοκαρδιακό υπόστρωμα και μετεμφραγματική ίνωση.** (όψιμα δυναμικά, ΚΕΑΚ, διάστημα QRS και σκελικό αποκλεισμό, έκτακτες κοιλιακές συστολές και μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία).
- 2. Διαταραγμένη επαναπόλωση.** (διάστημα QT, εναλλαγές T κύματος).
- 3. Επηρεασμένη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος** (μέση καρδιακή συχνότητα, μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού, στροβιλισμός του καρδιακού ρυθμού, ικανότητα επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού, ευαισθησία τασεοϋποδοχέων)
- 4. Διεγερσιμότητα** (ηλεκτροφυσιολογική μελέτη)

Ωστόσο, θα πρέπει να αναγνωριστεί ότι η εμφάνιση ΑΚΘ σε μετεμφραγματικούς ασθενείς είναι πολυπαραγοντική. Επομένως, κανένας αρρυθμολογικός δείκτης διαστρωμάτωσης κινδύνου δεν θα είναι επαρκής για όλους τους ασθενείς. Αντίθετα, μπορεί να είναι απαραίτητος ο συνδυασμός πολλαπλών δεικτών για τον έλεγχο των διαφορετικών πιθανών μηχανισμών του ΑΚΘ και για τη μεγιστοποίηση της αναγνώρισης των ασθενών υψηλού κινδύνου (99).



Εικόνα 8: Υπόστρωμα και παράγοντες διαμόρφωσης αιφνίδιου καρδιακού θανάτου μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου καθώς και η αντίστοιχη διαγνωστική μέθοδος. LVEF: κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας. MRI: απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, ECG: ηλεκτροκαρδιογράφημα. (πηγή: The ESC textbook of Cardiovascular Medicine (3 edn) A. John Camm, Thomas F. Lüscher, Gerald Maurer, Oxford University Dec 2018 DOI: 10.1093/med/9780198784906.001.0001 European Society of Cardiology).

4.2 Δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου για ΑΚΘ σχετιζόμενοι με το μυοκαρδιακό υπόστρωμα και τη μετεμφραγματική ίνωση

4.2.1 Ηλεκτροκαρδιογράφημα συγκερασμού – Όψιμα δυναμικά

Το ρεύμα χαμηλών δυναμικών και υψηλής συχνότητας εντοπιζόμενο στο τελευταίο τμήμα του συμπλέγματος QRS (Όψιμα Δυναμικά) μπορεί να αποκαλυφθεί και να ποσοτικοποιηθεί με τη μέθοδο ανάλυσης του ηλεκτρικού σήματος που προσφέρει το ηλεκτροκαρδιογράφημα συγκερασμού σήματος (SAECG). Ο συμψηφισμός-συγκερασμός των σημάτων στο ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι μια μέθοδος που βελτιώνει την αναλογία του σήματος προς το θόρυβο και βελτιώνει τη σχέση της ανιχνευόμενης πραγματικής ηλεκτρικής δραστηριότητας προς το θόρυβο (ψευδής δραστηριότητα). Τα σήματα αυτά έχουν πολύ χαμηλή ένταση λίγων μικροβόλτς (1 ως 25 μV) και υψηλή συχνότητα και δεν μπορούν να διακριθούν με το τυπικό ΗΚΓ (100). Η παρουσία τους υποδηλώνει καθυστερημένη και διασπασμένη αγωγή στις κοιλίες και παθολογικό ρεύμα εκπόλωσης από εστίες μετεμφραγματικής ισχαιμίας/ίνωσης. Αυτές οι περιοχές δυναμικά μπορούν να δημιουργήσουν κύκλωμα επανεισόδου και έκλυση μονόμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας και βρίσκονται στα σύνορα εμφραγματικής περιοχής και υγιούς μυοκαρδίου. Αν και τα όψιμα δυναμικά αντανακλούν τις περιοχές του μυοκαρδίου με αργή αγωγιμότητα, δεν παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τη λειτουργικότητά τους. Με άλλα λόγια, η παρουσία ΟΔ δεν μπορεί να καταδείξει με ακρίβεια εκείνα τα υποστρώματα που πληρούν τις απαιτήσεις για τη διατήρηση της μονόμορφης ΚΤ από μηχανισμούς επανεισόδου.

Τα ΟΔ καταγράφονται σε μια απαγωγή που λαμβάνεται μετά από μαθηματικός συνδυασμός τριών ξεχωριστών ορθογώνιων απαγωγών και παράγονται μετά από αφαίρεση των παρεμβολών και κάνοντας συγκερασμό μεγάλου αριθμού και υψηλής ανάλυσης καταγραφών. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα συγκερασμού παράγεται από μια συνεχώς επαναλαμβανόμενη διαδικασία εισαγωγής και κατακράτησης QRS συμπλεγμάτων προς ανάλυση, τα έκτοπα ή πρώιμα συμπλέγματα περιορίζονται δραστικά με το να συγκρίνονται και τελικά να κατακρατούνται προς ανάλυση μόνον εκείνα από τα εισερχόμενα συμπλέγματα QRS τα όποια μοιάζουν με ένα προκαθορισμένο πρότυπο QRS το οποίο αποτελεί και πραγματικό ορθότοπο σύμπλεγμα εκπόλωσης (**Εικόνα 9**) (101).

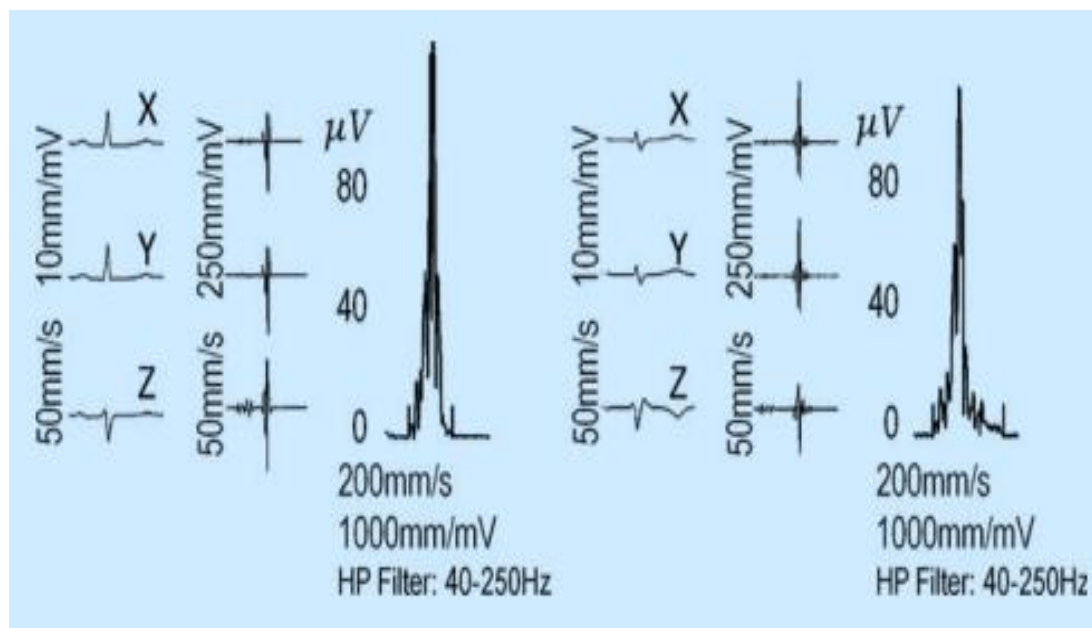
Σύμφωνα με τα καθιερωμένα κριτήρια θα πρέπει να πληρούνται τα εξής κριτήρια για την παρουσία ΟΔ:

- Η φιλτραρισμένη διάρκεια του συμπλέγματος QRS (το εύρος του συνολικά διηθημένου) να είναι μεγαλύτερη από 114 ms [fQRS>114 ms].
- Στο τελικό φιλτραρισμένο σύμπλεγμα QRS η ηλεκτρική δραστηριότητα των χαμηλών δυναμικών να παραμένει κάτω από τα <40μV και να διατηρείται για παρατεταμένο χρονικό διάστημα τουλάχιστον άνω των 38 ms [LAS >38 ms].
- Η τιμή της τετραγωνικής ρίζας του σήματος των τελευταίων 40ms του διηθημένου QRS συμπλέγματος να αντιστοιχεί πράγματι σε ρεύμα χαμηλών δυναμικών και να είναι < 20 μV [RMS <20 μV].

Αυτά τα κριτήρια επικυρώθηκαν με την αυστηρή απαίτηση για την παρουσία στενών συμπλεγμάτων QRS σε ένα τυπικό ΗΚΓ 12 απαγωγών, ενώ έχουν προταθεί τροποποιημένα κριτήρια σε ασθενείς με ευρέα συμπλέγματα, που περιλαμβάνουν μεγαλύτερη διάρκεια και χαμηλότερο πλάτος των όψιμων δυναμικών (102, 103).

4.2.1.1 Ο μηχανισμός των κοιλιακών αρρυθμιών λόγω όψιμων δυναμικών

Τα όψιμα δυναμικά χρησιμοποιούνται κυρίως γιατί αντανακλούν την παρουσία υποστρώματος για κοιλιακή ταχυκαρδία παρά ως δυναμική προδιάθεση για σχηματισμό κυκλώματος επανεισόδου. Επομένως, ενώ τα ΟΔ αντανακλούν αργή αγωγή που σχετίζεται με αρρυθμιογόνο υπόστρωμα, επεισόδια έναρξης ΚΤ σε αυτούς τους ασθενείς είναι ασυνήθιστα ελλείπει επιπρόσθετων πυροδοτών όπως, έκτακτες κοιλιακές συστολές, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, αυξημένες κατεχολαμίνες ή ισχαιμία. (104).



Εικόνα 9: Ηλεκτροκαρδιογράφημα συγκερασμού από δύο ασθενείς. Το ένα (δεξιά) με ιστορικό εμμένουσας μονόμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας και το άλλο (αριστερά) χωρίς τέτοιο ιστορικό. Το RMS-40 του φιλτραρισμένου συμπλέγματος QRS είναι χαμηλότερο στον ασθενή με KT (4 έναντι 34 mV). Η διάρκεια του LAS-40 είναι μεγαλύτερη στον ασθενή KT (78 έναντι 29 msec). Η διάρκεια του φιλτραρισμένου συμπλέγματος QRS είναι επίσης μεγαλύτερη στον ασθενή με KT (114 έναντι 97 msec). RMS: μέση τετραγωνική ρίζα, LAS: σήμα χαμηλού δυναμικού. (πηγή: Gatzoulis KA, Arsenos P, Trachanas K, et al. Signal-averaged electrocardiography: Past, present, and future. *J Arrhythmia*. 2018;34:222–229)

4.2.1.2 Τεχνικές καταγραφής όψιμων δυναμικών

Το ΗΚΓ μπορεί να συγκεραστεί στο φάσμα του χρόνου (Temporal Averaging) ή χωρικά (Spatial Signal Averaging), ενώ αυτή η διαδικασία έχει βελτιωθεί περαιτέρω με ψηφιακό φιλτράρισμα και φασματική ανάλυση. Το συνηθέστερα χρησιμοποιούμενο σύστημα ηλεκτροδίων για την καταγραφή SAECG χρησιμοποιεί τρεις διπολικούς ακροδέκτες σε μια τυπική διάταξη X, Y και Z (ορθογώνια).

Ανάλυση στο φάσμα του χρόνου

Η μέθοδος που χρησιμοποιείται πιο συχνά, είναι η ανάλυση στο φάσμα του χρόνου, επειδή τα δεδομένα που εξέρχονται από το φίλτρο αντιστοιχούν χρονικά με το σήμα εισόδου. Οι συστολές εντοπίζονται από αλγόριθμους υπολογιστών, βάσει ορίων τάσης ή άλλων κριτηρίων και στη συνέχεια ευθυγραμμίζονται με ένα σταθερό

χαρακτηριστικό του σήματος το «fiducial» και λαμβάνεται ο αριθμητικός μέσος όρος τους. Αυτή η διαδικασία μειώνει τον τυχαίο θόρυβο που δεν συγχρονίζεται με το σύμπλεγμα QRS. Ένας αυτοματοποιημένος αλγόριθμος δημιουργεί συνήθως ένα "αποδεκτό" πρότυπο από τα πρώτα συμπλέγματα QRS και, στη συνέχεια, συγκρίνει κάθε διαδοχικό έπαρμα για "εγγύτητα" με το πρότυπο πριν ενσωματώσει το ρυθμό και κάνει συγκερασμό (103).

Συγκερασμός στο φάσμα του χώρου

Συγκερασμός στο φάσμα του χώρου περιλαμβάνει το άθροισμα και συγκερασμό των ηλεκτρικών δυναμικών που καταγράφονται ταυτόχρονα από πολλαπλά σε στενή απόσταση ζεύγη ηλεκτροδίων. Επειδή τα ΟΔ είναι σήματα υψηλής συχνότητας, μπορεί να εφαρμοστεί ο μετασχηματισμός Fourier για να εξαχθεί το υψηλής συχνότητας περιεχόμενο από το ΗΚΓ συγκερασμού που αποκαλείται ανάλυση στο φάσμα των συχνοτήτων (102). Αυτή η διαδικασία επιτρέπει ανάλυση σε πραγματικό χρόνο, από παλμό σε παλμό ανάλυση. Το πλεονέκτημα αυτής της τεχνικής έναντι της ανάλυσης στο φάσμα του χρόνου είναι ότι επιτρέπει την εκτίμηση ακανόνιστων ρυθμών με μεταβαλλόμενη αγωγιμότητα ή σήματα που μπορεί να ταλαντεύονται ή να διαφέρουν μεταξύ των παλμών (102,103).

4.2.1.3 Ισχαιμική καρδιοπάθεια και όψιμα δυναμικά

Οι ανωμαλίες στο SAECG είναι συχνές μεταξύ ασθενών με ισχαιμική καρδιακή νόσο και προγενέστερο ΕΜ, με αξιοσημείωτη διαφορά μεταξύ ασθενών με και χωρίς ΚΤ. Τα ΟΔ έχουν καταγραφεί στο 70-90% των ασθενών με αυτόματη εμμένουσα και προκλητή ΚΤ μετά από ΕΜ και μόνο ως το 6% των φυσιολογικών εθελοντών και στο 7-15% των ασθενών μετά από ΕΜ που δεν έχουν ΚΤ (105). Τα παθολογικά SAECG σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών και θνησιμότητας από ΑΚΘ στην ισχαιμική καρδιακή νόσο, συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος και της ισχαιμικής καρδιομυοπάθειας (106).

Η κατάλληλη χρονική στιγμή για την διενέργεια SAECG μετά το ΕΜ είναι αβέβαιη, αν και θα πρέπει να είναι τουλάχιστον δύο έως τρεις εβδομάδες μετά το ΕΜ. Τα ΟΔ εμφανίζονται εντός τριών ωρών από ΕΜ σε έως και 52% των ασθενών και η επίπτωση τους αυξάνεται κατά τις ηλεκτρικά ασταθείς αρχικές 24 έως 48 ώρες μετά

το ΕΜ. Αν και ο επιπολασμός τους μειώνεται μετά από αυτήν την αρχική φάση, τα ΟΔ που καταγράφηκαν ήδη από 24 έως 72 ώρες μετά το ΕΜ μπορεί να δείχνουν αυξημένο κίνδυνο για ΚΤ και ΚΜ (107). Στις 6 έως 14 ημέρες μετά το ΕΜ, τα ΟΔ δυναμικά είναι ανιχνεύσιμα σε έως και 93% των ασθενών που τελικά εμφανίζουν ΚΤ ή ΚΜ, ιδιαίτερα τους πρώτους έξι μήνες. Η ανιχνευσιμότητα των ΟΔ μειώνεται με την πάροδο του χρόνου και όταν μετريέται πέντε χρόνια μετά το ΕΜ, τα ΟΔ δεν φαίνονται πλέον σε έως και 50% των ασθενών στους οποίους ήταν ανιχνεύσιμα νωρίς μετά ΕΜ. Είναι αβέβαιο εάν ο αρρυθμικός κίνδυνος αυτών των ατόμων μειώνεται σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους εξακολουθούν να υφίστανται τα ΟΔ (108).

Μετά από ένα ΕΜ, η απουσία ΟΔ στο SAECG έχει πολύ υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (95 έως 99%), με φυσιολογικές καταγραφές να υποδηλώνουν έντονα την απουσία υποστρώματος για μονόμορφη ΚΤ, από την άλλη μεριά η παρουσία των ΟΔ σχετίζεται με χαμηλή θετική προγνωστική αξία (14 έως 29%). Έτσι, ένα φυσιολογικό SAECG είναι χρήσιμο για τον εντοπισμό ασθενών με χαμηλό κίνδυνο για αρρυθμικά συμβάντα, αλλά η θετική προγνωστική αξία είναι πολύ χαμηλή για να καθοδηγήσει τη θεραπεία (109, 110).

Σε υποανάλυση της πολυκεντρικής μελέτης MUSTT, στην οποία συμμετείχαν 1.925 ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και ασυμπτωματική μη εμμένουσα ΚΤ, ένα παθολογικό SAECG (φιλτραρισμένη διάρκεια QRS >114 ms) συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο αρρυθμικού θανάτου ή καρδιακής ανακοπής και ολικής θνησιμότητας. Τα μη φυσιολογικά SAECG και το ΚΕΑΚ < 30% εντόπισαν ένα υποσύνολο ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου για αρρυθμικό και καρδιακό θάνατο, με 5ετή ποσοστά θνησιμότητας 36% και 44%, αντίστοιχα. Επίσης διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος για μη ΑΚΘ υπερέβη σημαντικά τον κίνδυνο για ΑΚΘ σε ασθενείς με ανώμαλο SAECG (111). Σε μία σειρά 102 μετεμφραγματικών ασθενών, ο συνδυασμός παθολογικών εναλλαγών Τ κύματος (ΕΤΚ) και ενός μη φυσιολογικού SAECG είχε θετική προγνωστική αξία για κοιλιακές αρρυθμίες 50% (111).

Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θρομβολυτική θεραπεία ή πρωτογενή αγγειοπλαστική, ο επιπολασμός των παθολογικών SAECG είναι χαμηλότερος (5 έως 24 %) από ό, τι σε ασθενείς με ΕΜ που δεν επανααιματώθηκαν (18 έως 43%) (22). Η παρουσία θετικών ΟΔ έχει προβλέψει ακριβέστερα την εισαγωγή ΚΤ κατά την ΠΚΔ σε σχέση με το ΚΕΑΚ (113). Σε μία μελέτη 301 μετεμφραγματικών ασθενών, τα όψιμα

δυναμικά ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης αρρυθμολογικών συμβαμάτων (114). Επίσης σε μελέτη 2.461 μετεμφραγματικών ασθενών έδειξε ότι η διάρκεια του διηθημένου συμπλέγματος QRS προέβλεπε την εμφάνιση αρρυθμολογικών συμβαμάτων (115). Στη μελέτη CARISMA η διάρκεια του διηθημένου συμπλέγματος $fQRS > 120$ msec, όπως εκτιμήθηκε σε 312 μετεμφραγματικούς ασθενείς με $KEAK \leq 40\%$ έξι εβδομάδες μετά το EM με SAECG, ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης εμφάνισης KM ή συμπτωματικής εμμένουσας KT (116). Αντίθετα, στη μελέτη REFINE που συμπεριέλαβε 322 μετεμφραγματικούς ασθενείς με $KEAK < 50\%$, η διάρκεια του διηθημένου συμπλέγματος $fQRS > 114$ msec απέτυχε να προβλέψει την εμφάνιση καρδιακού θανάτου ή επιτυχώς ανανηφθείσας καρδιακής ανακοπής (117). Τέλος σε μελέτη 1.041 μετεμφραγματικών ασθενών με διατηρημένο $KEAK \geq 40\%$, η παρουσία παθολογικών ΟΔ είχε σχέση με την εμφάνιση σοβαρών αρρυθμολογικών συμβαμάτων στη μονοπαραγοντική ανάλυση αλλά όχι στην πολυπαραγοντική ανάλυση (118). Σε μετανάλυση 9.883 μετεμφραγματικών ασθενών οι Bailey et. al το 2001, υπολόγισαν την ευαισθησία και την ειδικότητα των ΟΔ, στο 62,4% και 77,4% αντίστοιχα για το σύνθετο καταληκτικό σημείο αιφνίδιου θανάτου, αναταχθέντος αιφνίδιου θανάτου και KT/KM (119). Συμπερασματικά λαμβάνοντας υπόψη την υψηλή αρνητική προγνωστική αξία, το SAECG μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο ως δοκιμασία διαλογής και διαστρωμάτωσης κινδύνου σε μετεμφραγματικούς ασθενείς.

4.2.1.4 Τα όψιμα δυναμικά σε πολυπαραγοντική διαστρωμάτωση κινδύνου

Η θετική προγνωστική αξία του SAECG βελτιώνεται σημαντικά όταν συνδυάζεται με άλλους παράγοντες διαστρωμάτωσης σε πολυπαραγοντική διαστρωμάτωση κινδύνου. Πράγματι, μια βελτιωμένη θετική προγνωστική αξία για μείζονα αρρυθμικά συμβάντα, στο εύρος του 50%, υπολογίστηκε για ασθενείς με θετικά ΟΔ, συχνές ΕΚΣ και μειωμένη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (120). Συγκρίσιμα αποτελέσματα αναφέρθηκαν μετά από συνδυασμό του SAECG με μη επεμβατικούς δείκτες που περιγράφουν την αυτόνομη λειτουργία (όπως μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας, στροβιλισμό καρδιακής συχνότητας και ικανότητα επιβράδυνσης καρδιακού ρυθμού, καθώς και η ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων), ανωμαλίες επαναπόλωσης (όπως παράταση QT, αυξημένη διασπορά διαστήματος QT ή εναλλαγές του κύματος T), και κοιλιακές αρρυθμίες (όπως κοιλιακά ζεύγη ή μη εμμένουσα KT) (99, 120).

Σε αυτό το πλαίσιο, η ταυτόχρονη παρουσία ΟΔ, σύνθετων κοιλιακών αρρυθμιών στο περιπατητικό ηλεκτροκαρδιογράφημα και το ανεύρυσμα της αριστερής κοιλίας συσχετίστηκαν με υψηλή συχνότητα εμμένουσας ΚΤ κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης μιας μεγάλης σειράς μετεμφραγματικών ασθενών (121). Επιπλέον, η παρουσία ΟΔ στο SAECG συσχετίστηκαν με κακή μακροπρόθεσμη έκβαση ασθενών μετά από ΕΜ με μη εμμένουσα ΚΤ και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα της ΠΚΔ (122). Είναι ενδιαφέρον ότι σε μια ομάδα ασθενών με παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά, η ανίχνευση των ΟΔ και η μη εμμένουσας ΚΤ σε καταγραφές Holter θα μπορούσε να προβλέψει με ακρίβεια την επαγωγιμότητα της εμμένουσας ΚΤ σε ΠΚΔ(123). Ως αποτέλεσμα, το SAECG, σε συνδυασμό με άλλες μη επεμβατικές μεταβλητές, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο διαλογής σε μετεμφραγματικούς ασθενείς που είναι κατάλληλοι για ΠΚΔ (124), ενισχύοντας έτσι σημαντικά την προγνωστική ακρίβεια κάθε μεμονωμένης προσέγγισης.

Η αξία του SAECG σε αυτό το πλαίσιο αποδείχθηκε περαιτέρω σε μια μετανάλυση (119) στην οποία αξιολογήθηκε η προγνωστική ακρίβεια των ακόλουθων πρόσθετων μεταβλητών: ΚΕΑΚ, μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού, σύνθετες κοιλιακές ταχυαρρυθμίες σε περιπατητική ηλεκτροκαρδιογραφία και ΠΚΔ. Η ευαισθησία για κάθε μεμονωμένη μεταβλητή ήταν χαμηλή, αλλά ο συνδυασμός τους μπορούσε να καθορίσει με ακρίβεια μια ομάδα χαμηλού κινδύνου με επίπτωση αρρυθμίας 40%.

Συμπερασματικά το SAECG είναι μια φθηνή, ασφαλής και εξαιρετικά αναπαραγώγιμη τεχνική που παρέχει πληροφορίες σχετικά με την παρουσία ενός υποστρώματος για μονόμορφη ΚΤ. Τα ΟΔ έχουν εξεταστεί ως επί το πλείστον σε μετεμφραγματικούς ασθενείς αλλά η χρήση τους έχει μειωθεί με τα χρόνια. Η κριτική αξιολόγηση των δημοσιευμένων κλινικών δεδομένων δείχνει ότι το SAECG παραμένει μια πολύτιμη προσθήκη στους αλγόριθμους διαστρωμάτωσης κινδύνου που μπορεί να οδηγήσει σε ακριβέστερη αναγνώριση υποψηφίων για θεραπεία με απινιδιστή. Μια τέτοια προσέγγιση για την πρωτογενή πρόληψη του ΑΚΘ μπορεί να επεκταθεί στη διατακτική καρδιομυοπάθεια, καθώς και σε διάφορες οντότητες δομικών καρδιακών παθήσεων. Δεδομένης της σχετικής έλλειψης δεδομένων, αναμένονται κλινικές μελέτες οι οποίες εξετάζουν την προγνωστική αξία του SAECG

σε ασθενείς μετά από ΕΜ που έλαβαν πρωτογενείς διαδερμικές στεφανιαίες παρεμβάσεις και έχουν διατηρημένη ή ήπια μειωμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας.

4.2.2 Το QRS διάστημα

Το διάστημα QRS στο ηλεκτροκαρδιογράφημα αντιπροσωπεύει τη διάρκεια της κοιλιακής εκπόλωσης. Υπάρχει μια καλά τεκμηριωμένη σχέση μεταξύ πιο προχωρημένης στεφανιαίας νόσου, μειωμένου ΚΕΑΚ και αυξανόμενης διάρκειας QRS. Η παράταση του οφείλεται σε υποκείμενη ισχαιμία και ίνωση και η διάρκεια του αναμένεται να είναι ανάλογη των βλαβών. Έτσι η παρουσία παρατεταμένου QRS συσχετίζεται με μειωμένη επιβίωση. Η επιβράδυνση της κοιλιακής αγωγής ως μέρος του υποστρώματος που είναι υπεύθυνο για την ΚΤ επανεισόδου μπορεί να σχετίζεται με τη διάρκεια του QRS. Ωστόσο, η κοιλιακή μάζα συμβάλλει επίσης στη διάρκεια και τη μορφολογία του QRS. Σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο ο αριστερός σκελικός αποκλεισμός φαίνεται να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακής θνησιμότητας οφειλόμενης σε ΑΚΘ (125).

Στη μελέτη καταγραφής CASS, τόσο ο δεξιός, όσο και ο αριστερός σκελικός αποκλεισμός συσχετίστηκαν με αυξημένη θνητότητα, ωστόσο, μόνο ο αριστερός σκελικός αποκλεισμός παρέμεινε ανεξάρτητα σχετιζόμενος (125). Παρομοίως, σε υποανάλυση της κλινικής μελέτης MUSTT οι ασθενείς με καθυστέρηση στην ενδοκοιλιακή αγωγή ή αποκλεισμό αριστερού σκέλους, παρουσίαζαν 50% αύξηση του κινδύνου καρδιακής ανακοπής και ολικής θνητότητας, ανεξαρτήτως του ΚΕΑΚ και των αποτελεσμάτων του ΗΦΕ (126). Επίσης υποανάλυση της κλινικής μελέτης MADIT II κατέληξε στο συμπέρασμα ότι διάρκεια του QRS > 150 msec αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη αναφορικός με το ποιοι από τους ασθενείς πρόκειται να ωφεληθούν από πρόσφορη ενεργοποίηση του απινιδιστή. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της MADIT II δεν επιβεβαιώθηκαν από άλλες μελέτες (125, 127). Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη Pain FREE Rx II η διάρκεια του διαστήματος QRS δεν ήταν ικανή να προβλέψει όφελος από την εμφύτευση απινιδιστή, ενώ στη μελέτη CARISMA η διάρκεια του QRS στο ΗΚΓ 12-απαγωγών, δεν προέβλεψε την εμφάνιση ΚΜ ή συμπτωματικής εμμένουσας ΚΤ κατά τη διάρκεια της

παρακολούθησης των ασθενών (127, 128). Επιπρόσθετα, στη μελέτη VALIANT η παρατεταμένη διάρκεια του QRS συσχετίστηκε με αυξημένους όγκους αριστεράς κοιλίας και χαμηλότερο KEAK καθώς και αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου, αλλά κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση δεν παρέμεινε ανεξάρτητα σχετιζόμενη με τον ΑΚΘ (129). Επιπλέον, σε μια μεγάλη μελέτη ασθενών που έλαβαν ICD τόσο για πρωτογενή όσο και για δευτερογενή πρόληψη, η διάρκεια QRS και ο αποκλεισμός σκέλους δεν συσχετίστηκαν με την εμφάνιση κοιλιακών ταχυαρρυθμιών (127).

Με βάση τα παραπάνω θα μπορούσε συμπερασματικά να επισημανθεί ότι η παράταση του συμπλέγματος QRS και η παρουσία σκελικού αποκλεισμού υποδηλώνουν την παρουσία εκτεταμένης κοιλιακής δυσλειτουργίας θέτοντας υπό αμφισβήτηση, αν αυτά σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κοιλιακής αρρυθμίας ή ΑΚΘ.

Τέλος, ο κατακερματισμός του συμπλέγματος QRS στο ΗΚΓ επιφάνειας 12-απαγωγών, ο οποίος πιθανώς σημαίνει ανομοιογενή κοιλιακή ενεργοποίηση λόγω μυοκαρδιακής ουλής ή ισχαιμίας σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια, έχει βρεθεί ότι πιθανώς προβλέπει αυξημένο κίνδυνο πρόσφορων θεραπειών σε ασθενείς που έλαβαν ICD για πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη. Ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με KEAK $\leq 35\%$ με διάρκεια QRS άνω των 120 ms. Ωστόσο, ελλείψει προοπτικής μελέτης εμφύτευσης ICD, τυχαιοποιημένης βάσει κατακερματισμένου QRS, δεν είναι σαφές πώς πρέπει να εφαρμοστεί το εργαλείο αυτό στην κλινική πρακτική (130).

4.2.3 Κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας

Η επηρεασμένη απόδοση της αριστεράς κοιλίας είναι κυρίως το αποτέλεσμα μετεμφραγματικής ίνωσης. Συνοδεύεται και από άλλες παθοφυσιολογικές διαταραχές όπως παράταση του δυναμικού ενέργειας, αλλαγές στην ομοιόσταση του ενδοκυττάριου ασβεστίου, αύξηση της διασποράς της επαναπόλωσης, εναπόθεση συνδετικού ιστού στις χασματικές κυτταρικές συνδέσεις και νευροορμονική ενεργοποίηση. Κατά συνέπεια το χαμηλό κλάσμα αντανάκλα πέραν της ανατομικής δυσλειτουργίας και την ηλεκτρική αστάθεια που προδιαθέτει σε ΚΤ/ ΚΜ (131).

Πράγματι, το επουλωμένο ΕΜ οδηγεί σε περιοχές αργής αγωγιμότητας και μεταβλητότητας στην ανερεθιστότητα, ευνοώντας το σχηματισμό κυκλωμάτων επανεισόδου, κυρίως στη μεταβατική ζώνη μεταξύ του εμφράγματος και του υγιούς μυοκαρδίου. Ελλείπει επαναλαμβανόμενης ισχαιμίας, η αρρυθμιογένεση στη χρόνια φάση του ΕΜ αποτελείται κυρίως από μονόμορφη ΚΤ, η οποία μπορεί να εκφυλιστεί σε ΚΜ, ανάλογα με τον ρυθμό της ΚΤ και τη θέση προέλευσης της, καθώς και από τη συστολική λειτουργία του μυοκαρδίου (132). Ωστόσο, οι ακριβείς μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ισχυρή συσχέτιση μεταξύ μειωμένης συστολικής λειτουργίας και αυξημένης συχνότητας εμφάνισης ΑΚΘ δεν είναι σαφώς καθορισμένοι (133).

Στις δεκαετίες του 1970 και 1980, το 1/3 των μετεμφραγματικών ασθενών είχαν ΚΕΑΚ < 40%, ενώ σε μελέτες του 1990 το ποσοστό αυτό μειώθηκε στο 1/4. Σε πιο πρόσφατες μελέτες μόλις 5- 12% των μετεμφραγματικών ασθενών να έχει ΚΕΑΚ < 30% (134). Η πλειονότητα των επιζώντων από ΕΜ έχουν ένα διατηρημένο ή μόνο μέτρια μειωμένο ΚΕΑΚ. Ο μεγαλύτερος αριθμός συμβάντων ΑΚΘ εμφανίζεται τελικά ακριβώς σε αυτούς τους ασθενείς παρά τον χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο αυτής της ομάδας σε σύγκριση με την ομάδα υψηλού κινδύνου με σοβαρά επηρεασμένο ΚΕΑΚ η οποία όμως είναι μικρή σε αριθμό ασθενών (135).

Ο ΑΚΘ εμφανίζεται σε διαφορετικές ομάδες πληθυσμού:

- Μεγάλο υποσύνολο ασθενών χωρίς προηγούμενη διάγνωση καρδιακής νόσου.
- Ασθενείς με ιστορικό καρδιακής νόσου χωρίς ή ήπια καρδιακή δυσλειτουργία.
- Ασθενείς με ιστορικό καρδιακής νόσου και σοβαρής καρδιακής δυσλειτουργίας.
- Ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με μια καθορισμένη γενετικά αιτία για απειλητική για τη ζωή καρδιακή αρρυθμία.

Η τρέχουσα ικανότητα μας να εντοπίζουμε τους πιθανούς υποψηφίους πριν την εκδήλωση αιφνίδιου θανάτου είναι φτωχή ή μειωμένη παρόλο τον μεγάλο αριθμό συμβάντων σε αυτούς τους ασθενείς (**Εικόνα 10**).

	% of all SCD	Predictability
Not diagnosed with heart disease	45	Poor
History of heart disease: LVEF >40%	40	Limited
History of heart disease: LVEF <40%	13	Possible
Genetically based arrhythmic disease	2	Limited

Εικόνα 10: Ποσοστά θυμάτων αιφνίδιου καρδιακού θανάτου ανάλογα με το ιστορικό καρδιακής νόσου, το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας και την ύπαρξη γενετικής αιτίας της αρρυθμίας και η τρέχουσα ικανότητά μας να εντοπίζουμε πιθανούς υποψηφίους πριν από την εκδήλωση του. (πηγή: Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. Wellens et al. European Heart Journal 2014;35(25):1642-51. Με άδεια χρήσης από Oxford University Press)

4.2.3.1 Το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας στην πρόβλεψη αυξημένου κινδύνου καρδιακού θανάτου

Ο κίνδυνος θνησιμότητας που σχετίζεται με μειωμένο ΚΕΑΚ μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου έχει από καιρό αναγνωριστεί. Έτσι, ένα ΚΕΑΚ < 40% ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας στην μελέτη Multicenter Postinfarction Research Group στη δεκαετία του 1980 (4). Στη δεκαετία του 1990, στην καναδική μελέτη CAMI η πιθανότητα θνησιμότητας σε 1 έτος μετά το ΕΜ ήταν 9,48 μεγαλύτερη για ασθενείς με ΚΕΑΚ \leq 30% σε σύγκριση με ασθενείς με ΚΕΑΚ > 50%, και 2,94 μεγαλύτερη για ασθενείς με ΚΕΑΚ 30-40%, ενώ ο κίνδυνος δεν αυξήθηκε σημαντικά σε ασθενείς με ΚΕΑΚ 40-50% (134). Φαίνεται ότι υπάρχει ένα ανώτατο επίπεδο ΚΕΑΚ στο 40% για αυξημένο κίνδυνο μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, με πιο πρόσφατες μελέτες να επιβεβαιώνουν αυτήν τη σχέση.

Στο μητρώο της μελέτης παρατήρησης Maastricht Circulatory Arrest Registry ο ΑΚΘ αντιπροσώπευε το 19% της συνολικής θνησιμότητας στην ηλικιακή ομάδα μεταξύ 20 και 75 ετών και η στεφανιαία νόσος ήταν η πιο συχνή υποκείμενη αιτία θανάτου. Υπερηχοκαρδιογραφικά δεδομένα ήταν διαθέσιμα για 200 ασθενείς. Το ποσοστό ΑΚΘ ήταν υψηλότερο μεταξύ των ασθενών με χαμηλότερο ΚΕΑΚ, από 7,5% σε ασθενείς με ΚΕΑΚ < 30% σε 1,4% σε ασθενείς με ΚΕΑΚ > 50%. Ωστόσο, ο απόλυτος αριθμός των θυμάτων ΑΚΘ ήταν υψηλότερος στην ομάδα των ασθενών με ΚΕΑΚ > 50% (13). Στη μελέτη ATRAMI, στην οποία συμμετείχαν 1.284 ασθενείς με πρόσφατο ΕΜ, οι ασθενείς με ΚΕΑΚ: 35-50% είχαν σχετικό κίνδυνο 2,5 για καρδιακή θνησιμότητα σε σύγκριση με ασθενείς με ΚΕΑΚ > 50%, ενώ σε ασθενείς με ΚΕΑΚ < 35%, ο σχετικός κίνδυνος ήταν 7,3. Από τους 49 ασθενείς που κατέληξαν αιφνίδια το 44% (143) είχαν ΚΕΑΚ \leq 35%. Επίσης το ΚΕΑΚ σχετίστηκε με αρρυθμολογικά συμβάματα μόνο σε συνδυασμό με μειωμένη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού και ευαισθησία των τασεΰποδοχέων (137).

Ο αυξημένος κίνδυνος ΑΚΘ ασθενών με μειωμένο ΚΕΑΚ επιβεβαιώνεται από πολλές άλλες μελέτες. Έτσι, σε μια πολυπαραγοντική ανάλυση της MUSTT, το μειωμένο ΚΕΑΚ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για αρρυθμικό θάνατο ή καρδιακή ανακοπή (133). Πρόσφατα δεδομένα επιβεβαίωσαν αυτά τα ευρήματα όπως στην μελέτη ISAR-Risk του 2009, η οποία μελέτησε 2.343 επιζώντες με οξύ ΕΜ και ένα ΚΕΑΚ \leq 30% προέβλεπε θνησιμότητα όλων των αιτιών, καρδιακή θνησιμότητα και ΑΚΘ στα 5 χρόνια. Η ευαισθησία και η ειδικότητα για την πρόβλεψη ΑΚΘ ήταν 22,1% και 95,4 %, αντίστοιχα. Ωστόσο, η θετική προβλεπτική αξία ήταν μόνο 12,0% (138). Η μελέτη REFINE αξιολόγησε τη χρησιμότητα μιας συνδυασμένης αξιολόγησης διαφορετικών στρωματοποιητών κινδύνου σε 322 ασθενείς νωρίς μετά από ΕΜ με ΚΕΑΚ < 50% για την πρόβλεψη καρδιακού θανάτου ή αποτραπέισας καρδιακής ανακοπής. Το μειωμένο ΚΕΑΚ \leq 30% ήταν ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για καρδιακό θάνατο ή αποτραπέισα καρδιακή ανακοπή (λόγος κινδύνου 3.3). Ωστόσο, ο δέκτης ROC ήταν μέτριος (0,62) υποδηλώνοντας τους περιορισμούς του ΚΕΑΚ (139).

Αναμφισβήτητα το ΚΕΑΚ αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα αρρυθμικού θανάτου. Άμεσα στοιχεία για αυτό παρέχονται από τις τυχαίοποιημένες δοκιμές εμφύτευσης απινιδιστή για πρωτογενή πρόληψη σε ασθενείς με χαμηλό ΚΕΑΚ. Για παράδειγμα, η μελέτη εμφύτευσης αυτόματου απινιδωτή MADIT-II

τυχαιοποίησε 1.232 ασθενείς με προγενέστερο ΕΜ και ΚΕΑΚ $\leq 30\%$ σε απινιδιστή ή συμβατική φαρμακευτική θεραπεία (57). Κατά τη διάρκεια μιας μέσης παρακολούθησης 20 μηνών, το ποσοστό θνησιμότητας ήταν σημαντικά χαμηλότερο στην ομάδα του απινιδιστή (14,2% έναντι 19,8%). Παρόμοια ευρήματα δημοσιεύθηκαν στη κλινική μελέτη αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε καρδιακή ανεπάρκεια SCD-HeFT (289), η οποία τυχαιοποίησε 2.521 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια NYHA κλάσης II ή III και ΚΕΑΚ $\leq 35\%$ σε εικονικό φάρμακο, αμιωδαρόνη ή απινιδιστή και συμβατικής θεραπείας. Η αιτία της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν ισχαιμική στο 52% των ασθενών. Η θεραπεία με εμφυτεύσιμο καρδιομετατροπέα απινιδωτή συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο θανάτου 23% χωρίς αλληλεπίδραση με την αιτία καρδιακής ανεπάρκειας. Δεδομένου ότι ο ICD επηρεάζει μόνο τον αρρυθμικό θάνατο, αυτή η μείωση της θνησιμότητας αποδίδεται σε μείωση του ΑΚΘ. Τέλος, η ετήσια αρρυθμιολογική θνησιμότητα αυξάνει όσο το ΚΕΑΚ εκπίπτει. Έτσι η αρρυθμιολογική θνησιμότητα όταν το ΚΕΑΚ ήταν μεγαλύτερο από 30% καταγράφηκε στο 3,2%, όταν το ΚΕΑΚ έπεσε μεταξύ 21-30% ανέβηκε σε 7,7% και όταν το ΚΕΑΚ μειώθηκε κάτω από 20% η θνησιμότητα εκτινάχθηκε σε 9,4% (119).

Πρέπει να σημειωθεί ότι οι κλινικές μελέτες πρωτογενούς πρόληψης με απινιδιστή σχεδιάστηκαν για να αξιολογήσουν τη χρησιμότητα του σε ομάδες υψηλού κινδύνου, που καθορίζονται κυρίως από μειωμένο ΚΕΑΚ και όχι για να αξιολογήσουν διαφορετικές μεταβλητές, συμπεριλαμβανομένου του ΚΕΑΚ ως παράγοντα διαστρωμάτωση κινδύνου. Συγκεκριμένα, δείχνουν ότι ένα μειωμένο ΚΕΑΚ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΑΚΘ και ότι η θεραπεία με ICD βελτιώνει την επιβίωση, αλλά δεν καθιερώνουν το ΚΕΑΚ ως τη βέλτιστη μεταβλητή διαστρωμάτωσης του κινδύνου (60).

4.2.3.2 Διαστρωμάτωση κινδύνου ΑΚΘ σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας

Στην μελέτη VALIANT (140) σε 14.703 ασθενείς που ήταν η μεγαλύτερη μελέτη που διερευνά ΑΚΘ σε μετεμφραγματικούς ασθενείς, 1.067 (7%) εμφάνισαν ΑΚΘ. Το ποσοστό ΑΚΘ ήταν 10 φορές υψηλότερο τις πρώτες 30 ημέρες μετά το ΕΜ (1,4%), μειωνόταν εκθετικά τους πρώτους 6 μήνες φθάνοντας σε σταθερό ποσοστό 0,14%/μήνα στα 2 χρόνια. Ο ΑΚΘ ήταν η αιτία θανάτου στο 10% των ασθενών με

ΚΕΑΚ \leq 30%, σε σύγκριση με το 6% σε ασθενείς με ΚΕΑΚ 31–40% και 5% σε αυτούς με ΚΕΑΚ \geq 40%. Κάθε μείωση κατά 5% στο ΚΕΑΚ συσχετίστηκε με 21% αύξηση στον κίνδυνο ΑΚΘ. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν επίσης στη μελέτη PRE-DETERMINE (135), μια προοπτική μελέτη κοόρτης παρατήρησης που περιελάμβανε 5.761 συμμετέχοντες με ΣΝ και ΚΕΑΚ $>$ 35%, ή 30–35% συν ΝΥΗΑ κλάσης I. Η 4ετής αθροιστική συχνότητα εμφάνισης ΑΚΘ ήταν 1% σε ασθενείς με ΚΕΑΚ $>$ 60%, 1,6% σε ασθενείς με ΚΕΑΚ 50–59%, 3,2% σε ασθενείς με ΚΕΑΚ 40–49%, και 4,9% σε ασθενείς με ΚΕΑΚ 30–39%. Κάθε μείωση του ΚΕΑΚ κατά 10% συσχετίστηκε με 71% αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης ΑΚΘ. Μια σαφής συσχέτιση μεταξύ χαμηλότερου ΚΕΑΚ και κινδύνου ΑΚΘ προέκυψε ξεκάθαρα από αυτές τις μελέτες. Ο εντυπωσιακά υψηλότερος σχετικός κίνδυνος των ασθενών με σοβαρά μειωμένο ΚΕΑΚ μπορεί να έχει συγκαλύψει και να έχει συμβάλει στην υποεκτίμηση του κινδύνου ΑΚΘ στον πληθυσμό ΚΕΑΚ $>$ 35%.

Η διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΚΘ σε ασθενείς με προηγούμενο ΕΜ και διατηρημένο ΚΕΑΚ έχει διερευνηθεί στη μελέτη PEACE (16), όπου κλινικές μεταβλητές που σχετίζονται με υψηλότερο αναλογικά κίνδυνο ΑΚΘ ήταν η ηλικία, η στηθάγχη, το ΚΕΑΚ $>$ 40% έως $<$ 50% (σε σύγκριση με ΚΕΑΚ $>$ 50%), η χρήση διουρητικών και δακτυλίτιδας. Η αξία αυτών των μεταβλητών επιβεβαιώθηκε σε κάποιο βαθμό στη μελέτη PRE-DETERMINE (159), με ηλικία $<$ 60 ετών, το ΚΕΑΚ 30–49% και τον σακχαρώδη διαβήτη να σχετίζονται με ΑΚΘ. Επίσης στη μελέτη DAPA (136), η εμφύτευση ICD συσχετίστηκε με καθαρό όφελος θνησιμότητας σε ασθενείς μετά από πρωτογενή διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση για ΕΜ με ανάσπαση του ST διαστήματος, εάν υπήρχε τουλάχιστον ένας από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: ΚΕΑΚ $<$ 30% μέσα στις πρώτες 4 ημέρες, TIMI flow $<$ 3 μετά την πρωτογενή αγγειοπλαστική, κοιλιακή μαρμαρυγή, τάξη Killip \geq 2.

4.2.3.3 Περιορισμοί του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας ως μοναδικού διαστρωματωτή κινδύνου αιφνίδιου θανάτου.

Είναι γεγονός ότι, οι μέθοδοι προσδιορισμού του ΚΕΑΚ στερούνται ακρίβειας, ενώ παρατηρείται μεταβλητότητα στις μετρήσεις ΚΕΑΚ τόσο σε διαδοχικές μετρήσεις από τον ίδιο τον εξεταστή, όσο και στις μετρήσεις από διαφορετικούς εξεταστές. Συγκεκριμένα, η εκτίμηση του ΚΕΑΚ υπόκειται σε προκαταλήψεις του χειριστή και

η ακρίβειά του εξαρτάται από τις συνθήκες φόρτισης και την καρδιακή συχνότητα. Διαφορετικοί τρόποι απεικόνισης μπορούν να παράγουν σημαντικά διαφορετικές τιμές ΚΕΑΚ και η ακρίβεια των τεχνικών ποικίλλει μεταξύ εργαστηρίων και ιδρυμάτων. Επίσης φαίνεται να υπάρχει διαχρονική μεταβλητότητα στη συστολική λειτουργία που μπορεί να αντανακλά παρεμβάσεις όπως η αορτοστεφανιαία παράκαμψη, η αγγειοπλαστική, τα φάρμακα, η φυσική εξέλιξη της νόσου. Σημαντικές μεταβολές μπορούν να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου, λόγω προοδευτικής αναδιαμόρφωσης ή δευτερογενώς λόγω θεραπείας (65).

Επίσης παρουσιάζεται μικρή ευαισθησία αφού τα 2/3 των ΑΚΘ παρατηρούνται σε ασθενείς με ΚΕΑΚ > 30%, έτσι με τις σημερινές κατευθυντήριες οδηγίες αποκλείεται η πλειοψηφία των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο, αφού η συντριπτική πλειοψηφία των θυμάτων ΑΚΘ είτε δεν έχει προηγουμένως διαγνωστεί με κάποια καρδιολογική νόσο είτε έχει διατηρημένο ΚΕΑΚ ή ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης (141). Αυτό επιβεβαιώθηκε από βάσεις δεδομένων ασθενών που εμφάνισαν ΑΚΘ: στην πληθυσμιακή μελέτη Maastricht Circulatory Arrest Registry, το 51% των θυμάτων ξαφνικής κυκλοφορικής κατάρριψης σε υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης είχαν ΚΕΑΚ > 40%. Επίσης μεταξύ των ασθενών με καρδιακή ανακοπή και γνωστή καρδιακή νόσο, το 26% είχε εμφανή καρδιακή ανεπάρκεια και από αυτούς το 48% είχε ΚΕΑΚ < 30%. Ωστόσο, από το υπόλοιπο 74% των ασθενών που δεν είχε καρδιακή ανεπάρκεια, μόνο το 9% είχε ΚΕΑΚ λιγότερο από 30% (12).

Στη Μελέτη Oregon Sudden Unexpected Death Study, το ΚΕΑΚ ήταν μειωμένο σοβαρά στο 30%, ήπια με μέτρια μείωση είχαν το 22% και φυσιολογικό ήταν στο 48% των περιπτώσεων αιφνιδίου θανάτου. Παρόμοιες παρατηρήσεις έγιναν και στους επιζώντες από ΕΜ. Σε 2130 ασθενείς με ΕΜ, το 67% των περιπτώσεων ΑΚΘ εμφανίστηκε σε ασθενείς με ΚΕΑΚ >35% (5). Αξιοσημείωτο ότι στη μελέτη GUSTO, μόνο το 34% των ασθενών που κατέληξαν στα 2 χρόνια παρακολούθησης είχαν ΚΕΑΚ < 40% και επομένως πληρούσαν τα κριτήρια για εμφύτευση απινιδιστή στο πλαίσιο πρωτογενούς πρόληψης (142).

Όσο αφορά τη δευτερογενή πρόληψη ο μέσο ΚΕΑΚ των ασθενείς που ανένηψαν από καρδιακή ανακοπή στη μελέτη AVID ήταν 32%, CASH 45% και στην CIDS 34%, υποδηλώνοντας τη μειωμένη ευαισθησία του ΚΕΑΚ ως βασικού δείκτη

διαστρωμάτωσης κινδύνου ΑΚΘ. Έτσι τουλάχιστον το 50% αυτών των ασθενών δεν θα είχαν συμπεριληφθεί στις μελέτες πρωτογενούς πρόληψης ΑΚΘ, αν ληφθεί υπόψιν ότι πιθανότατα το ΚΕΑΚ προ της ανακοπής ήταν ακόμα υψηλότερο (71, 72, 73).

Η μειωμένη ευαισθησία του ΚΕΑΚ αποδείχθηκε καλά σε μια μετα-ανάλυση 20 μελετών με συνολικά 7.294 ασθενείς, όπου η ευαισθησία και η ειδικότητα του ΚΕΑΚ για μείζονα αρρυθμικά συμβάντα μετά από ΕΜ ήταν 59,1% (95% CI: 53.3–64.6%) και 77.8% (95% CI: 75.5–79.9%), αντίστοιχα. Επίσης, η κριτική ζώνη του ΚΕΑΚ < 30-40% συσχετίζεται με σχετικό κίνδυνο 4,3 για μείζονα αρρυθμολογικά συμβάντα (119). Φαίνεται ότι το ΚΕΑΚ συσχετίζεται περισσότερο με την ολική θνησιμότητα παρά με τον ΑΚΘ, που σημαίνει ότι ένα μειωμένο ΚΕΑΚ μετά το ΕΜ είναι παράγοντας κινδύνου όχι μόνο για αιφνίδιο αλλά και για μη αιφνίδιο θάνατο. Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών δεν θα ωφεληθεί από τον απινιδιστή λόγω του υψηλού «ανταγωνιστικού» κινδύνου μη αιφνίδιου καρδιακού θανάτου που δεν μπορεί να αποφευχθεί από τον απινιδιστή. Θα μπορούσε κανείς να πει ότι αυτοί οι ασθενείς είναι πολύ «άρρωστοι» για να επωφεληθούν από τον ICD (134). Σε μια πρόσφατη ανάλυση, 579 επιζώντες από ΕΜ ομαδοποιήθηκαν σύμφωνα με το ΚΕΑΚ: $\geq 58\%$, 49–58%, 36–49% και $\leq 36\%$. Όπως αναμενόταν, η συνολική θνησιμότητα στα 2έτη ήταν υψηλότερη σε ασθενείς των οποίων το ΚΕΑΚ ήταν $\leq 36\%$ από ό, τι σε ασθενείς με ΚΕΑΚ 36–49% (19,4% έναντι 9,0%). Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης ΑΚΘ ήταν η ίδια και για τα δύο τεταρτημόρια (6,3% και 6,2%, αντίστοιχα) (8).

Συμπερασματικά, το σοβαρά επηρεασμένο ΚΕΑΚ είναι το μόνο για το οποίο έχει αποδειχθεί πειστικά μια σχετική προγνωστική ικανότητα ΑΚΘ. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι η εκτίμησή του μπορεί να επιτευχθεί με πλειάδα μη επεμβατικών τεχνικών, το ΚΕΑΚ καθίσταται ένας ελκυστικός δείκτης, εξηγώντας την ευρεία χρήση του ως βασικού εργαλείου διαστρωμάτωσης ΑΚΘ στις σημαντικότερες έως σήμερα μελέτες ΑΚΘ στους μετεμφραγματικούς ασθενείς. Επομένως και παρά τους σοβαρούς περιορισμούς του, με σημαντικότερο το γεγονός ότι παραλείπει την πλειονότητα των περιπτώσεων ΑΚΘ που εμφανίζονται σε ασθενείς με διατηρημένο ή μέτρια επηρεασμένο ΚΕΑΚ, είναι το κύριο εργαλείο για την απόφαση σχετικά με την εμφύτευση ICD για την πρωτογενή πρόληψη του ΑΚΘ σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και αυτό που συνιστάται από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.

4.2.4 Έκτακτες κοιλιακές συστολές

4.2.4.1 Εισαγωγή- επιπολασμός

Η προέλευση των έκτακτων κοιλιακών συστολών (ΕΚΣ) από περιοχές απομακρυσμένες από το δίκτυο Purkinje παράγει αργή κοιλιακή ενεργοποίηση και ένα ευρύ σύμπλεγμα QRS που έχει συνήθως διάρκεια >120 ms. Η μορφολογία του QRS των έκτακτων συστολών διαφέρει από τη συνήθη εκπόλωση, και το T κύμα έχει αντίθετη κατεύθυνση από την κύρια απόκλιση του QRS. Ο επιπολασμός των ΕΚΣ σχετίζεται άμεσα με τον μελετώμενο πληθυσμό, τη μέθοδο ανίχνευσης και τη διάρκεια της παρατήρησης. Οι ΕΚΣ είναι πιο πιθανό να ανιχνευθούν σε ηλικιωμένους ασθενείς με περισσότερες συννοσηρότητες. Σε ασθενείς χωρίς γνωστή καρδιακή νόσο, οι ΕΚΣ έχουν παρατηρηθεί σε περίπου 1% των ηλεκτροκαρδιογραφημάτων ρουτίνας 12 απαγωγών διάρκειας 30 έως 60 δευτερολέπτων και έως και στο 6% των ΗΚΓ διάρκειας δύο λεπτών. Συγκριτικά, όταν χρησιμοποιείται 24ωρη περιπατητική παρακολούθηση, έως και 80% των φαινομενικά υγιών ατόμων έχουν περιστασιακά ΕΚΣ. Η συχνότητα εμφάνισης συχνών ΕΚΣ που υπερβαίνει το 20% των συνολικών καρδιακών παλμών είναι σπάνια, σε λιγότερο από 2% των ασθενών. Γενικά θεωρείται ότι ένας "φυσιολογικός αριθμός" ΕΚΣ σε έναν ενήλικα είναι <500 /24ωρο (144).

4.2.4.2 Μηχανισμοί γένεσης έκτακτων κοιλιακών συστολών

Οι ΕΚΣ μπορούν να παραχθούν με άμεση μηχανική, ηλεκτρική και χημική διέγερση του μυοκαρδίου, παρατηρούνται σε ισχαιμικό ή φλεγμονώδες μυοκάρδιο και κατά την αναισθησία ή τη χειρουργική επέμβαση. Επίσης, οι ΕΚΣ μπορεί να προκληθούν από φάρμακα, ηλεκτρολυτικές διαταραχές (π.χ. περίσσεια ασβεστίου, μειωμένο κάλιο, μαγνήσιο), καταστάσεις έντασης και άγχους, διάτασης του μυοκαρδίου και υπερβολική χρήση καπνού, καφεΐνης ή αλκοόλ. Η αυτόνομη διέγερση έχει ουσιαστικά αποτελέσματα στον καρδιακό ρυθμό και μπορεί να προκαλέσει ή να καταστέλλει πρώιμα κοιλιακά συμπλέγματα. Οι μηχανισμοί με τους οποίους δημιουργούνται ΕΚΣ περιλαμβάνουν: την επανείσοδο (ιδιαίτερα σε ασθενείς με δομικές καρδιακές παθήσεις, όπως στο επουλωμένο έμφραγμα του μυοκαρδίου), τον παθολογικό αυτοματισμό και την πυροδοτούμενη δραστηριότητα με τις πρώιμες και όψιμες μετεκπολώσεις (145, 146), (βλ. προηγούμενο κεφάλαιο Αρρυθμογένεσης).

4.2.4.3 Προγνωστική αξία έκτακτων κοιλιακών συστολών

Αν και η περιπατητική ηλεκτροκαρδιογραφία μπορεί να καταγράψει αξιόπιστα την παρουσία ΕΚΣ και ΜΕΚΤ, η καθημερινή αναπαραγωγικότητα της συχνότητας αυτών των αρρυθμιών είναι κακή. Οι συχνές ΕΚΣ έχουν συσχετιστεί με καρδιομυοπάθεια, ακόμη και απουσία παρατεταμένων κοιλιακών αρρυθμιών ή συμπτωμάτων. Η καρδιομυοπάθεια που σχετίζεται με τις ΕΚΣ είναι πιθανή σε άτομα που παρουσιάζουν ανεξήγητη καρδιομυοπάθεια και πολύ συχνές μονοεστιακές ΕΚΣ (συνήθως > 15% όλων των παλμών) (147).

Η παρουσία μη σύμπλοκων ΕΚΣ σε ασθενείς με φαινομενικά φυσιολογικές καρδιές σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα, όπως φαίνεται από τις ακόλουθες μελέτες. Στη μελέτη Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) για άτομα χωρίς γνωστή καρδιακή νόσο με παρακολούθηση για περισσότερα από 10 χρόνια, ασθενείς με μια μόνο ΕΚΣ σε ένα ΗΚΓ δύο λεπτών είχαν μεγαλύτερη από τη διπλάσια αύξηση της θνησιμότητας σε σύγκριση με εκείνα που δεν είχαν ΕΚΣ (148). Επίσης σε μια μετανάλυση οκτώ προοπτικών μελετών κοόρτης παρατήρησης (3.629 άτομα συνολικά) χωρίς εμφανή καρδιακή νόσο, η παρουσία ΕΚΣ συνδέθηκε με σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα θνησιμότητας όλων των αιτιών, καρδιαγγειακής θνησιμότητας ΑΚΘ (OR: 1,72; 95% CI: 1,28-2,31) (149). Σε μια ξεχωριστή μετανάλυση 11 μελετών κοόρτης παρατήρησης γενικού πληθυσμού (σύνολο 106.195 ατόμων), η παρουσία συχνών ΕΚΣ (οριζόταν ως τουλάχιστον μία ΕΚΣ σε ΗΚΓ 10 δευτερολέπτων ή περισσότερο από 30 ΕΚΣ σε καταγραφή μίας ώρας) σχετιζόταν με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο συνολικής καρδιακής θνησιμότητας (RR: 2,1; 95% CI: 1,7-2,5) και ΑΚΘ (RR: 2,6; 95% CI 1,9-3,6) (150).

Η θετική προγνωστική αξία των ΕΚΣ μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου για την πρόβλεψη καρδιακών αρρυθμικών συμβάντων ή θανάτου κυμαίνεται γενικά από 5% έως 15%, με αρνητική προγνωστική αξία στο 90% ή και περισσότερο (151). Στη δεκαετία του 1970 και του 1980, μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι οι ΕΚΣ (>10/ώρα) και η ΜΕΚΤ, όπως καταγράφεται από Holter ρυθμού σε ασθενείς μετά από ΕΜ, ήταν παράγοντες κινδύνου για μεταγενέστερη θνησιμότητα (106). Η μελέτη Multicenter Postinfarction Research Group ανέφερε ότι ΕΚΣ > 10/ώρα ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας μετά το ΕΜ (4). Ωστόσο, η απόπειρα καταστολής της αρρυθμίας με αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας I σε τέτοιους ασθενείς έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνησιμότητα.

Στην εποχή της θρομβόλυσης, η μελέτη GISSI-2 ανέφερε δεδομένα από 8.676 μετεμφραγματικούς ασθενείς: οι συχνές ΕΚΣ (> 10/ώρα) ήταν ένας σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της συνολικής (RR: 1,62) και της αιφνίδιας θνησιμότητας (RR: 2,24). Τα ποσοστά θνησιμότητας έξι μηνών ήταν 2,01% σε ασθενείς χωρίς κοιλιακές αρρυθμίες, 2,7% σε ασθενείς με 1-10 ΕΚΣ / ώρα, 5,5% σε αυτούς με > 10 ΕΚΣ / ώρα και 4,8% σε αυτούς με πολύπλοκες κοιλιακές αρρυθμίες (152). Σε άλλη μελέτη 575 επιζώντων από ΕΜ, > 10 ΕΚΣ /ώρα προέβλεπαν μη αρρυθμικό θάνατο, ενώ η ΚΤ προέβλεψε αρρυθμικό θάνατο σε πολυπαραγοντική ανάλυση (153). Ωστόσο, άλλες μελέτες ανέδειξαν αντιφατικά αποτελέσματα: σε 2.130 μετεμφραγματικούς ασθενείς > 10 ΕΚΣ /ώρα προέβλεπαν μη αιφνίδιο αλλά δεν προέβλεπαν ΑΚΘ σε πολυπαραγοντική ανάλυση (154). Επιπροσθέτως εάν οι ΕΚΣ συνδυαστούν και με άλλους δείκτες, η προγνωστική τους ισχύ αυξάνεται. Ειδικότερα, όταν συνδυάζονται με τη μείωση του ΚΕΑΚ, οι ΕΚΣ γίνονται ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για τη θνησιμότητα. Στη κλινική μελέτη European Myocardial Infarction Amiodarone (EMIA), μεταξύ των μετεμφραγματικών ασθενών με ΚΕΑΚ ≤ 40%, η θνησιμότητα ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με συχνές ή σύμπλοκες αρρυθμίες σε 24ωρη καταγραφή από ό, τι σε αυτούς χωρίς (20% έναντι 10%) (155).

Αν και τα δεδομένα είναι περιορισμένα, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ΕΚΣ από μόνες τους σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Αντίθετα, οι ΕΚΣ φαίνεται να έχουν προγνωστική αξία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια όταν οι ΕΚΣ σχετίζονται με δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος όπως παθολογική μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (156). Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός συχνών ΕΚΣ και μη εμμένουσας ΚΤ προβλέπει ανεξάρτητα τη θνησιμότητα σε περιπατητικούς ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και έχει ενσωματωθεί σε σκορ κινδύνου θνησιμότητας (157).

Συνοψίζοντας, οι ΕΚΣ σχετίζονται με το ΚΕΑΚ, μοιραζόμενες με αυτό τους ίδιους περιορισμούς όσον αφορά στην ευαισθησία, ειδικότητα και προγνωστική αξία, αναγνωρίζοντας μία ομάδα ασθενών με χειρότερη πρόγνωση και αυξημένη ολική θνητότητα παρά τον κίνδυνο για ΑΚΘ.

4.2.5 Κοιλιακή ταχυκαρδία

Η στεφανιαία νόσος είναι η πιο συχνή αιτία κλινικά τεκμηριωμένης κοιλιακής ταχυκαρδίας και κοιλιακής μαρμαρυγής (76% - 82% των ασθενών). Η συχνότητα εμφάνισης των κοιλιακών αρρυθμιών κατά την μακροχρόνια περίοδο μετά το ΕΜ φαίνεται να έχει μειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες, πιθανώς λόγω των σύγχρονων στρατηγικών στεφανιαίας επαναιμάτωσης και της φαρμακολογικής θεραπείας οι οποίες έχουν μειώσει τα ποσοστά θνησιμότητας ενός έτους σε λιγότερο από 5% στους μετεμφραγματικούς ασθενείς (158).

4.2.5.1 Ηλεκτροκαρδιογραφική αναγνώριση της κοιλιακής ταχυκαρδίας

Η ηλεκτροκαρδιογραφική διάγνωση της ΚΤ διακρίνεται από την εμφάνιση μιας σειράς τριών ή περισσότερων διαδοχικών, ασυνήθιστα διαμορφωμένων συμπλεγμάτων QRS μεγαλύτερων από 120 ms, με το διάστημα ST-T να κατευθύνεται αντίθετα από την κύρια κατεύθυνση του QRS. Εμμένουσα ορίζεται αυθαίρετα όταν διαρκεί περισσότερο από 30 δευτερόλεπτα ή όταν απαιτεί εξωτερική παρέμβαση τερματισμού λόγω αιμοδυναμικής κατάρρευσης. Η μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία (ΜΕΚΤ) ορίζεται, όταν σταματά αυθόρμητα σε λιγότερο από 30 δευτερόλεπτα (159). Η πολύμορφη ΚΤ οφείλεται συνήθως σε παθολογικό αυτοματισμό ή σε πυροδοτούμενη δραστηριότητα που σχετίζεται με ισχαιμία ή επαναιμάτωση. Στο πλαίσιο στεφανιαίας νόσου, θεωρείται δείκτης συνεχιζόμενης ισχαιμίας. Σε αντίθεση με τη μονόμορφη ΚΤ, η πολύμορφη ΚΤ σπάνια παρατηρείται σε ασθενείς με επουλωμένο ΕΜ απουσία οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Παρά τον υψηλό επιπολασμό των ΕΚΣ και της ΜΕΚΤ σε ασθενείς με καρδιομυοπάθεια, η εμμένουσα ΚΤ είναι ασυνήθιστη, αφού εμφανίζεται σε $\leq 5\%$ των ασθενών. Οι ασθενείς με αυτόματη εμμένουσα ΚΤ/ΚΜ διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για ΑΚΘ και τυπικά αντιμετωπίζονται με εμφυτεύσιμο καρδιακό απινιδιστή για δευτερογενή πρόληψη (160). Η εμμένουσα ΚΤ εντός 3 μηνών από ένα ΕΜ σχετίζεται με ποσοστό θνησιμότητας 2 ετών από 40% έως 50%, με τους περισσότερους θανάτους να είναι αιφνίδιοι (158).

4.2.5.2 Παθογένεση της κοιλιακής ταχυκαρδίας

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες υπεύθυνοι για κοιλιακές αρρυθμίες σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια. Η υποκείμενη δομική νόσος με εκτεταμένη βλάβη και ίνωση του μυοκαρδίου ή η απώλεια σύζευξης κυττάρων παρέχει το κατάλληλο υπόστρωμα για επανείσοδο κυρίως σε περιοχές γεινίασης φυσιολογικού με ινώδες και ισχαιμικό μυοκάρδιο (161). Μηχανικοί παράγοντες που μπορούν να μεταβάλουν τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες (ηλεκτρομηχανική ανάδραση) με αύξηση της τάσης του τοιχώματος και της διάταξη της αριστερής κοιλίας μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση της διασποράς της διάρκειας του δυναμικού ενεργείας και της επαναπόλωσης της μεμβράνης (162). Η καρδιακή ανεπάρκεια με την νευρο-ορμονική ενεργοποίηση μπορεί να προάγει το σχηματισμό αρρυθμίας μέσω ποικίλων μηχανισμών. Οι κατεχολαμίνες είναι αρρυθμογόνες λόγω της ικανότητάς τους να ενισχύουν τον αυτοματισμό, να προκαλούν πυροδοτούμενη δραστηριότητα, και να μεταβάλλουν την αγωγιμότητα και την ανερέθιστη περίοδο και μπορεί να προάγουν την επανείσοδο. Η αγγειοτενσίνη II μπορεί έμμεσα να προάγει τη γένεση αρρυθμίας μέσω χαμηλών επιπέδων καλίου ή μαγνησίου. Μπορεί επίσης να ενισχύσει τις επιδράσεις του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μέσω κεντρικών ή περιφερειακών δράσεων. Επίσης, η σχετική αγγειοσυστολή μεταβάλλει τις συνθήκες φόρτισης, επηρεάζοντας την τάση του τοιχώματος και τους μηχανικούς παράγοντες. Η ισχαιμία του μυοκαρδίου, μέσω των επιδράσεών της στις μεταβολές των ηλεκτρολυτών, την οξέωση, την ετερογένεια των ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων και άλλους μεσολαβητές, μπορεί να οδηγήσει σε αλλοίωση του ηλεκτροφυσιολογικού περιβάλλοντος, συμπεριλαμβανομένων περιφερειακών αλλαγών στην αγωγιμότητα και ανερεθιστότητα και αυξημένο αυτοματισμό. Τέλος τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μετεμφραγματικών ασθενών μπορούν άμεσα ή έμμεσα να προκαλέσουν αρρυθμίες (163).

4.2.5.3 Η κοιλιακή ταχυκαρδία ως προγνωστικός παράγοντας κινδύνου σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια

Η παρουσία ΜΕΚΤ συνδέεται στενά με τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, ενώ ο επιπολασμός της είναι υψηλότερος σε ασθενείς με χαμηλότερο ΚΕΑΚ (164). Μελέτες μετά από ΕΜ που δημοσιεύθηκαν στις αρχές της δεκαετίας του 1980 και 1990 αναγνώρισαν τις συχνές ΕΚΣ και ΜΕΚΤ ως ισχυρούς ανεξάρτητους

προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου αρρυθμίας και ΑΚΘ σε επιζώντες από ΕΜ με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Η παρουσία ΜΕΚΤ στην καταγραφή ΗΚΓ 24 ωρών ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας δυσμενούς πρόγνωσης στη μελέτη ATRAMI και αύξησε το ενδιαφέρον για την παρακολούθηση με Holter για διαστρωμάτωση του κινδύνου (165). Τα επεισόδια ΜΕΚΤ μικρής διάρκειας που εμφανίζονται εντός των πρώτων 48 ωρών μετά από ΕΜ δεν έχουν τον ίδιο κίνδυνο με παρόμοια επεισόδια που σημειώθηκαν μετά από 48 ώρες και συσχετίζονται με σημαντικό ετήσιο κίνδυνο ΑΚΘ (2,9 - 3,7 φορές) (166).

Στην φάση επούλωσης μετά από ΕΜ η μη εμμένουσα ΚΤ είναι συχνή σε ισχαιμική καρδιομυοπάθεια ενώ καταγράφεται στο 30% έως 80% των ασθενών κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας περιπατητικής παρακολούθησης καρδιακού ρυθμού με Holter ή στην ανίχνευση με εμφυτευμένες καρδιακές συσκευές (167). Η εμφάνιση της ΜΕΚΤ είναι σπανιότερη σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία επαναιμάτωσης μετά από ΕΜ εμφανίζεται στο 6,8 % των ασθενών ενώ ήταν στο 12% στην προθρομβολυτική εποχή (168). Σε μια μελέτη 500 ασθενών μετά από ΕΜ, η επαναιμάτωση μείωσε την επαγωγιμότητα σε μονόμορφη ΚΤ κατά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, καθώς και τη συχνότητα εμφάνισης αυτόματης ΚΤ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (112).

Αναμφισβήτητα η ΜΕΚΤ είναι προγνωστικός παράγοντας για μελλοντικές κακοήθεις αρρυθμίες και θνησιμότητα. Έχει αποδειχθεί συσχέτιση μεταξύ ΜΕΚΤ και θνησιμότητας σε ασθενείς με ισχαιμική και υπερτροφική καρδιομυοπάθεια, αλλά όχι στις περισσότερες άλλες μορφές καρδιομυοπάθειας. ΜΕΚΤ παρατηρήθηκε σε περιπατητική ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση σε 50 έως 80% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιομυοπάθεια. Μεταξύ 1.080 ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια κλάσης κατά NYHA III και IV στη μελέτη PROMISE, η συχνότητα της ΜΕΚΤ ήταν σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας τόσο του αιφνίδιου όσο και του μη αιφνίδιου θανάτου (169). Επίσης σε μελέτη 311 ασθενών, υπήρξε άμεση συσχέτιση μεταξύ του τελικού διαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας και του επιπολασμού της κοιλιακής αρρυθμίας (162). Παρόμοιες παρατηρήσεις έγιναν σε ασθενείς με διατηρημένο ΚΕΑΚ αφού σε 1.041 ασθενείς μετεμφραγματικούς ασθενείς με ΚΕΑΚ $\geq 40\%$, η ΜΕΚΤ στην παρακολούθηση με Holter συσχετίστηκε ανεξάρτητα με σοβαρά αρρυθμικά συμβάντα κατά τη διάρκεια της μελέτης. Συγκεκριμένα σε πολυπαραγοντική ανάλυση (HR: 3,3; 95% CI:1,1-10,2) είχε θετική προγνωστική αξία 7% αρνητική προγνωστική αξία 98,8% (118).

Μετά την μελέτη MUSTT διαφάνηκε ότι υπάρχει ένας ρόλος για την καταγραφή Holter προς ανίχνευση ΜΕΚΤ σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με σχετικά διατηρημένο ΚΕΑΚ >35-40% καθώς και ότι η ηλεκτροφυσιολογικά καθοδηγούμενη εμφύτευση απινιδιστή βελτιώνει την επιβίωση (58). Σε Φινλανδική μελέτη 700 μετεμφραγματικών ασθενών, η ΜΕΚΤ συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τον ΑΚΘ (HR: 4,1; 95% CI:1,3-13,0; $p < 0,01$) αλλά με τη θετική προγνωστική αξία να είναι μόλις 12% (170). Στη μελέτη MERLIN-TIMI 36, η συνεχής ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση 7 ημερών σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST, κατέγραψε τουλάχιστον ένα επεισόδιο ΜΕΚΤ σε περισσότερους από τους μισούς των 6.560 ασθενών στη συνολική κοόρτη. Σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ΚΤ, δεν υπήρχε αυξημένος κίνδυνος ΑΚΘ σε ασθενείς που είχαν έως και 3 εν σειρά ΕΚΣ (1,4% έναντι 1,2%). Όμως, τόσο τα βραχεία όσο και τα μεγαλύτερα επεισόδια ΜΕΚΤ (4-7 ή ≥ 8 παλμοί) συσχετίστηκαν σημαντικά με 2,3 έως 2,8 φορές αυξημένο ετήσιο κίνδυνο ΑΚΘ (171). Ο αυξημένος αυτός κίνδυνος διατηρούταν ανεξάρτητα από το ΚΕΑΚ. Στους ασθενείς με ΚΕΑΚ < 40% (HR: 2,7; 95% CI:1,0-8,0 και HR: 3,7; 95% CI:1,2-11,4 για την παρουσία 4-7 εν σειρά συστολών και ≥ 8 εν σειρά συστολών αντίστοιχα σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν έως και 3 συνεχόμενες ΕΚΣ. Στους ασθενείς με ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ (HR: 1,9; 95% CI: 1,1-3,6 και HR: 2,4; 95% CI 1,0-5,6 για την παρουσία 4-7 εν σειρά συστολών και ≥ 8 εν σειρά συστολών αντίστοιχα σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν έως και 3 εν σειρά ΕΚΣ. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η παρουσία ΚΤ με τουλάχιστον 8 εν σειρά ΕΚΣ κατά τις πρώτες 48ώρες από την εισαγωγή του ασθενούς δεν συσχετίστηκε με μετέπειτα εμφάνιση ΑΚΘ (171).

Επίσης, πολύ πρόσφατη Ιαπωνική μελέτη (JANIES) σε ασθενείς με προηγούμενο ΕΜ, με διατηρημένο ή ήπια επηρεασμένο ΚΕΑΚ μελέτησε τη χρησιμότητα στη διαστρωμάτωση κινδύνου για σοβαρά καρδιακά επεισόδια μη επεμβατικών ΗΚΓκών δεικτών που προέρχονται από Holter 24 ώρου. Η θετική και αρνητική προγνωστική αξία της συνδυασμένης αξιολόγησης με παθολογικά ΟΔ και ΜΕΚΤ ήταν 56% και 94%, αντίστοιχα, για την πρόβλεψη της κοιλιακής θανατηφόρου αρρυθμίας (172). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η συνδυασμένη αξιολόγηση των ΟΔ και της ΜΕΚΤ ήταν ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας αρρυθμικών συμβάντων (HR: 14,1; 95% CI: 3,4–58,9; $p < 0,0001$) (172).

Ακόμη και στην εποχή των σύγχρονων θεραπειών με βήτα αποκλειστές η MEKT αποδείχθηκε ότι είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για ΑΚΘ (HR: 3,5; 95% CI: 1,5-8,1) σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με σχετικά διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (ΚΕΑΚ > 35%), ανεξάρτητα από σακχαρώδη διαβήτη, ηλικία και ΚΕΑΚ (14). Σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας η MEKT συνοδευόμενη από επαγωγιμότητα εμμένουσας ΚΤ κατά τη διάρκεια ΠΚΔ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ΑΚΘ (8).

Βέβαια υπάρχουν και μερικά αντικρουόμενα αποτελέσματα από άλλες μελέτες που δείχνουν ότι η MEKT μπορεί να μην λειτουργεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της μακροχρόνιας θνησιμότητας, ιδίως όταν λαμβάνονται υπόψη και άλλοι συνδυασμοί όπως το ΚΕΑΚ. Στη μελέτη CARISMA, η MEKT στην Holter καταγραφή δεν προέβλεπε ΚΜ ή συμπτωματική εμμένουσα ΚΤ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (173). Αυτή η ασυμφωνία θα μπορούσε να εξηγηθεί από την ακραία χρονική μεταβλητότητα της MEKT σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών σε συνδυασμό με το ευρύ φάσμα του χρονισμού των εγγραφών Holter.

Συνοψίζοντας, η MEKT σχετίζεται με το ΚΕΑΚ, έχει όμως περιορισμούς όσον αφορά στην ευαισθησία, στην ειδικότητα και στην προγνωστική αξία. Ωστόσο, σύμφωνα με τις προαναφερόμενες μελέτες, η παρουσία MEKT φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΑΚΘ στους ασθενείς με διατηρημένο ΚΕΑΚ και ως εκ τούτου δύναται να προσφέρει στην περαιτέρω διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΚΘ των εν λόγω ασθενών.

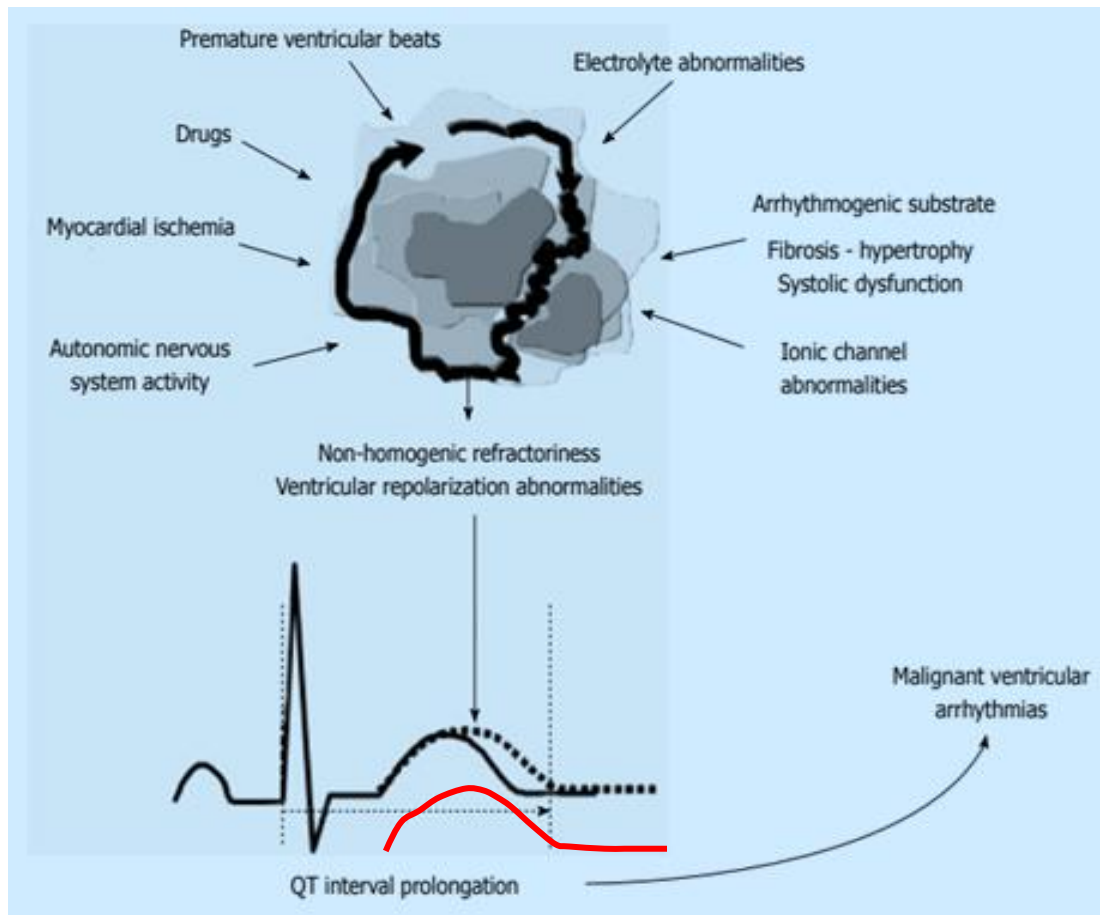
4.3 Δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου για ΑΚΘ σχετιζόμενοι με διαταραγμένη επαναπόλωση

4.3.1 Η διάρκεια της επαναπόλωσης

Η καταγραφή των ρευμάτων της κυτταρικής μεμβράνης αποκάλυψε ότι το ΗΚΓ επιφανείας είναι το συγχρονισμένο άθροισμα των δυναμικών ενέργειας των κυττάρων των κόλπων και των κοιλιών. Η κοιλιακή εκπόλωση και επαναπόλωση εκφράζεται ως το διάστημα από την αρχή του συμπλέγματος QRS έως το τέλος του κύματος T, δηλαδή το διάστημα QT στο ΗΚΓ επιφανείας. Η επαναπόλωση αποτελεί μια περίοδο

ανάληψης με την επιστροφή των ιόντων στην προηγούμενη κατάσταση ηρεμίας τους η οποία αντιστοιχεί στη χαλάρωση του μυοκαρδίου, θέτοντας έτσι μια παύση έως την επόμενη εκπόλωση και συστολή. Υπάρχουν πολλές αποδείξεις που υπογραμμίζουν το ρόλο των μεταβολών της κοιλιακής επαναπόλωσης στην προδιάθεση για θανατηφόρες αρρυθμίες ενώ η ανάλυση της διάρκειας της κοιλιακής επαναπόλωσης έχει γίνει ένα ενδιαφέρον εργαλείο για τη βελτίωση της διαστρωμάτωσης του κινδύνου των αρρυθμικών συμβάντων με την ενσωμάτωση της σε άλλες καθιερωμένες παραμέτρους (174). Η διάρκεια της επαναπόλωσης καθορίζεται από τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας (ΔΕ) των κοιλιών. Έτσι, η παράταση του ΔΕ συνεπάγεται και παράταση της επαναπόλωσης. Στην περίπτωση που το ΔΕ παρατείνεται, πρώιμες μετεκπολώσεις μπορεί δυνητικά να παρουσιαστούν οι οποίες ακολούθως μπορεί να πυροδοτήσουν αρρυθμίες (175).

Διαφορετικές καρδιακές δομικές και ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές μπορεί να προκαλέσουν ανωμαλίες στα δυναμικά ενεργείας και στην ανερέθιστη περίοδο και τις ταχύτητες αγωγής γειτονικών μυοκαρδιακών περιοχών οδηγώντας σε διαταραχές της επαναπόλωσης και εμφάνιση σοβαρών κοιλιακών αρρυθμιών (**Εικόνα 11**). Έχει αποδειχθεί ότι η δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) επηρεάζει τα δυναμικά ενέργειας μέσω της ρύθμισης της δραστηριότητας των διαύλων ιόντων (176). Επιπλέον, διάφοροι παράγοντες όπως τα φάρμακα, η προχωρημένη ηλικία, το γυναικείο φύλο, μπορούν να προκαλέσουν παρατεταμένη επαναπόλωση προδιαθέτοντας σε αρρυθμικά συμβάντα.



Εικόνα 11: Δομικές και λειτουργικές καρδιακές διαταραχές και η αλληλεπίδραση με παράγοντες όπως ΑΝΣ, ισχαιμία, φάρμακα, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, έκτακτες κοιλιακές συστολές προκαλούν ανομοιογενή ανερέθιστη περίοδο και παθολογική κοιλιακή επαναπόλωση οδηγώντας σε παράταση του διαστήματος QT. (πηγή: Monitillo F et al. Ventricular repolarization and arrhythmic risk World J Cardiol 2016 January 26; 8(1): 57-73).

4.3.1.1 Μέτρηση του QT διαστήματος

Το διάστημα QT που αντανακλά τη κοιλιακή επαναπόλωση αλλάζει σε σχέση με την καρδιακή συχνότητα. Δηλαδή, καθώς αυξάνεται η καρδιακή συχνότητα το διάστημα QT βραχύνεται. Αυτές οι αλλαγές καθιστούν δυσκολότερη τη σύγκριση των διαστημάτων QT που μετρώνται σε διαφορετική καρδιακή συχνότητα. Συνεπώς, για να βελτιωθεί η αξιοπιστία της μέτρησης QT το διάστημα QT πρέπει να διορθώνεται με βάση την καρδιακή συχνότητα (QT_c) χρησιμοποιώντας διάφορους μαθηματικούς τύπους (177). Οι πλέον συνήθεις τύποι διόρθωσης είναι του Bazett ($QT_c = QT/\sqrt{RR}$) και του Fridericia ($QT_c = QT/\sqrt[3]{RR}$). Ο τύπος του Bazett είναι ακριβής σε συχνότητες 60-100/ λεπτό. Ο Fridericia, θεωρείται ότι επιτυγχάνει πιο ακριβή διόρθωση σε

ασθενείς με ταχυκαρδία. Σημειωτέον ότι οι απαγωγές για την σωστότερη μέτρηση του QT είναι η II και η V5. Έχει οριστεί το ανώτατο όριο για το φυσιολογικό QTc τα 460 ms για τις γυναίκες και τα 450 ms για τους άνδρες, ενώ το χαμηλότερο το όριο ορίζεται στα 390 ms. Άλλες παράμετροι που εκτιμούν την ετερογένεια/ ανομοιογένεια της επαναπόλωσης είναι η διασπορά του QT (QTd) που ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ του μέγιστου QT και του ελάχιστου QT (έχει δειχτεί ότι σχετίζεται με την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών), η δυναμικότητα του QT, η μεταβλητότητα των δυναμικών του T κύματος, ο δείκτης μεταβλητότητας του QT, και η γωνία QRS-T (178).

4.3.1.2 Προγνωστική σημασία στην ισχαιμική καρδιοπάθεια

Καρδιαγγειακές παθήσεις που προδιαθέτουν την παράταση του QT διαστήματος είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, η βραδυκαρδία και η ισχαιμία του μυοκαρδίου. Η σημαντική παράταση του διαστήματος QT είναι ένας καλά τεκμηριωμένος παράγοντας προαρρυθμικού κινδύνου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, υπερτροφική καρδιομυοπάθεια ή καρδιακή ανεπάρκεια και σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που παρατείνουν το QT. Ωστόσο, η κλινική χρησιμότητα της μέτρησης QT έχει αποδειχθεί κυρίως στο σύνδρομο μακρού QT (179). Επίσης, η διάρκεια του διαστήματος QT είναι ένας καθοριστικός παράγοντας της θνησιμότητας στον γενικό πληθυσμό. Μια μετανάλυση 23 μελετών έδειξε ότι μια αύξηση 50 ms στο διάστημα QT σχετίζεται με σχετικό κίνδυνο (RR) 1,20 για θνησιμότητα όλων των αιτιών και 1,29 για καρδιαγγειακή θνησιμότητα (182).

Η παράταση του QTc έχει παρατηρηθεί ευρέως σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και έχει προταθεί ως μία από τις πρώτες ανωμαλίες του ΗΚΓ στη διατοχωματική ισχαιμία και ως προγνωστικός δείκτης αρρυθμικών συμβάντων. Μετεμφραγματικοί ασθενείς με QTc >450 msec παρουσιάζουν 2-3πλάσιο κίνδυνο για ΑΚΘ εν συγκρίσει προς εκείνους με QTc < 450 msec. Ο αρρυθμιολογικός κίνδυνος μπορεί να προβλεφθεί καλύτερα από το μέσο QTc 24ωρου σε καταγραφή Holter σε σχέση με το QTc υπολογιζόμενο από το ΗΚΓ (180). Έτσι, η αξιολόγηση του διαστήματος QTc έχει θεωρηθεί ένα ενδιαφέρον εργαλείο για την αξιολόγηση του αρρυθμικού κινδύνου που βελτιώνει την ακρίβεια της εξατομικευμένης καρδιαγγειακής πρόγνωσης όταν σχετίζεται με συμβατικά μοντέλα κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις (181,188).

Μελέτες από τους Schwartz και Wolf διερεύνησαν την απόλυτη διάρκεια επαναπόλωσης του μυοκαρδίου καθώς και τη διασπορά κατά τη διάρκεια της επαναπόλωσης και ανέφεραν ότι το διάστημα QT ήταν μεγαλύτερο σε μια μικρή ομάδα ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου σε σχέση με αντίστοιχους μάρτυρες (183). Μάλιστα σημείωσαν μια συσχέτιση μεταξύ της παράτασης του διαστήματος QT και της εμφάνισης ΑΚΘ σε μια περίοδο παρακολούθησης δέκα ετών (183). Η σχέση μεταξύ παράτασης QT και ΑΚΘ ήταν ιδιαίτερα εντυπωσιακή και στο ότι όλοι οι θάνατοι σε αυτή τη μελέτη ταξινομήθηκαν ως αιφνίδιοι, υποδηλώνοντας μια αιτιώδη σχέση μεταξύ της διάρκειας QT διαστήματος και των κοιλιακών αρρυθμιών στην μετεμφραγματική περίοδο. Οι παρατηρήσεις των Schwartz και Wolf επιβεβαιώθηκαν εν μέρει σε μια εξέταση δεδομένων από τη μελέτη Beta-blocker Heart Attack Trial στην οποία η συνολική, αλλά όχι ειδικής αιτίας θνησιμότητα, σχετιζόταν με το διάστημα QT (184). Μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ διασποράς του QT και επιβίωσης, δεν έχει παρατηρηθεί σταθερή σχέση μεταξύ της διασποράς του QT διαστήματος και αρρυθμικών συμβάντων.

Παρόμοια, σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια, το βασικό διάστημα QTc εντός των φυσιολογικών ορίων φαίνεται να σχετίζεται με σημαντική μείωση της θνησιμότητας, υποδηλώνοντας την πιθανή χρησιμότητά του στον εντοπισμό ασθενών που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από προφυλακτική θεραπεία με αντιαρρυθμικά φάρμακα. Το παρατεταμένο διάστημα QTc έχει βρεθεί ότι είναι ένας ισχυρός, ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για τις ανεπιθύμητες εκβάσεις σε ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια με επίπεδα BNP > 400 pg / mL (185). Επίσης η παράταση του QT διαστήματος έχει συσχετιστεί με τη θνησιμότητα σε μελέτες παρατήρησης ασθενών με μειωμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (186). Σε μια υπομελέτη 476 ασθενών που έλαβαν ICD για πρωτογενή πρόληψη ΑΚΘ στη MADIT-II, η αυξημένη μεταβλητότητα QT συσχετίστηκε με εμφάνιση αυτόματης ΚΤ ή ΚΜ.

Τέλος, σε μελέτη ασθενών με στεφανιαία νόσο στους οποίους πραγματοποιήθηκε ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος, οι ασθενείς με διασπορά QT, QTd > 120 msec εμφάνισαν εμμένουσα ΚΤ, ενώ όσοι είχαν QTd < 90 msec δεν εμφάνισε κανείς (187).

4.3.2 Οι εναλλακτικές του T κύματος (T- Wave Alternans)

4.3.2.1 Εισαγωγή

Οι εναλλαγές του T κύματος (T- Wave Alternans) αναφέρονται στην περιοδική από παλμό με παλμό μεταβλητότητα στο χρονοισμό, στο σχήμα και / ή στο μέγεθος των κυμάτων T στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας. Ηλεκτρική αστάθεια με τη μορφή των εναλλαγών του T κύματος (ETK) μπορεί να προκύψει από μεταβολές στο δυναμικό της μυοκαρδιακής κυτταρικής μεμβράνης ως αποτέλεσμα απότομης αποκατάστασης του δυναμικού ενεργείας (ΔΕ) δηλαδή της σχέσης δυναμικού ενεργείας και του διαστολικού διαστήματος που προηγείται.

Οι εναλλαγές στον ενδοκυττάριο κύκλο ασβεστίου και η ανώμαλη ανακύκλωση του αποτελούν τον πιο σημαντικό μηχανισμό για έκλυση τους, ενώ η παρουσία τους αντανάκλα την έκταση της χωροχρονικής ετερογένειας κατά την επαναπόλωση. Με την ανάπτυξη μηχανογραφημένων εργαλείων φιλτραρίσματος και φασματικής ανάλυσης, μπορεί να ανιχνευτούν ETK της τάξης των μικροβόλτ (μV) οι οποίες είναι ευαίσθητες και ειδικές για την πρόβλεψη κοιλιακών αρρυθμιών σε διάφορα κλινικά σενάρια (189). Οι αποσυγχρονισμένες εναλλαγές συνεπιφέρουν απότομη εγκατάσταση ετερογενών κλίσεων επαναπόλωσης σε γειτονικές μυοκαρδιακές περιοχές και θεωρούνται ιδιαιτέρως αρρυθμογόνες διότι οδηγούν σε επανείσοδο και ΚΤ/ΚΜ (190). Καταστάσεις που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών (π.χ. αυξημένος καρδιακός ρυθμός, έκτακτες κοιλιακές συστολές, στεφανιαία ισχαιμία και αδρενεργική διέγερση) ενισχύουν επίσης τις ETK και αντιστρόφως, παρεμβάσεις όπως β-αποκλειστές, συμπαθητική εκφύλιση και διέγερση του παρασυμπαθητικού μειώνουν την ευαισθησία σε κοιλιακές αρρυθμίες προκαλώντας επίσης μείωση των ETK (189)

4.3.2.2 Παθοφυσιολογία των εναλλαγών του T κύματος

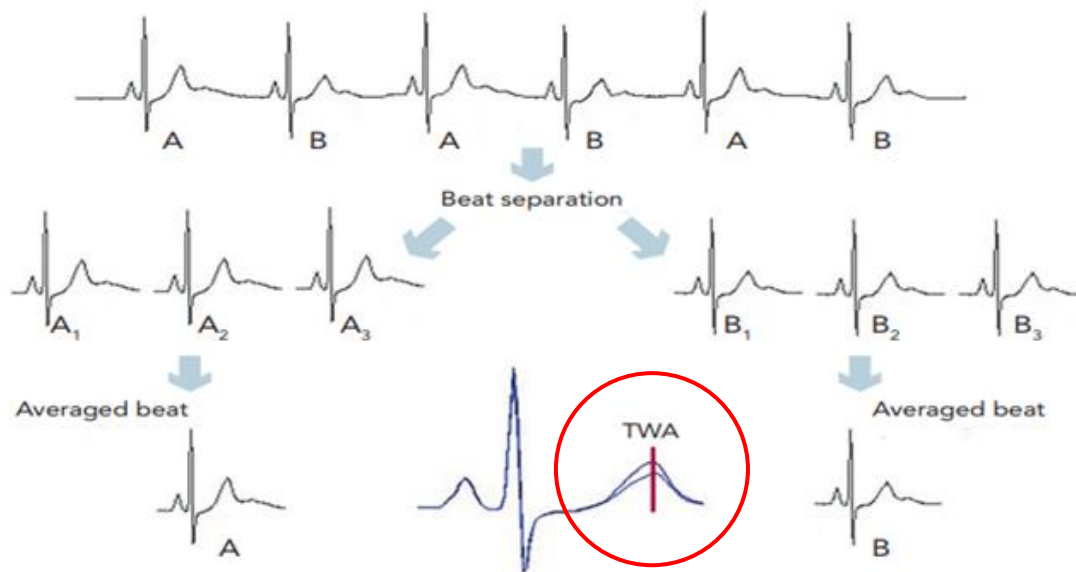
Σύμφωνα με την υπόθεση της ετερογένειας των ιστών, η διασπορά της επαναπόλωσης οδηγεί σε διαφορές στον χρόνο της ηλεκτρικής επαναπόλωσης και στην αγωγή μεταξύ των μυοκυττάρων. Ο μεγαλύτερος χρόνος ανάνηψης ή ο καθυστερημένος χρόνος ενεργοποίησης σε ορισμένα μυοκύτταρα μπορεί να αλλάξει

την εκπόλωση τους από παλμό σε παλμό. Ο μηχανισμός των ΕΤΚ και η αρρυθμική τους δυναμική σε ασθενείς που κινδυνεύουν από ΑΚΘ μπορεί να επηρεαστεί από μηχανικές και ιοντικές ανωμαλίες που υπάρχουν στην καρδιακή ανεπάρκεια. Επίσης, η υπερβολική υπερφόρτωση όγκου αυξάνει τις ΕΤΚ, γεγονός που υποδηλώνει το ρόλο της μυοκαρδιακής μηχανικής διάταξης (191, 192).

4.3.2.3 Μέθοδοι ανάλυσης των εναλλαγών του T κύματος

Η φασματική μέθοδος απαιτεί από τον ασθενή να επιτύχει μια καρδιακή συχνότητα στόχου 105-110 παλμών/λεπτό για μια χρονική διάρκεια και αναλύει με τεχνική ταχέως μετασχηματισμού Fourier ενσωματωμένη στο λογισμικό του υπολογιστή τις διακυμάνσεις του T κύματος (189). Συγκεκριμένα σχηματίζεται ένα σύνθετο φάσμα ισχύος των διακυμάνσεων του ύψους του τμήματος ST-T σε 128 συνεχόμενα συμπλέγματα στο ΗΚΓ ευθυγραμμισμένα με το QRS (189). Εάν το επίπεδο ΕΤΚ που υπολογίζεται με τη Φασματική Μέθοδο υπερβαίνει τα 1,9 μV , τότε η δοκιμή θεωρείται θετική. Η μέθοδος τροποποιημένου μέσου όρου μετακίνησης (Modified Moving Average -MMA) βασίζεται στον χρονικό τομέα και χρησιμοποιεί αναδρομική μέση τιμή συγκερασμού (**Εικόνα 12**).

Η διαστρωμάτωση των παθολογικών τιμών και του κινδύνου βασίζεται στην μέγιστη τιμή ΕΤΚ χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του τροποποιημένου μέσου όρου μετακίνησης, τα επίπεδα αποκοπής $\geq 47 \mu\text{V}$ και $\geq 60 \mu\text{V}$ έχουν συνηθέστερα χρησιμοποιηθεί για τον ορισμό ανώμαλου και σοβαρά ανώμαλων ΕΤΚ, αντίστοιχα (193). Τιμές $< 20\mu\text{V}$ δεν φαίνεται να δείχνουν αυξημένο κίνδυνο (193). Τιμές ΕΤΚ $\geq 53 \mu\text{V}$ μετρημένες κατά τη μέγιστη καρδιακή συχνότητα από Holter 24 ωρου έχουν αναφερθεί ως κριτικό όριο το οποίο προσδιορίζει ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για ΑΚΘ και καρδιαγγειακή θνησιμότητα (194).



Εικόνα 12: Ο αλγόριθμος συσσωρεύει διαχωρίζοντας συνεχώς τις μονές από τις ζυγές ακολουθίες σε δυο ξεχωριστούς κάδους και δημιουργεί κατά μέσο όρο σύμπλοκα και για τους δύο κάδους. Αυτά τα σύμπλοκα στη συνέχεια υπερτίθενται και η μέγιστη διαφορά μεταξύ των μονών και ζυγών συμπλεγμάτων σε οποιοδήποτε σημείο του τμήματος JT υπολογίζεται κατά μέσο όρο για κάθε 10 ή 15 δευτερόλεπτα και αναφέρεται ως τιμή ETK. (πηγή: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology 2017;19:529-534)

4.3.2.4 Ενδείξεις και προγνωστική σημασία των εναλλαγών του T κύματος

Οι ETK χρησιμοποιήθηκαν κυρίως ως εργαλείο για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου για ΑΚΘ. Η φασματική μέθοδος έχει δείξει ότι οι ETK είναι προγνωστικές για μελλοντικά καρδιαγγειακά επεισόδια, κυρίως με ισχαιμική καρδιακή νόσο και προγενέστερο ΕΜ, αλλά και σε μη ισχαιμική καρδιομυοπάθεια και καρδιακή ανεπάρκεια. Στις περισσότερες από τις μελέτες, ο κίνδυνος που σχετίζεται με ETK είναι τουλάχιστον διπλάσιος έως τριπλάσιος (195). Η προγνωστική σημασία της μεθόδου του τροποποιημένου μέσου όρου μετακίνησης του T κύματος επιβεβαιώθηκε σε > 6.000 ασθενείς με μειωμένο ή και διατηρημένο ΚΑΕΚ, συμπεριλαμβανομένων αυτών με στεφανιαία νόσο και προγενέστερο ΕΜ (196). Σε μια μετανάλυση (189) για τις ETK με περιπατητικού ΗΚΓ, η ομάδα με θετικές ETK είχε πάνω από επτά φορές κίνδυνο ΑΚΘ σε σύγκριση με εκείνους με αρνητικές ETK. Η μεγαλύτερη χρησιμότητα των ETK έγκειται στην υψηλή αρνητική τους αξία για

σοβαρές κοιλιακές ταχυαρρυθμίες και ΑΚΘ και ως εκ τούτου στον εντοπισμό ατόμων με χαμηλό κίνδυνο. Μελέτες δείχνουν ότι η αρνητική προγνωστική τιμή των TWA για αρρυθμικά συμβάντα που συμβαίνουν εντός ενός έτους υπερβαίνει το 90 % (195, 196).

Μια μετανάλυση του 2006 περιελάμβανε 2.608 ασθενείς από 19 προοπτικές μελέτες για ΕΤΚ (197). Η συνολική θετική και αρνητική προγνωστική αξία των ΕΤΚ για κοιλιακά αρρυθμικά συμβάντα ήταν 19% και 97% αντίστοιχα. Η θετική προγνωστική αξία ήταν χαμηλότερη και η αρνητική προγνωστική αξία ήταν ελαφρώς υψηλότερη σε μετεμφραγματικούς ασθενείς (6% και 99%, αντίστοιχα). Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι οι ασθενείς στις μελέτες μετά το ΕΜ είχαν μέσο ΚΕΑΚ μεταξύ 45% και 56%.

4.3.2.5 Προγνωστική αξία εναλλαγών του T κύματος σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια

Σε μια προοπτική μελέτη 102 ασθενών με πρόσφατο ΕΜ (7 - 30 ημέρες πριν), ο κίνδυνος εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας ή κοιλιακής μαρμαρυγής ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με ΕΤΚ, ιδιαίτερα σε αυτούς που είχαν επίσης θετικά ΟΔ (198). Η ευαισθησία και η ειδικότητα των ΕΤΚ για την πρόβλεψη αρρυθμικών συμβάντων ήταν 93% και 59%, αντίστοιχα. Επίσης, μια πολυκεντρική μελέτη 850 διαδοχικών επιζώντων μετά από ΕΜ, οι ΕΤΚ εκτιμήθηκαν σε 2 έως 10 εβδομάδες σε 701 ασθενείς και από αρκετούς μήνες έως δύο χρόνια σε 149 ασθενείς (199). Ο κίνδυνος θανάτου ή κοιλιακής μαρμαρυγής είχε προβλεφθεί καλύτερα από τις ΕΤΚ (RR: 5,9) και το ΚΕΑΚ <40% (RR: 4.4). Η ευαισθησία και η ειδικότητα των ΕΤΚ για την πρόβλεψη αρρυθμικών συμβάντων ήταν 92% και 61% αντίστοιχα (199).

Σε μια μεγάλη μελέτη παρατήρησης 768 ασθενών υψηλού κινδύνου με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια (πάνω από το 80% είχε προηγούμενο ΕΜ, ενώ το μέσο ΚΕΑΚ ήταν 27% και το 51% είχε απινιδωτή) με μέση παρακολούθηση 18 μηνών, μη αρνητικό αποτέλεσμα μελέτης των ΕΤΚ συσχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα και αρρυθμική θνησιμότητα (HR: 2,24 και 2,29, αντίστοιχα, σε σύγκριση με ασθενείς με αρνητικές ΕΤΚ) (200). Στη μελέτη MASTER 575 μετεμφραγματικών ασθενών με ΚΕΑΚ \leq 30% και εμφυτευμένο απινιδιστή, παρουσία μη αρνητικών ΕΚΤ συσχετίστηκε με αυξημένη ολική θνητότητα (HR: 2,04; 95% CI: 1,10-3,78)

παρότι δεν αναδείχτηκε συσχέτιση με την εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας (HR: 1,26; 95% CI: 0,76-2,09) (201). Τέλος στη μελέτη εκτίμησης κινδύνου REFINE (139) μετά από EM με μη επεμβατική ηλεκτροφυσιολογική αξιολόγηση, σε 322 ασθενείς με ΚΕΑΚ <50% αξιολογήθηκαν οι ETK. Οι ETK που εκτιμήθηκαν σε 2-4 εβδομάδες μετά το EM δεν είχαν καμία σχέση με το σύνθετο καταληκτικό σημείο του καρδιακού θανάτου ή της αποτραπείσας καρδιακής ανακοπής, ενώ οι παθολογικές ETK που αξιολογήθηκαν στις 10–14 εβδομάδες μετά το EM συσχετίστηκαν με περίπου τριπλάσια αύξηση στον κίνδυνο καρδιακού θανάτου ή καρδιακής ανακοπής (139). Τα αποτελέσματα της μελέτης REFINE για τις ETK που προκλήθηκαν και μετρήθηκαν μετά πρωτόκολλο άσκησης παρουσίασαν παρόμοιο σχετικό κίνδυνο (2,75 έναντι 2,94) με τις εναλλαγές του T κύματος από Holter 24 ώρου όσον αφορά το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο του καρδιακού θανάτου ή της καρδιακής ανακοπής και ήταν επίσης προγνωστικές για ΚΜ ή αρρυθμιολογικό θάνατο (139, 194).

Οι ETK ήταν επίσης προγνωστικές για αρρυθμικά συμβάντα σε μια μεγάλη σειρά από μετεμφραγματικούς ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης $\geq 40\%$ (118). Οι ETK ήταν θετικές στο 18% των ασθενών και αυτό το αποτέλεσμα στην πολυπαραγοντική ανάλυση συσχετίστηκε με έναν προσαρμοσμένο λόγο κινδύνου (HR) για αρρυθμικά επεισόδια 19,7 (95% CI: 5.5–70.4, $p = 0.0001$). Αρρυθμικά συμβάντα εμφανίστηκαν σε <1% των ασθενών με αρνητικές ETK και στο 9% των ασθενών με θετικές ETK. Η αρνητική προγνωστική αξία των ETK υπολογίστηκε στο 99,6% (118). Σε πρόσφατη μελέτη 227 ασθενών μετά από EM (202), η παρουσία παθολογικών EKT σε holter 24ώρου, με τη μέθοδο τροποποιημένου μέσου όρου μετακίνησης, 1-15 ημέρες μετά από EM, προέβλεψε επιτυχώς την εμφάνιση ΑΚΘ (HR: 17,78; 95% CI: 3,75- 84,31).

Πολυπαραγοντικές αναλύσεις έχουν δείξει ότι οι ETK προβλέπουν κοιλιακές αρρυθμίες ανεξάρτητα από το μειωμένο ΚΕΑΚ, αν και σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Η μελέτη ABCD συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της εμφύτευσης ICD καθοδηγούμενη είτε από παθολογικές ETK είτε καθοδηγούμενη από ηλεκτροφυσιολογική μελέτη σε 566 ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και ΚΕΑΚ < 40% (203). Δείχθηκε ότι τα αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα και η θετική (9%) και αρνητική (95%) προγνωστική αξία των EKT ήταν παρόμοια με της καθοδηγούμενης από ΗΦΜ (203).

Συμπερασματικά, οι ETK φαίνεται να έχουν προγνωστική αξία ως δείκτης αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με διατηρημένο ΚΕΑΚ και περιορισμένη σε αυτούς με μειωμένο ΚΕΑΚ. Συγκεκριμένα, έχουν σημαντική αρνητική προγνωστική σημασία και όχι τόσο θετική προγνωστική αξία.

4.4 Δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο σχετιζόμενοι με επηρεασμένη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος

4.4.1 Εισαγωγή

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα θεωρείται παραδοσιακά ότι ρυθμίζει τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των παραγόντων που προκαλούν κοιλιακές ταχυαρρυθμίες και το υποκείμενο ηλεκτροφυσιολογικό υπόστρωμα. Σχετικές αυξήσεις στον συμπαθητικό τόνο συσχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα μετά από ΕΜ. Δείκτες που επιδιώκουν να στρωματοποιήσουν τον κίνδυνο αντανακλώντας την παθολογική λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος περιλαμβάνουν την μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (Heart Rate Variability), τον στροβιλισμό της καρδιακής συχνότητας (Heart Rate Turbulence), η ευαισθησία τασεοϋποδοχέων (Baroreceptor Sensitivity) και την ικανότητα επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού (Deceleration Capacity). Παρόλο που οι μηχανισμοί με τους οποίους η αλλοιωμένη συμπαθητική νεύρωση διαμορφώνει τις καρδιακές ηλεκτρικές ιδιότητες είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι. Τοπικά ετερογενής συμπαθητική δραστηριότητα θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένη διασπορά της διέγερσης του μυοκαρδίου και της ανερεθιστότητας του, μέσω της αδρενεργικής διέγερσης των ιοντικών ρευμάτων, συμπεριλαμβανομένων των I_{CaL} , I_{Ks} και I_{Cl} (204). Η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα, χωρίς να ανταγωνίζεται από την παρασυμπαθητική δραστηριότητα, προάγει την αρρυθμία μέσω μείωσης της κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου, αύξησης της πυροδοτούμενης δραστηριότητας και του αυτοματισμού και τέλος από την ταχυκαρδία και την ισχαιμία με αύξηση των τοπικών συγκεντρώσεων εξωκυττάριου καλίου στις ισχαιμικές περιοχές. Η παρασυμπαθητική διέγερση αντιτίθεται σε αυτές τις αλλαγές και ελαττώνει τα αποτελέσματα της συμπαθητικής διέγερσης παρατείνοντας την

ανερέθιστη περίοδο, αυξάνοντας το όριο γένεσης ΚΜ και μειώνοντας τον αυτοματισμό. Επίσης, η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα προάγει τη φλεγμονή ενώ η παρασυμπαθητική δραστηριότητα την μετριάζει. Βέβαια, από την προοπτική του πολύ-πνευμονογατρικού (polyvagat) συστήματος, είναι απλοϊκό να υποθέσουμε ότι «η υψηλότερη παρασυμπαθητική δραστηριότητα είναι πάντα καλύτερη», καθώς η υπερβολική παρασυμπαθητική ενεργοποίηση μπορεί να οδηγήσει σε συγκοπή, κολποκοιλιακό αποκλεισμό και ενδεχομένως, σε ορισμένες περιπτώσεις, να αυξήσει τη διασπορά της κολπικής ανερεθιστότητας με αποτέλεσμα την παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή (205).

4.4.2 Η μέση καρδιακή συχνότητα

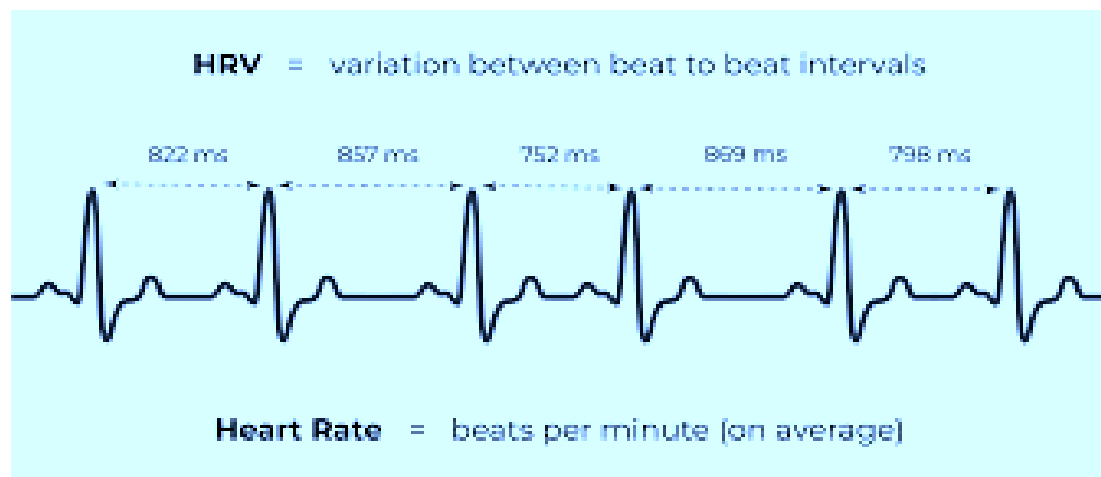
Η μέση καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) αποτελεί ένα απλό δείκτη που αντανακλά τις τελικές αλληλεπιδράσεις των συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών εξωγενών εκφορτίσεων με την ενδογενή συχνότητα στο επίπεδο του φλεβόκομβου. Ο εξωγενής μηχανισμός ελέγχου της καρδιακής συχνότητας ο οποίος συμπεριλαμβάνει τα δύο σκέλη του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) του συμπαθητικού που εκλύει νορεπινεφρίνη επιταχύνοντας την καρδιακή συχνότητα και του παρασυμπαθητικού που εκλύει ακετυλχολίνη δια του πνευμονογαστρικού στο επίπεδο του φλεβόκομβου επιβραδύνοντας την καρδιακή συχνότητα. Οι αλληλεπιδράσεις αποδίδονται με τον τύπο: $HR = m \times n \times HR_0$ (HR= καρδιακή συχνότητα, m= επίδραση του συμπαθητικού, n=επίδραση του παρασυμπαθητικού, HR_0 = ενδογενής συχνότητα του φλεβόκομβου). Έχει δειχτεί ότι η μέση καρδιακή συχνότητα 24ώρου συσχετίζεται ισχυρά με τους άλλους δείκτες της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ) και ότι επίσης η αυξημένη καρδιακή συχνότητα αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη ΑΚΘ στο γενικό πληθυσμό καθώς και σε ασθενείς με ισχαιμική νόσο (206,207).

Η μελέτη BEAUTIFUL όπου μελετήθηκε η καρδιακή συχνότητα ως προγνωστικός παράγοντας κινδύνου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με $KEAK < 40\%$, έδειξε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου σε ασθενείς με μέση ΚΣ ≥ 70 /λεπτό (208). Προηγούμενες μελέτες σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ανέφεραν 5πλάσια αύξηση στην επίπτωση του ΑΚΘ στην υποομάδα με αυξημένη ΚΣ > 90 παλμούς/λεπτό σε σχέση

με την υποομάδα με συχνότητα < 60 παλμούς/λεπτό, 14,3% θνησιμότητα για ασθενείς με ΚΣ > 100 παλμούς/λεπτό έναντι θνησιμότητας 0,6% για ασθενείς με ΚΣ < 60 παλμούς/λεπτό και τετραπλάσιο κίνδυνο ΑΚΘ για συμμετέχοντες με ΚΣ > 75 παλμούς/λεπτό σε σύγκριση με την υποομάδα με ΚΣ < 60 παλμούς/λεπτό (209,210). Το διαχωριστικό όριο των 70 παλμών προέβλεπε την ολική θνησιμότητα αλλά όχι και τον ΑΚΘ σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας στην προοπτική μελέτη APRET (Arrhythmia Prevention Trial) (211). Σε ασθενείς μετά από ΕΜ ή με ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια η μείωση της καρδιακής συχνότητας φαρμακευτικά έχει αντίστοιχα συσχετιστεί με μείωση στη θνητότητα (212), ενώ το αντίθετο συμβαίνει σε αύξηση της συχνότητας.

4.4.3 Η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (Heart Rate Variability - HRV)

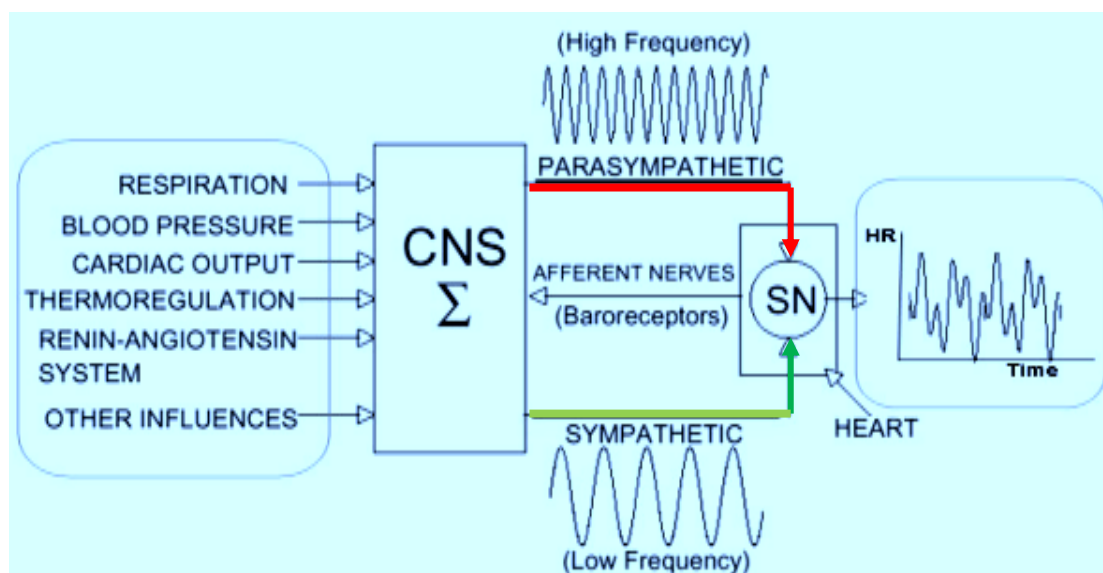
Η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ) εκτιμά τις διακυμάνσεις μήκους ανάμεσα στα διαστήματα RR (αναφέρονται επίσης ως διαστήματα NN) που σχετίζονται κυρίως με μηχανισμούς ελέγχου του ΑΝΣ (**Εικόνα 13**).



Εικόνα 13: Η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (HRV) αντικατοπτρίζει την διακύμανση στο μήκος των διαστημάτων R-R ανάμεσα στους καρδιακούς παλμούς. Τα διαστήματα R-R λαμβάνονται από ΗΚΓ και μετρώνται σε ms. (πηγή: Heart Rate Variability Analysis System Clinical Information version 3.0)

Η ΜΚΣ αντικατοπτρίζει την εξαιρετικά περίπλοκη μη γραμμική αλληλεπίδραση όλων των βρόχων ανατροφοδότησης αυτόνομου και μη αυτόνομου νευρικού συστήματος που ρυθμίζουν τη δραστηριότητα του φλεβόκομβου και έτσι ρυθμίζουν την αντιστοίχιση της καρδιακής απόδοσης σε σχέση με τις ανάγκες του σώματος (Εικόνα 14).

Η ανάλυση των προτύπων της ΜΚΣ από συνεχή περιπατητική ηλεκτροκαρδιογραφία (Holter) επιτρέπει τον ποσοτικό προσδιορισμό των υποκείμενων φυσιολογικών ρυθμών. Η ισχύς αυτών των ρυθμών εκφράζεται από το μέγεθος διαφόρων μετρήσεων στο πεδίο των συχνοτήτων. Όταν είναι διαθέσιμες εγγραφές τουλάχιστον 24 ωρών, ο κυρίαρχος φυσιολογικός ρυθμός που αντιπροσωπεύει περισσότερο την ΜΚΣ είναι ο κικκάδιος ρυθμός (213). Η ΜΚΣ επηρεάζεται σημαντικά από την ηλικία, τη φυλή, το φύλο, τη φυσική κατάσταση, τους κύκλους ύπνου/αφύπνισης, τα φάρμακα. Πάντως, οι περισσότερες 24ωρες μετρήσεις φαίνεται να είναι σταθερές όταν μετρούνται σε καθημερινή βάση και σε συνεχόμενες ημέρες έως εβδομάδες όταν δεν επισυμβαίνουν σημαντικά κλινικά συμβάντα (214).



Εικόνα 14: Απεικονίζεται σε μορφή διαγράμματος η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας που οφείλεται σε συνεργική δράση των δύο κλάδων του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Το ΑΝΣ διατηρεί την ισορροπία ανάμεσα σε επιδράσεις του αναπνευστικού συστήματος, της αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής παροχής, τους συστήματος ρενίνης αγγειοτασίνης και άλλων συστημάτων και αντιδρά στις μεταβαλλόμενες εξωτερικές ή εσωτερικές συνθήκες του οργανισμού. (πηγή: Heart Rate Variability Analysis System Clinical Information version 3.0)

Στις καρδιαγγειακές παθήσεις το ANΣ είναι επηρεασμένο με αποτέλεσμα να χάνεται αυτή η φυσιολογική μεταβλητότητα. Απώλεια μέρους της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού και κυριαρχούσα συμπαθητικοτονία, είτε και τα δύο, οδηγούν σε διαταραχή της ισορροπίας του ANΣ η οποία περαιτέρω μπορεί να προδιαθέσει σε κοιλιακές αρρυθμίες και σε αυξημένη θνησιμότητα (215, 216). Η MKΣ ποσοτικοποιώντας το εύρος αυτής της μεταβλητότητας αντανακλά την κατάσταση του ANΣ. Το καρδιακό σήμα που λαμβάνεται από Holter 24ώρου μπορεί να θεωρηθεί ότι αντιπροσωπεύει μια συνεχή χρονοσειρά η οποία διαμορφώνεται από τους εν σειρά καρδιακούς παλμούς στο χρόνο. Οι κλασσικές μέθοδοι ανάλυσης MKΣ είναι:

- Η ανάλυση των καρδιακών χρονοσειρών στη διάσταση του χρόνου (214, 217)
- Η φασματική ανάλυση των εμπεριεχόμενων συχνοτήτων του σήματος (214, 218).

Τέλος ένας συχνά χρησιμοποιούμενος δείκτης διαταραχής του ANΣ είναι η ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων (Baroreflex Sensitivity) δηλαδή μετά από ενδοφλέβια χορήγηση φαινυλεφρίνης εκτιμάται η προσαρμογή του RR διαστήματος στη μεταβολή της αρτηριακής πίεσης.

4.4.3.1 Μέθοδοι ανάλυσης της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας

Η ανάλυση της MKΣ στο χρόνο (Time domain HRV) προκύπτει είτε από άμεσες μετρήσεις των διαστημάτων RR όπου τα αποτελέσματα αυτών εκφράζονται με μονάδες χρόνου (msec) είτε από δείκτες μετρήσεων που εξάγονται από τις διαφορές μεταξύ RR διαστημάτων και τα αποτελέσματα αυτών αναφέρονται ως ποσοστό (214,217).

SDNN: standard deviation of the normal to normal RR interval. Σταθερή απόκλιση όλων των μεσοδιαστημάτων NN των φυσιολογικών καρδιακών κύκλων κατά τη διάρκεια 24 ώρου. (Μονάδες σε msec).

$$SDNN = \sqrt{\sum_{i=1}^N \frac{(NN_i - \overline{NN})^2}{N}}$$

(NN_i = φυσιολογικό RR διάστημα, N = ο αριθμός των RR διαστημάτων τα οποία συμπεριλαμβάνονται εντός του αθροίσματος των RR, NN^{-} = η μέση τιμή όλων των φυσιολογικών RR διαστημάτων). Αποτελεί τον απλούστερο δείκτη ο οποίος αντιπροσωπεύει τη συνολική ΜΚΣ των διαστημάτων NN για όλη τη διάρκεια του σήματος και αντανακλά και μακροχρόνιες επιδράσεις όπως αυτές των κικκάδιων ρυθμών επί των χρονοσειρών στο 24ωρο. Οι υψηλότερες τιμές συνήθως σημαίνουν φυσιολογικό αποτέλεσμα, αν και ένας ασθενής σε κολπική μαρμαρυγή μπορεί να έχει πολύ υψηλές τιμές SDNN.

Φασματικές μέθοδοι υπολογίζουν το πώς η ισχύς του καρδιακού σήματος κατανέμεται σε συνάρτηση προς τα διαφορετικά τμήματα των συχνοτήτων. Η μέθοδος που χρησιμοποιείται ευρέως είναι ο ταχύς μετασχηματισμός Fourier. Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή το ΗΚΓκό σήμα διασπάται στις εμπεριεχόμενες συχνότητες (219). Αυτές οι εμπεριεχόμενες συχνότητες του ΗΚΓ εν συνεχεία μετασχηματίζονται έτσι ώστε από ένα σήμα το οποίο αναπτύσσεται στη διάσταση του χρόνου περνάμε σε μια φασματική αναπαράσταση της χρονοσειράς στην οποία το ΗΚΓκό σήμα μπορεί να επανερμηνευτεί ως το άθροισμα των πολλαπλών (ημιτονοειδών) κυμάτων γνωστής ισχύος και συχνότητας. Εν συνεχεία, τα δυναμικά των συστατικών κυμάτων μπορούν να απεικονιστούν ώστε να αποδοθεί το φάσμα σχεδιάζοντας την ισχύ (σε msec^2) έναντι της συχνότητας (219, 220).

Η ΜΚΣ επηρεάζεται σε πολλές κλινικές καταστάσεις όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η στεφανιαία νόσος, κ.α. Βρέθηκε ότι η ελάττωση της ΜΚΣ συσχετίζεται με αύξηση της θνησιμότητας σε μετεμφραγματικούς ασθενείς (217, 218) Οι β -αποκλειστές οι οποίοι τροποποιούν τη δράση του συμπαθητικού επί της καρδιάς, μεταβάλλουν και τα αποτελέσματα της ανάλυσης ΜΚΣ. Έτσι η προγνωστική αξία της σε αυτούς του ασθενείς έχει τεθεί υπό ερώτημα. Σε μια μετανάλυση 8 μελετών στις οποίες περιελήφθησαν 21.988 (221) ασθενείς χωρίς γνωστή καρδιακή πάθηση, οι ασθενείς με τη χαμηλότερη ΜΚΣ όπως μετρήθηκε με το SDNN είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων σε σύγκριση με ασθενείς με τις μεγαλύτερες μετρήσεις ΜΚΣ (RR: 1,35; 95% CI: 1,1-1,7).

Η μέτρηση της ΜΚΣ εντούτοις αποτελεί ένα εδραιωμένο εργαλείο στη σταδιοποίηση κινδύνου των μετεμφραγματικών ασθενών. Στους ασθενείς με καρδιακές παθήσεις, το $\text{SDNN} > 100 \text{ ms}$ έχει συσχετιστεί με σημαντικά χαμηλότερο

κίνδυνο θνησιμότητας. Κατά την πρώτη μελέτη ορόσημο σε τέτοιους ασθενείς η υποομάδα με SDNN < 50 msec παρουσίαζε πενταπλάσιο σχετικό κίνδυνο θνητότητας από ότι η υποομάδα αυτών που διατηρούσαν ικανοποιητική τιμή SDNN > 100msec (217). Ανάλογα αποτελέσματα αποδείχτηκαν και για το διαχωριστικό όριο SDNN <70 msec (222, 223). Για παράδειγμα, στη μελέτη UK-heart μεταξύ ασθενών με ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια, η ετήσια θνησιμότητα ήταν 5,5% για SDNN > 100 ms έναντι 51,4% σε ασθενείς με SDNN < 50ms (224).

4.4.3.2 Πρόβλεψη θνησιμότητας στην πρώιμη περίοδο και χρόνια φάση μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου

Η επίδραση της MKΣ στην πρόγνωση μετά το EM, που αρχικά μελετήθηκε στην εποχή πριν τη θρομβόλυση, επιβεβαιώθηκε επίσης σε ασθενείς με EM που έλαβαν θρομβολυτική θεραπεία (217). Οι ασθενείς με μειωμένους δείκτες MKΣ, που μετρήθηκαν νωρίς μετά από EM (εντός 14 ημερών) φαίνεται να έχουν τριπλάσιο έως τετραπλάσιο κίνδυνο θανάτου εντός των επόμενων τριών ετών. Σε μια μεταγενέστερη μελέτη 412 μετεμφραγματικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αγγειοπλαστική και παρακολούθηθηκαν για 4,3 χρόνια, το SDNN < 50 ms παρατηρήθηκε σε μόνο σε 7% των ασθενών και μόνο 31 ασθενείς πέθαναν σε ολόκληρη την κοόρτη (225). Έτσι μια μέτρηση SDNN < 50 ms συσχετίστηκε με διπλασιασμό του κινδύνου θνησιμότητας σε σύγκριση με SDNN > 50 ms (217, 225).

Αρκετές παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι η μειωμένη SDNN μήνες ή χρόνια μετά το EM παραμένει προγνωστικός δείκτης δυσμενών αποτελεσμάτων (226, 227). Για παράδειγμα, σε μια μελέτη 292 ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο μεταξύ 1991 και 1994, μείωση της MKΣ σε 24ωρες εγγραφές Holter τρεις έως έξι μήνες μετά το συμβάν τους συνέχισε να έχει προγνωστική αξία (222). Στη μελέτη ALIVE παρόλο που είχε σχεδιαστεί για να εξετάσει τις επιδράσεις ενός αντιαρρυθμικού φαρμάκου (azimilide) στην επιβίωση, αναφέρθηκαν επίσης δεδομένα σχετικά με την προγνωστική σημασία της MKΣ. Μελετήθηκαν 3.717 μετεμφραγματικοί ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και τους χώρισαν σε ομάδες χαμηλού και υψηλού κινδύνου βάσει του τριγωνικού δείκτη της MKΣ. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, η χαμηλή MKΣ σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας όλων των αιτιών με λόγο κινδύνου 1,46 (95% CI: 1,1 έως 1,94). Ωστόσο, η χαμηλή MKΣ δεν

προέβλεπε αρρυθμική θνησιμότητα (228). Πρόσφατη υποανάλυση των μελετών CARISMA και REFINE έδειξε ότι οι ΜΚΣ και ο στροβιλισμός της καρδιακής συχνότητας (ΣΚΣ) αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου μετά από ΕΜ (229). Μια εξασθενημένη ανάκτηση της αυτόνομης λειτουργίας συσχετίστηκε με 9,4 φορές υψηλότερο κίνδυνο τεκμηριωμένης με ΗΚΓ εμμένουσας ΚΤ ή ΚΜ στη CARISMA, και 7,0 φορές υψηλότερο κίνδυνο θανατηφόρων ή σχεδόν θανατηφόρων συμβάντων στη REFINE. Η θετική προγνωστική αξία ήταν χαμηλή (11%), αλλά η αρνητική προγνωστική αξία ήταν πολύ υψηλή (98-99%) (229). Αντίθετα, οι αλλαγές στην ΜΚΣ και στον στροβιλισμό της καρδιακής συχνότητας δεν ήταν προβλέψιμες για μη αρρυθμικό θάνατο και στις δύο ομάδες.

Υπάρχουν και μελέτες με αρνητικά αποτελέσματα όσον αφορά την πρόγνωση, όπως στη μελέτη των Mäkikallio et al. όπου ένα SDNN <70 ms δεν προέβλεπε ούτε αιφνίδιο ούτε μη αιφνίδιο καρδιακό θάνατο στην πολυπαραγοντική ανάλυση σε ασθενείς μετά από ΕΜ (14). Αρνητικά αποτελέσματα έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με διατηρημένο ΚΕΑΚ σε μια προοπτική μελέτη 411 μετεμφραγματικών ασθενών, όπου παθολογικές τιμές SDNN και ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων δεν ήταν σημαντικά προγνωστικές στην πολυπαραγοντική ανάλυση για καρδιακό θάνατο και αρρυθμικά συμβάντα στην υποομάδα ασθενών με ΚΕΑΚ > 35%, ενώ έδειξαν προγνωστική αξία σε ασθενείς με ΚΕΑΚ ≤ 35% (230). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια έχουν ελαττωμένη ΜΚΣ σε σύγκριση με τους μάρτυρες και ότι η μειωμένη ΜΚΣ συσχετίστηκε με τη σοβαρότητα της νόσου όπως η λειτουργική κατάσταση κατά NYHA, τη διάταση της αριστερής κοιλίας και το μειωμένο ΚΕΑΚ. Προγνωστικά, οι μειώσεις της ΜΚΣ έχουν αποδειχθεί ότι είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της συνολικής θνησιμότητας, της θνησιμότητας από καρδιακή ανεπάρκεια, του ΑΚΘ, των κοιλιακών αρρυθμιών και της ανάγκης για μεταμόσχευση (224).

Συμπερασματικά, από τα προαναφερθέντα δεδομένα φαίνεται ότι η παρουσία παθολογικής ΜΚΣ σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση και αυξημένη καρδιακή θνητότητα, ενώ στην πρόβλεψη αρρυθμιολογικών συμβαμάτων τα αποτελέσματα των μέχρι τώρα μελετών δείχνουν να είναι αντικρουόμενα.

4.4.4 Η ικανότητα επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού (Deceleration Capacity - DC)

Η επιβράδυνση της καρδιακής συχνότητας επιτυγχάνεται μέσω της δράσης του πνευμονογαστρικού επί του φλεβόκομβου. Η Ικανότητα Επιβράδυνσης του Καρδιακού Ρυθμού (IEKP) υπολογίζεται από χρονοσειρές των RR διαστημάτων από ένα Holter 24ωρου και αποτελεί μία πλήρη μέτρηση όλων των ταλαντώσεων επιβράδυνσης κατά τη χρονική περίοδο παρατήρησης. Πιστεύεται ότι η IEKP εξάγει πληροφορίες από τις καρδιακές χρονοσειρές που σχετίζονται με τις παρασυμπαθητικές επιδράσεις που λαμβάνουν χώρα στο επίπεδο του φλεβόκομβου. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι το παρασυμπαθητικό ασκεί προστατευτική επίδραση επί της καρδιάς όσον αφορά την έκλυση κακοήθων ταχυαρρυθμιών (231). Η επηρεασμένη IEKP αποδείχτηκε ισχυρός προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας σε μετεμφραγματικούς ασθενείς. Επίσης ο δείκτης φαίνεται να διατηρεί την προγνωστική του αξία και σε ασθενείς με διατηρημένη συστολική λειτουργία και ΚΕΑΚ > 35% (232).

Μία παλαιότερη μελέτη έδειξε την IEKP ως ισχυρό προγνωστικό παράγοντα της ολικής θνησιμότητας μετά το ΕΜ, ειδικά σε ασθενείς με ΚΕΑΚ > 30% (233). Η IEKP και ο στροβιλισμός του καρδιακής συχνότητας (ΣΚΣ) αξιολογήθηκαν σε 2343 επιζώντες ΕΜ στη μελέτη ISAR-Risk. Ασθενείς με μη φυσιολογικό ΣΚΣ (TS) ≤ 2.5 msec/R-R διάστημα και TO $\geq 0\%$ και IEKP (DC) ≤ 4.5 msec θεωρήθηκαν ότι πάσχουν από σοβαρή ανεπάρκεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος και είχαν σημαντικά υψηλότερη θνησιμότητα όλων των αιτιών, καρδιακή θνησιμότητα και ΑΚΘ. Ειδικότερα, παρουσίασαν αυξημένη θνησιμότητα (38,6% έναντι 6,1%, $p < 0,001$) κατά τη διάρκεια 5ετούς περιόδου παρακολούθησης, εν συγκρίσει με τους ασθενείς στους οποίους οι δείκτες IEKP και ΣΚΣ ήταν φυσιολογικοί (138). Αυτά τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας καταγράφηκαν επίσης στην ομάδα ασθενών με ΚΕΑΚ >30%. Μεταξύ των ασθενών με ΚΕΑΚ > 30%, το συσσωρευτικό ποσοστό θνησιμότητας των ασθενών με σοβαρή αυτόνομη ανεπάρκεια μετά από 5 χρόνια παρακολούθησης ήταν 39% παρόμοιο με το ποσοστό θνησιμότητας των ασθενών με ΚΕΑΚ $\leq 30\%$ (38%), ενώ η θνησιμότητα των ασθενών με ΚΕΑΚ > 30% χωρίς όμως σοβαρή αυτόνομη δυσλειτουργία ήταν μόνο 6% (138).

4.4.5 Ο στροβιλισμός της καρδιακής συχνότητας (Heart Rate Turbulence - HRT)

Ο "στροβιλισμός" της καρδιακής συχνότητας (ΣΚΣ) είναι μια σχετικά πρόσφατη παράμετρος που αξιολογεί την ταλάντωση (συντόμευση και επιμήκυνση) στα διαστήματα NN (normal to normal RR interval) που σχετίζονται με μια προσωρινή απώλεια καρδιακής παροχής συνέπεια μιας ΕΚΣ. Μετά από μια ΕΚΣ και μια αναπληρωματική παύση, υπάρχει μια τυπική αύξηση της αρτηριακής πίεσης λόγω της παρατεταμένης κοιλιακής πλήρωσης στον κύκλο της αναπληρωματικής παύσης. Η αντανακλαστική παρασυμπαθητική ενεργοποίηση που ακολουθεί επιβραδύνει την καρδιακή συχνότητα και αυτό επιτυγχάνεται διά μέσου αντανακλαστικών τασεοϋποδοχέων του ΑΝΣ. Η παρασυμπαθητική επανενεργοποίηση μπορεί να οριστεί από το χρόνο έναρξης της επιστροφής του καρδιακού ρυθμού στο φυσιολογικό και την κλίση (κλίση αναταραχής) αυτής της επιστροφής. Δηλαδή την κάθε ΕΚΣ ακολουθεί μια βραχεία περίοδος επιτάχυνσης την οποία διαδέχεται μια περίοδος επιβράδυνσης του ρυθμού. Έτσι, Ο ΣΚΣ μπορεί να θεωρηθεί ως μέτρο της ανθεκτικότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος ενόψει μιας πρόκλησης-διέγερσης και μπορεί να εκτιμηθεί από Holter ρυθμού (234).

Ο ΣΚΣ είναι εμφανής και μπορεί να ποσοτικοποιηθεί σε υγιή άτομα. Όταν όμως το ΑΝΣ είναι επηρεασμένο όπως σε μετεμφραγματικούς ασθενείς τότε ο στροβιλισμός ελαττώνεται ή ακόμη χάνεται (235,236). Καθώς τα αντανακλαστικά τα οποία εκλύονται δια του παρασυμπαθητικού έχουν καρδιοπροστατευτική δράση, ο ελαττωμένος ΣΚΣ μπορεί να υποδεικνύει την αδυναμία του πνευμονογαστρικού να επιτύχει μια τέτοια θετική επίδραση (236,237). Οι δυο φάσεις του στροβιλισμού υπολογίζονται από δυο παραμέτρους: Έναρξη Στροβιλισμού (Turbulence Onset) και Κλίση Στροβιλισμού (Turbulence Slope).

Η Έναρξη Στροβιλισμού (Turbulence Onset- TO) εκτιμά εάν υπάρχει ή όχι μια σύντομη ταχυκαρδία μετά από μια ΕΚΣ σε κατά μέσο όρο δύο φυσιολογικών διαστημάτων του καρδιακού παλμού, φυσιολογική τιμή θεωρείται $TO < 0\%$. Η απουσία αυτής της απόκρισης (μηδέν ή θετικό TO) υποδυκνύει την έλλειψη της διαμορφωμένης από το πνευμονογαστρικό νεύρο αυτόνομης προσαρμογής στην ΕΚΣ. Από την πολύ-πνευμονογαστρική προοπτική, η TO αντικατοπτρίζει την άμεση ικανότητα απελευθέρωσης του πνευμονογαστρικού «φρένου» για να αντισταθμίσει

την οξεία απώλεια καρδιακής παροχής που σχετίζεται με την έκτακτη κοιλιακή συστολή. Η ΤΟ υπολογίζεται με την εξίσωση $TO = (RR1 + RR2) - (RR-2 + RR-1) / (RR-2 + RR-1) \times 100$ [%] όπου RR-1 και RR-2 είναι τα δύο RR διαστήματα πριν το συζευκτικό διάστημα της ΕΚΣ και RR1 και RR2 τα δύο R-R διαστήματα που ακολουθούν την αναπληρωματική παύλα (238).

Η Κλίση Στροβιλισμού (Turbulence Slope) μετράει τη μεσολαβούμενη από τα σεϋποδοχείς, βραδύτερη ταλάντωση στον καρδιακό ρυθμό (βραδυκαρδία, ταχυκαρδία και επιστροφή στην αρχική τιμή) μετά από μια ΕΚΣ. Η TS ορίζεται ως η μέγιστη θετική κλίση παλινδρόμησης, όπως εκτιμάται για κάθε 5 συνεχόμενα φλεβοκομβικά R-R διαστήματα εντός των πρώτων 15 φλεβοκομβικών διαστημάτων μετά από την ΕΚΣ. Φυσιολογική τιμή έχει θεωρηθεί η τιμή ≥ 2.5 msec/R-R διάστημα, μια χαμηλή τιμή για TS ($< 2,5$ ms /παλμό) είναι ένας ισχυρός δείκτης για αυτόνομη δυσλειτουργία μεταξύ των καρδιακών ασθενών και υποδηλώνει μια πιθανή αδυναμία του καρδιαγγειακού συστήματος να ανακάμψει κατάλληλα μετά από προκλήσεις (238).

Ο ΣΚΣ είναι δυναμικά ελκυστικός ως εργαλείο διαστρωμάτωσης του κινδύνου επειδή μπορεί να υπολογιστεί με σχετικά μικρό αριθμό ΕΚΣ (15 έως 20) από 24ώρες καταγραφές Holter και δεν απαιτεί παρακολούθηση ή επέμβαση στην αρτηριακή πίεση, όπως στα αντανακλαστικά της ευαισθησίας των τα σεϋποδοχέων.

4.4.5.1 Ο αμβλυμμένος στροβιλισμός της καρδιακής συχνότητας ως ισχυρός προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας

Ο αμβλυμμένος ΣΚΣ έχει αποδειχτεί ισχυρός προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας σε μετεμφραγματικούς ασθενείς και στατιστικά ανεξάρτητος από άλλους γνωστούς και αποδεκτούς προγνωστικούς δείκτες (211,239,240). Η μειωμένη κλίση στροβιλισμού (TS) επίσης προβλέπει ΑΚΘ σε μετεμφραγματικούς ασθενείς και στην υποομάδα ασθενών με διατηρημένη συστολική λειτουργία αριστεράς κοιλίας και ΚΕΑΚ $> 35\%$. Έτσι, στη μελέτη FINGER η μειωμένη TS σχετίστηκε με ΑΚΘ σε ασθενείς με ΚΕΑΚ $> 35\%$ (HR: 2,4; 95% CI: 1,1–5,3) (14).

Σε μελέτη από τους Schmidt et al. μετρήθηκε ο ΣΚΣ ως προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας μετά από ΕΜ, ενώ στις δύο μελέτες MPIP (Multicentre Post-Infarction Program) και EMIAT (European Myocardial Amiodarone Trial) ο συνδιασμός παθολογικών ΤΟ και ΤS ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης ολικής θνητότητας κατά την παλυπαραγοντική ανάλυση. Συγκεκριμένα, στην MPIP λόγος κινδύνου 3,2 (95% CI: 1,7– 6,0, $p < 0,0001$), στην EMIAT λόγος κινδύνου 3,2 (95% CI: 1,8–5,6, $p < 0,0001$) (240).

Σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης 1.455 επιζώντων από ΕΜ (ISAR-HRT) με μετρήσεις στροβιλισμού της καρδιακής συχνότητας που παρακολουθήθηκαν για 22 μήνες κατά μέσο όρο, ασθενείς με μη φυσιολογικά ΤΟ και ΤS είχαν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου (λόγος κινδύνου: 5,9; 95% CI: 2,9 -12,2). Επίσης στην πολυπαραγοντική ανάλυση η παθολογικές τιμές ΣΚΣ προέβλεπαν την ολική θνητότητα σε ασθενείς με σοβαρά επηρεασμένη συσταλτικότητα $KEAK \leq 30\%$, αλλά και σε ασθενείς με $KEAK > 30\%$ (138,240). Σε υπομελέτη της ATRAMI, σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με παθολογικό στροβιλισμό καρδιακού ρυθμού υπήρχε σχετικός κίνδυνος 4,1 σε πολυπαραγοντική ανάλυση (RR: 4,1; 95% CI: 1,7-9,8). Ένας σύνθετος αυτόνομος δείκτης, ο οποίος περιλάμβανε ευαισθησία τασεοϋποδοχέων και μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, αύξησε τον σχετικό κίνδυνο στο 8 (143). Επίσης, η παρουσία παθολογικής ΤΟ, είτε ΤS στη μελέτη REFINE σε σχέση με φυσιολογικές τιμές έδειξε αυξημένο κίνδυνο ανακοπής ή καρδιακού θανάτου (HR: 2,91; 95% CI: 1,13-7,48) (139). Στην SCD-HeFT, διαπιστώθηκε ότι η ανώμαλη ΤS ήταν ένας από τους διάφορους παράγοντες κινδύνου που βασίζονται σε Holter για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο μεταξύ ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (241). Τέλος, σύμφωνα με μεγάλη μετανάλυση 11.499 μετεμφραγματικών ασθενών και ασθενών με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια, ο παθολογικός ΣΚΣ αποτελούσε σαφώς δείκτη κινδύνου αρρυθμολογικών συμβαμάτων και καρδιακού θανάτου (RR:4,48; 95% CI: 3,04-6,60 και RR: 4,82; 95% CI: 3,12-7,45 αντίστοιχα) (242).

5. ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΗ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΑΡΡΥΘΜΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

5.1 Εισαγωγή

Η άξια της προγραμματισμένης κοιλιακής διέγερσης (ΠΚΔ) ως μεθόδου έλεγχου της διεγερσιμότητας του μυοκαρδίου και διαστρωμάτωσης κινδύνου έχει τεκμηριωθεί από αρκετές μελέτες. Η επούλωση του εμφράγματος καταλείπει ουλή. Η ινωτική περιοχή αποτελεί το ανατομικό υπόστρωμα για την εισαγωγή και διατήρηση μηχανισμού επανεισόδου του ηλεκτρικού ερεθίσματος που μπορεί να εγκαταστήσει επικίνδυνη κοιλιακή ταχυκαρδία (ΚΤ). Πρόκειται για μια δοκιμασία διαστρωμάτωσης κινδύνου που έχει προβλέψει με συνέπεια αρρυθμικό κίνδυνο τόσο σε προοπτικές όσο και σε τυχαιοποιημένες μελέτες (66,243). Η κοιλιακή αρρυθμία που αναπτύσσουν συχνότερα αυτοί οι ασθενείς είναι η μονόμορφη ΚΤ. Η ΠΚΔ είναι η μόνη μέθοδος εκτός από το ΚΕΑΚ που έχει αποδειχθεί σε τυχαιοποιημένη μελέτη ότι έχει όφελος θνησιμότητας όταν χρησιμοποιείται για να καθοδηγήσει την εμφύτευση ICD σε επουλωθέν ΕΜ (244).

Τα περισσότερα πρωτόκολλα περιλαμβάνουν την εφαρμογή ενός έως τριών ολοένα και πιο πρόωρων κοιλιακών ερεθισμάτων σε δύο θέσεις δεξιάς κοιλίας, συνήθως στην κορυφή και στον χώρο εξόδου τις δεξιάς κοιλίας, με δύο διαφορετικά βασικά μήκη κύκλου. Ωστόσο, δεν αποτελούν όλες οι επαγόμενες αρρυθμίες ένα «θετικό» αποτέλεσμα θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ο τύπος (μονόμορφη έναντι πολύμορφης ΚΤ) και η διάρκεια της επαγόμενης αρρυθμίας (μη εμμένουσα έναντι εμμένουσας) καθώς και ο τρόπος επαγωγής (245). Η ΠΚΔ προκαλεί ΚΤ σε πάνω από το 90% των ασθενών με ιστορικό ΚΤ. Αν και ο ρυθμός και η μορφολογία των QRS της επαγόμενης ΚΤ μπορεί να διαφέρουν από εκείνη που παρατηρείται κατά τη διάρκεια αυθόρμητης ταχυκαρδίας, η επαγωγή της ΚΤ σημαίνει την παρουσία ενός σταθερού ανατομικού υποστρώματος που σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα μελλοντικών αυθόρμητων συμβάντων, καταδεικνύοντας ασθενείς που έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν μη προκλητή ΚΤ στο μέλλον.

5.2 Περιγραφή μιας τυπικής προγραμματισμένης κοιλιακής διέγερσης για την επαγωγή κοιλιακών αρρυθμιών και κριτήρια θετικότητας

Η ΠΚΔ εκτελείται με μια βασική ακολουθία 6-8 βηματοδοτικών παλμών (drive train), με τουλάχιστον 2 διαφορετικά μήκη κύκλου (S1-S1) συνήθως 600-550 και 400 ms, ενώ χορηγούνται έως 3 έκτακτα ερεθίσματα (S2,S3,S4) με ελάχιστο συζευκτικό διάστημα (coupling interval) τα 200 msec. Τα κοιλιακά πρόσθετα ερεθίσματα εισάγονται αρχίζοντας αργά στην διαστολή και κινούνται προοδευτικά νωρίτερα σε βήματα των 10 ms έως ότου επιτευχθεί είτε κοιλιακή ανερεθιστότητα είτε σύζευξη σε διάστημα 200 ms. Γενικά, όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των ερεθισμάτων που χρησιμοποιούνται, τόσο μεγαλύτερη είναι η ευαισθησία αλλά χαμηλότερη είναι η ειδικότητα. Η απόδοση και το αποτέλεσμα της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης ποικίλει ουσιωδώς αναλόγως του πρωτοκόλλου πρόκλησης, του σημείου εφαρμογής του ερεθίσματος, της υποκείμενης σοβαρότητας της δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας και/ή της παρουσίας των άλλων προαναφερθέντων μη επεμβατικών δεικτών παθολογικού υποστρώματος ή της φάσης επαναπόλωσης.

Όταν πραγματοποιείται μια τυπική ΠΚΔ και δεν προκαλούνται κοιλιακές αρρυθμίες, θεωρείται αρνητική η δοκιμασία και ο ασθενής, μη επαγωγίμος. Ο αυστηρότερος ορισμός της θετικής ΠΚΔ είναι όταν μονόμορφη ΚΤ επάγεται με αναπαραγωγική ικανότητα και διατηρείται εμμένουσα για (30 sec) ή είναι αιμοδυναμικά ασταθής και απαιτεί καρδιοανάταξη. Η εμμένουσα μονόμορφη ΚΤ, ειδικά σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, μπορεί να αναπαράγεται με ΠΚΔ κατά την πάροδο του χρόνου (245). Εάν η ΚΤ μπορεί να προκληθεί σήμερα, θα προκληθεί και σε 1 χρόνο από τώρα. Αυτό υποστηρίζει την άποψη ότι σε ασθενείς με χρόνια ισχαιμική καρδιομυοπάθεια, η ουλή του μυοκαρδίου που σχηματίζει το υπόστρωμα των κοιλιακών αρρυθμιών είναι εντοπισμένη και σταθερή με την πάροδο του χρόνου (246).

5.3 Πολυκεντρική μελέτη εμφύτευσης αυτόματου απινιδωτή MADIT

Η μελέτη MADIT ήταν η πρώτη μεγάλη κλινική μελέτη που έδειξε το όφελος της εμφύτευσης ICD για την πρωτογενή πρόληψη του ΑΚΘ σε ασθενείς με ΕΜ (56). Στη MADIT, συμμετείχαν ασθενείς με προηγούμενο ΕΜ, ΚΕΑΚ \leq 35% και

τεκμηριωμένη ασυμπτωματική μη εμμένουσα ΚΤ. Τελικά, 196 ασθενείς με επαγωγίμη, μη κατασταλόμενη ΚΤ στη ΠΚΔ τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ICD ή συμβατική φαρμακευτική θεραπεία. Κατά μέσο όρο 27 μήνες παρακολούθησης, υπήρχαν 15 θάνατοι (16% θνησιμότητα) στην ομάδα ICD και 39 θάνατοι (39% θνησιμότητα) στην ομάδα των συμβατικών θεραπειών, δηλαδή απόλυτη μείωση της θνησιμότητας σχεδόν 23%. Σημειωτέον, η MADIT δεν είχε σκοπό να αξιολογήσει τη ΠΚΔ ως εργαλείο διαστρωμάτωσης του κινδύνου (56).

5.4 Πολυκεντρική μελέτη μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας MUSTT

Η μελέτη MUSTT χρησιμοποίησε επαγωγιμότητα κατά την ΠΚΔ για να εντοπίσει ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο που θεωρήθηκαν υψηλού κινδύνου για ΑΚΘ (58). Περιελάμβανε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και ΚΕΑΚ $\leq 40\%$. Σε αντίθεση με τη MADIT, το ιστορικό εμμένουσας ΚΤ ήταν ένα κριτήριο αποκλεισμού. Συνολικά 2.202 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ΠΚΔ. Σε 704 ασθενείς προκλήθηκε εμμένουσα μονόμορφη ΚΤ ενώ οι 1.397 ασθενείς στους οποίους δεν προκλήθηκε παρατεταμένη ταχυαρρυθμία παρακολούθηθηκαν. Οι 704 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ηλεκτροφυσιολογικά κατευθυνόμενη αντιαρρυθμική θεραπεία (351 ασθενείς) ή χωρίς αντιαρρυθμική θεραπεία (353 ασθενείς). Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε αντιαρρυθμική θεραπεία υποβλήθηκαν σε επαναλαμβανόμενες ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες για να αναγνωρίσουν εάν ένα φάρμακο κατέστησε την ταχυκαρδία του ασθενούς μη επαγωγίμη. Μετά από τουλάχιστον μία ανεπιτυχή δοκιμασία φαρμάκων, συνεστήθη η εμφύτευση ICD. Τελικά, από τους 351 ασθενείς 196 έλαβαν ICD (58).

Το 2ετές ποσοστό καρδιακής ανακοπής ή θανάτου από αρρυθμία σε ασθενείς χωρίς αντιαρρυθμική θεραπεία ήταν 18%, ενώ σε ασθενείς με καθοδηγούμενη από ηλεκτροφυσιολογική μελέτη θεραπεία ήταν 12%. Η εμφύτευση ICD μεταφράστηκε σε μείωση της θνησιμότητας κατά 31%. Το ποσοστό συμβάντων στα 5 χρόνια ήταν 32% σε άτομα χωρίς αντιαρρυθμική θεραπεία και 25% σε άτομα με θεραπεία υπό καθοδήγηση με ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (58). Αυτές οι διαφορές ήταν όλες στατιστικά σημαντικές. Όσον αφορά την επίπτωση αυθόρμητης εμμένουσας ΚΤ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων, περίπου 20% και στις δύο. Αυτή η

μελέτη διαπίστωσε ότι οι επαγώγιμες εμμένουσες κοιλιακές ταχυαρρυθμίες συσχετίστηκαν με σημαντικά αυξημένη ολική θνησιμότητα καθώς και ΑΚΘ. Το όφελος της θεραπείας με καθοδήγηση από ΠΚΔ οφείλεται ουσιαστικά στην εμφύτευση ICD (58).

Στην υπομελέτη της MUSTT, την MUSTT-EPS (133) έγινε σύγκριση των αποτελεσμάτων των μη επαγώγιμων ασθενών με τα αποτελέσματα των επαγώγιμων ασθενών που δεν έλαβαν αντιαρρυθμική θεραπεία. Το σημαντικότερο εύρημα ήταν ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά και ο 2ετής ρυθμός καρδιακής ανακοπής και θανάτου λόγω αρρυθμίας ήταν 12% σε μη επαγώγιμους ασθενείς και 18% σε επαγώγιμους ασθενείς που δεν έλαβαν αντιαρρυθμική θεραπεία. Στα 5 χρόνια τα ποσοστά ήταν 24% και 32%, αντίστοιχα ($p < 0.001$). Επιπλέον, απέδειξε ότι η επαγωγιμότητα στην ΠΚΔ προέβλεπε έντονα την μελλοντική αιφνίδια ΚΤ. Από τους ασθενείς που ήταν επαγώγιμοι με ΠΚΔ, το 21% ανέπτυξε αυθόρμητη ΚΤ τα επόμενα 5 χρόνια σε σύγκριση με το 6% των μη επαγώγιμων ασθενών. Τέλος, υπομελέτη της MUSTT εξέτασε την επίδραση του ΚΕΑΚ στην προγνωστική ισχύ της ΠΚΔ και έδειξε ότι η ΠΚΔ ήταν πιο προγνωστική για ΚΤ και ΑΚΘ σε ασθενείς με ΚΕΑΚ $> 30\%$ (133).

Επίσης αναπτύχθηκε σύστημα διαβάθμισης κινδύνου συνδυάζοντας πολλές μεταβλητές, όπως το ΚΕΑΚ και τους ακόλουθους παράγοντες: ηλικία, στάδιο ΝΥΗΑ, μη εμμένουσα ΚΤ, κολπική μαρμαρυγή, διαταραχές ενδοκοιλιακής αγωγής και εισαγωγή ΚΤ κατά την ΠΚΔ. Υπολογίστηκε έτσι μια βαθμονόμηση που μπορούσε να προβλέψει τον ΑΚΘ κατά την διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης. Με βάση την διαστρωμάτωση αυτή, μετεμφραγματικός ασθενής με ΚΕΑΚ:30-40%, μη εμμένουσα ΚΤ και επαγώγιμη ΚΤ σε ΠΚΔ, διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο από μετεμφραγματικό ασθενή με ΚΕΑΚ $< 30\%$ χωρίς καταγεγραμμένη μη εμμένουσα ΚΤ, στον οποίο δεν εισάγεται ΚΤ στην ΠΚΔ, με ποσοστά ΑΚΘ 11% έναντι 2% αντίστοιχα σε διετή παρακολούθηση (133).

5.5 Πολυκεντρική μελέτη εμφύτευσης αυτόματου απινιδωτή MADIT II

Στη μελέτη MADIT II, συμμετείχαν 1.232 ασθενείς με προηγούμενο ΕΜ και ΚΕΑΚ $\leq 30\%$ ενώ η συμμετοχή στη μελέτη δεν απαιτούσε προηγούμενη ΠΚΔ. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με τρόπο 3:2 να λάβουν ICD (742 ασθενείς) ή συμβατική θεραπεία (490 ασθενείς). Σε μέση παρακολούθηση 20 μήνες, τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν

14,2% στην ομάδα ICD και 19,8% στην ομάδα συμβατικής θεραπείας, δηλαδή φάνηκε σημαντική μείωση του κινδύνου θνησιμότητας (HR: 0,69; 95% CI: 0,51-0,93, p = 0,016) (57).

Η υπομελέτη MADIT II-EPS (247) ανέλυσε δεδομένα από 593 ασθενείς τυχαιοποιημένους για να λάβουν ICD που υποβλήθηκαν σε ΠΚΔ, και έδειξε ότι επαγώγιμοι ασθενείς ήταν σημαντικά πιο πιθανό να αναπτύξουν ΚΤ από ότι οι ασθενείς που δεν ήταν. Συγκεκριμένα, στα 2 χρόνια το 29% των επαγώγιμων ασθενών παρουσίασαν ΚΤ, σε σύγκριση με το 19,3% των μη επαγώγιμων(247).

Ο συνδυασμός της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης με μειωμένο ΚΕΑΚ έχει δείξει στη MADIT-I και στη MUSTT την απόλυτη μείωση της θνησιμότητας 23-31% περισσότερο από το τετραπλάσιο της θνησιμότητας που παρατηρήθηκε στη δοκιμή MADIT II με τη χρήση μόνο του ΚΕΑΚ ως κριτήριο για την επιλογή ασθενών για εμφύτευση ICD. Επίσης, οι μελέτες MADIT και MUSTT, το MADIT II απέδειξαν ότι οι ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο και μειωμένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας ωφελούνται από την τοποθέτηση ICD για την πρωτογενή πρόληψη του ΑΚΘ. Ωστόσο, επειδή η MADIT II δεν απαιτούσε επαγωγιμότητα κατά την ΠΚΔ για την εμφύτευση ICD, ξεκίνησε μια εποχή όπου δεν αναφέρεται η χρησιμότητα της ΠΚΔ. Οι τρέχουσες οδηγίες και η κλινική πρακτική αντικατοπτρίζουν κυρίως τα ευρήματα στο MADIT-II (57).

5.6 Ο ρόλος της προγραμματισμένης κοιλιακής διέγερσης στην διαστρωμάτωση κινδύνου

Ο ρόλος της ΠΚΔ στην διαστρωμάτωση κινδύνου έχει προταθεί να εφαρμόζεται σε ασθενείς μετά τις 40 μέρες από ΕΜ. Η σύσταση αυτή έχει προκύψει από την ανάλυση των μελετών DINAMIT και IRIS που απέτυχαν να δείξουν κλινικό όφελος από την εμφύτευση απινιδιστή στην υποξεία φάση του εμφράγματος (248). Οι Zaman et al. επανεξέτασαν τη χρησιμότητα της ΠΚΔ ως ένα πρώιμο εργαλείο διαστρωμάτωσης κινδύνου μετά από ΕΜ. Σε ασθενείς που υπέστησαν ΕΜ με ανάσπαση του ST διαστήματος και ΚΕΑΚ \leq 40%, πραγματοποιήθηκε ΠΚΔ πρώιμα τις 10 πρώτες μέρες και εμφυτεύθηκαν ICD μόνο σε αυτούς με επαγώγιμη μονόμορφη ΚΤ. Στη συνέχεια συγκρίθηκε ο θάνατος και η κοιλιακή αρρυθμία με

ασθενείς με STEMI και ΚΕΑΚ > 40%. Καμία διαφορά σε θάνατο ή την αρρυθμία δεν υπήρχε στους ασθενείς με ΚΕΑΚ > 40% (92% στα τρία χρόνια) από εκείνους με ΚΕΑΚ ≤ 40% και μια αρνητική ΠΚΔ (93% στα τρία χρόνια, $p = 0,74$). Έτσι, στη σύγχρονη εποχή, μια πρώιμη αρνητική ΠΚΔ μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό μιας ομάδας ασθενών με χαμηλό κίνδυνο για ΑΚΘ που δεν αναμένεται να αποκομίσουν σημαντικό όφελος από εμφύτευση ICD (249).

Η πρόσφατη δοκιμή ABCD σύγκρινε την προγνωστική αξία των ΕΤΚ και της ΠΚΔ σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια, ΚΕΑΚ < 40% και μη εμμένουσα ΚΤ (203). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν και στις δύο εξετάσεις και η εμφύτευση ICD ήταν υποχρεωτική εάν και οι δύο ήταν θετικές. Κατά την παρακολούθηση ενός έτους, οι θετικές και αρνητικές προγνωστικές αξίες των ΕΤΚ και ΠΚΔ για την πρόσφορη θεραπεία απινιδιστή ή ΑΚΘ ήταν συγκρίσιμες. Οι μη επαγώγιμοι και οι μη έχοντες παθολογικές ΕΤΚ ασθενείς είχαν χαμηλό κίνδυνο ΑΚΘ δηλ 2,3% στα 2 έτη, υποδηλώνοντας ότι τα επεμβατικά και μη επεμβατικά εργαλεία διαστρωμάτωσης του κινδύνου μπορεί να είναι συμπληρωματικά για τον εντοπισμό ενός πληθυσμού χαμηλού κινδύνου που δεν θα ωφεληθεί από τη θεραπεία με απινιδιστή. Επίσης, κατέδειξε ότι μια θετική ΠΚΔ είχε μέτρια ικανότητα πρόβλεψης κατάλληλης θεραπείας ICD ή ΑΚΘ (7,5%). Ωστόσο, όταν συνδυάστηκε με παθολογικές ΕΤΚ, η προγνωστική τιμή βελτιώθηκε (12,6%) (203). Η μελέτη CARISMA (Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction) ανέδειξε ότι η πρόκληση κοιλιακής ταχυκαρδίας με ΠΚΔ στις 6 πρώτες εβδομάδες μετά από ΕΜ αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη για μελλοντική εμφάνιση επικίνδυνης αρρυθμίας ΚΤ/ΚΜ (173).

Σε μελέτη της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής κλινικής του ΕΚΠΑ παρακολούθηθηκαν 69 μετεμφραγματικοί ασθενείς με ΚΕΑΚ > 40%. Εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία προκλήθηκε στο 33% (23/69) των περιπτώσεων και σε όλες αυτές τοποθετήθηκε ICD. Από τους 23 ασθενείς με ICD πρόσφορη ενεργοποίηση (σε διάστημα παρακολούθησης 52 μηνών) παρατηρήθηκε σε 12 ασθενείς (θετική προγνωστική αξία 52%). Επιπλέον, ερευνητική ομάδα από την Αυστραλία έδειξε ότι η πρώιμη διαστρωμάτωση αρρυθμολογικού κινδύνου με ΠΚΔ ίσως να είναι ωφέλιμη σε μετεμφραγματικούς επαναγγειωμένους ασθενείς με ΚΕΑΚ ≤ 40%. Πράγματι, μια αρνητική ΠΚΔ (ακολουθώντας ένα επιθετικό πρωτόκολλο έως 4 διεγέρσεις) πριν την έξοδο των εν λόγω ασθενών από το νοσοκομείο φαίνεται να προβλέπει ένα ευνοϊκό

μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα χωρίς την εμφύτευση ICD (251). Επίσης σε μελέτη ασθενών με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια, στην οποία ένα σημαντικό υψηλό ποσοστό ασθενών λαμβαναν β-αποκλειστές και αναστολείς ΜΕΑ, η αρνητική προγνωστική αξία της ΠΚΔ ήταν στο 96% (250).

5.7 Συμπεράσματα

Η συνετή χρήση μη επεμβατικών αρρυθμικών δεικτών σε συνδυασμό με ΠΚΔ είναι ιδιαίτερης σημασίας για την εκτίμηση του κινδύνου ΑΚΘ. Η ΠΚΔ αποδίδει σχετικά υψηλή ευαισθησία στην ισχαιμική καρδιομυοπάθεια, ακόμη και όταν το ΚΕΑΚ είναι χαμηλό. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα φαίνεται να είναι χρήσιμη κυρίως στην ομάδα των μετεμφραγματικών ασθενών με ΚΕΑΚ 30-40%. Η χρησιμότητά του σε ασθενείς με ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ δεν είχε μέχρι πρότινος εξεταστεί επαρκώς. Στο μέλλον, οι μη επεμβατικοί τρόποι μπορούν να συνδυαστούν με επεμβατικές ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμές σε έναν αλγόριθμο που θα εντοπίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια τους ασθενείς που κινδυνεύουν από ΑΚΘ από οποιοδήποτε μεμονωμένο τεστ.

6. ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ πολλαπλών παραγόντων κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (139, 203, 252, 253) και τα αποτελέσματα ήταν εξαιρετικά παρόμοια. Ασθενείς με κανέναν ή μόνο έναν παράγοντα κινδύνου είχαν σχετικά χαμηλό κίνδυνο θανάτου ή καρδιακής ανακοπής. Οι ασθενείς με επιπλέον παράγοντες κινδύνου εκτός από το χαμηλό ΚΕΑΚ παρουσιάζουν σταδιακά αυξανόμενο κίνδυνο για ολική θνησιμότητα καθώς και αρρυθμικό θάνατο. Επιπλέον, σχεδόν όλες οι μελέτες οι οποίες κατέδειξαν τη χρησιμότητα αυτών των δεικτών ανέφεραν υψηλές αρνητικές αλλά χαμηλές θετικές προγνωστικές αξίες (254). Προκύπτει έτσι η ανάγκη για την χρήση πολυπαραγοντικής διαστρωμάτωσης κινδύνου για τον ΑΚΘ (255). Προκειμένου να αξιοποιήσουμε βέλτιστα τους ICDs, πρέπει να είμαστε σε θέση να εντοπίσουμε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ΑΚΘ, ασθενείς των οποίων ο κίνδυνος αρρυθμικού θανάτου υπερβαίνει τον κίνδυνο μη αρρυθμικού θανάτου.

Οι ερευνητές τις MADIT-II πραγματοποίησαν μια πολυπαραγοντική ανάλυση παραγόντων που επηρεάζουν το όφελος εμφύτευσης ICD και έδειξαν ότι οι ασθενείς με κρεατινίνη $\geq 2,5$ mg/dL και ή ουρίας αίματος (BUN) ≥ 50 mg/dL δεν ωφελήθηκαν από τον ICD λόγω της πολύ υψηλής συνολικής θνησιμότητας. Μια ανάλυση στη συνέχεια πολλαπλών μεταβλητών που απέκλεισε αυτήν την ομάδα υψηλού κινδύνου εντόπισε πέντε παραμέτρους που έχουν σημαντικό αντίκτυπο στο όφελος επιβίωσης από τον ICD: κλάση NYHA > II, κολπική μαρμαρυγή, διάρκεια QRS > 120 ms, ηλικία > 70 χρόνια, και BUN > 26 ή < 50. Ασθενείς με κανέναν από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου ή 3 και άνω παράγοντες κινδύνου δεν είχαν όφελος επιβίωσης από τον ICD επειδή η θνησιμότητα τους ήταν είτε πολύ χαμηλή είτε πολύ υψηλή. Αντίθετα, η επιβίωση σε ασθενείς με 1 ή 2 παράγοντες κινδύνου βελτιώθηκε με τον ICD (256).

Το πολυπαραγοντικό μοντέλο διαστρωμάτωσης του κινδύνου από την μελέτη MUSTT 674 ασθενών επέτρεψε την πρόβλεψη θνησιμότητας δύο ετών εάν οι ασθενείς δεν έλαβαν ICD. Κατασκευάστηκε έτσι ένας αλγόριθμος με βαθμονόμηση που προέβλεπε διετή κίνδυνο αρρυθμικού ή μη αρρυθμικού θανάτου με βάση τα μεμονωμένα χαρακτηριστικά του ασθενούς όπως το ΚΕΑΚ, NYHA στάδιο, επαγωγιμότητα σε ΠΚΔ, ηλικία, διαταραχή ενδοκοιλιακής αγωγής, σκελικός

αποκλεισμός, κλινικά έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή, προηγούμενο CABG. Η εφαρμογή αυτού του μοντέλου καταδεικνύει ότι για έναν ασθενή του οποίου ο μόνος παράγοντας κινδύνου είναι $ΚΕΑΚ \leq 30\%$, ο διετής κίνδυνος ΑΚΘ είναι μόνο 2–3%, ενώ η προβλεπόμενη συνολική θνησιμότητα είναι 5–6% (133). Αυτό συμβαδίζει με το μοντέλο της MADIT-II που δεν δείχνει κανένα όφελος επιβίωσης από το ICD ελλείψει οποιασδήποτε από τις μεταβλητές κινδύνου (257). Το μοντέλο MUSTT δείχνει ότι όταν υπάρχει έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια, ο κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά. Χρησιμοποιώντας αυτές τις μεταβλητές, οι ομάδες υψηλού και χαμηλού κινδύνου μπορούσαν να προσδιοριστούν, με διετή κίνδυνο ΑΚΘ 11% και 2%, αντίστοιχα. Αυτές οι πληροφορίες υπονοούν ότι οι μετεμφραγματικοί ασθενείς με $ΚΕΑΚ \geq 35\%$, με μη εμμένουσα ΚΤ και επαγωγίμη εμμένουσα ΚΤ κατά την ΠΚΔ μπορεί να έχουν πολύ υψηλότερο αρρυθμικό κίνδυνο σε σύγκριση με εκείνους $ΚΕΑΚ \leq 30\%$ χωρίς μη εμμένουσα ΚΤ και απουσία επαγωγίμων κοιλιακών ταχυαρρυθμιών κατά την προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση (133). Επίσης στη μελέτη MUSST, έγινε ανάλυση SAECG από 1.925 ασθενείς. Ένα μη φυσιολογικό SAECG που ορίστηκε ως φιλτραρισμένη διάρκεια QRS >114 msec προέβλεψε ανεξάρτητα το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Ο συνδυασμός $ΚΕΑΚ < 30\%$ και ανώμαλου SAECG εντόπισε ένα υποσύνολο ασθενών ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου που αποτελούσε το 21% του συνολικού πληθυσμού. Συγκεκριμένα 36% και 44% των ασθενών με αυτόν τον συνδυασμό υπέκυψαν σε αρρυθμικό και καρδιακό θάνατο, αντίστοιχα (111).

Η χαμηλή θετική προγνωστική αξία των ΟΔ αυξάνεται σημαντικά όταν εξετάζεται σε συνδυασμό με άλλες παραμέτρους (203, 133). Έτσι αυξάνεται σε 50% σε ασθενείς με ταυτόχρονη παρουσία ΟΔ, υψηλό φορτίο ΕΚΣ και μειωμένη ΜΚΣ (120). Ομοίως, η ταυτόχρονη παρουσία ΟΔ, συχνών ΕΚΣ (≥ 100 ΕΚΣ/ώρα) και ανευρύσματος αριστερής κοιλίας συσχετίστηκε με εμμένουσα κοιλιακή ταχυαρρυθμία κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση σε μια σειρά 174 μετεμφραγματικών ασθενών (258). Αντίθετα, οι μετεμφραγματικοί ασθενείς χωρίς αυτά τα χαρακτηριστικά είχαν εξαιρετικά χαμηλή πιθανότητα να αναπτύξουν σοβαρές κοιλιακές ταχυαρρυθμίες (258). Η αξία των συνδυασμένων προσεγγίσεων αποδείχθηκε περαιτέρω σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση 44 μελετών, στην οποία αξιολογήθηκε η προγνωστική ακρίβεια των ακόλουθων μεταβλητών: ΚΕΑΚ, ΜΚΣ, κοιλιακές αρρυθμίες σε περιπατητική ηλεκτροκαρδιογραφία (Holter), ΟΔ και ΠΚΔ.

Όπως σημειώθηκε παραπάνω, η ευαισθησία για κάθε δοκιμή ήταν χαμηλή, στο εύρος 40-60%, με ειδικότητες που κυμαίνονταν από 77% έως 85%. Ωστόσο, η συνδυασμένη χρήση αυτών των προβλέψεων θα μπορούσε να ορίσει με ακρίβεια μια ομάδα χαμηλού και υψηλού κινδύνου (με κίνδυνο δύο ετών 2,9% και 41,4% αντίστοιχα) (119).

Σε ομάδα μετεμφραγματικών ασθενών, η ανίχνευση ΟΔ και μη εμμένουσας ΚΤ σε καταγραφές Holter θα μπορούσε να προβλέψει με ακρίβεια την επαγωγιμότητα εμμένουσας ΚΤ σε ΠΚΔ (19). Ως αποτέλεσμα, το SAECG, σε συνδυασμό με άλλες μη επεμβατικές μεταβλητές, μπορεί να χρησιμοποιείται ως εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου σε μετεμφραγματικούς ασθενείς που είναι κατάλληλοι για ΠΚΔ, ενισχύοντας έτσι σημαντικά την προγνωστική ακρίβεια κάθε μεμονωμένης προσέγγισης (259).

Τέλος, στη μελέτη ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator), η απουσία ΕΤΚ όταν συνδυάζονται με μη επαγωγιμότητα σε ΠΚΔ έδειξε υψηλή αρνητική προγνωστική αξία για ΑΚΘ (203). Στη μελέτη εκτίμησης κινδύνου μετεμφραγματικών ασθενών της μελέτης REFINE, ο συνδυασμός μειωμένου ΣΚΣ, παθολογικών ΕΤΚ και ΚΕΑΚ < 50%, είχε ικανοποιητική θετική προγνωστική αξία 23% και καλή αρνητική προγνωστική αξία 95% όσο αφορά τον καρδιακό θάνατο (139). Στην μελέτη ISAR-Risk, ένας συνδυασμός χαμηλού ΚΕΑΚ με δείκτες αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΣΚΣ, ΙΕΚΡ-DC) αύξησε την ευαισθησία για πρόβλεψη ΑΚΘ στα 5 χρόνια από 22,1% (ασθενείς με ΚΕΑΚ \leq 30%) σε 46,6% (ασθενείς με ΚΕΑΚ \leq 30% ή ΚΕΑΚ > 30% και σοβαρή δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος), με μικρή μόνο μείωση της ειδικότητας από 95,4 σε 90,9%, αλλά με χαμηλή θετική προγνωστική αξία 12,8% (138). Στη μελέτη ATRAMI στην οποία χρησιμοποιήθηκε ευαισθησία τασεοϋποδοχέων (οριζόμενη μειωμένη εάν < 3 msec / mmHg) και SDNN (οριζόμενη ως μειωμένη εάν SDNN < 70 msec) για διαστρωμάτωση του κινδύνου, ασθενείς με μη φυσιολογικές τιμές και για τους δύο παράγοντες είχαν κίνδυνο θνησιμότητας 17%, ενώ οι ασθενείς με φυσιολογικές τιμές και για τους δύο παράγοντες είχαν κίνδυνο 2% (σημειωτέον, η θνησιμότητα για ολόκληρη την κοόρτη ήταν μόνο 3,5 %). Ο μικρός αριθμός ασθενών με μειωμένη ΜΚΣ και ΚΕΑΚ < 35% είχε σχεδόν επταπλάσια αύξηση της θνησιμότητας σε σύγκριση με ασθενείς με διατηρημένη ΜΚΡ και ΚΕΑΚ \geq 35% (RR: 6,7; 95% CI: 3,1-14,6) (143).

Η μοντελοποίηση πολλαπλών μεταβλητών κινδύνου έχει ενσωματωθεί στην κλινική πρακτική για αθηροσκλήρωση, χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και οξεία στεφανιαία σύνδρομα. Σχετικά απλά εργαλεία πρόβλεψης κινδύνου έχουν αναπτυχθεί για την πρόβλεψη εκείνων των ασθενών με μειωμένο ΚΕΑΚ που δεν θα ωφεληθούν από τη θεραπεία ICD. Μια συνδυασμένη προσέγγιση είναι πιθανώς ο κατάλληλος τρόπος για τη βελτίωση της διαστρωμάτωσης του κινδύνου σε ασθενείς με μειωμένο ΚΕΑΚ και την ταυτοποίηση υποομάδων που δεν θα επωφεληθούν από την εμφύτευση ICD λόγω χαμηλού συνολικού κινδύνου ή πολύ υψηλού ανταγωνιστικού κινδύνου για μη αιφνίδιο θάνατο. Το ίδιο πιθανόν ισχύει και για ασθενείς με διατηρημένο ΚΕΑΚ που αντιπροσωπεύουν την πλειοψηφία των θυμάτων ΑΚΘ αλλά δεν είναι υποψήφιοι για προφυλακτική εμφύτευση ICD. Αν και δεν γνωρίζουμε ποιος συνδυασμός διαστρωμάτωσης αποδίδει τα καλύτερα αποτελέσματα, το ΚΕΑΚ πιθανότατα θα παραμείνει μέρος του σχεδίου διαστρωμάτωσης.

Τέλος, τα χαρακτηριστικά της αρχιτεκτονικής της ουλής του μυοκαρδίου και της ετερογένειας των ιστών στην περιεμφραγματική ζώνη, όπως ορίζεται από τον καρδιαγγειακό μαγνητικό συντονισμό με αυξημένη αντίθεση (contrast-enhanced CMR), μπορούν ενδεχομένως να αναγνωρίσουν ένα προαρρυθμικό υπόστρωμα και φαίνεται να είναι ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες των κοιλιακών αρρυθμιών και κατάλληλων θεραπειών ICD. Σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια, διαπιστώθηκε ότι οι μη διατοιχωματικές ενισχυμένες περιοχές προβλέπουν υψηλότερο κίνδυνο εμμένουσας ΚΤ (260).

6.1 Εφαρμογές Τεχνητής νοημοσύνης στην διαστρωμάτωση καρδιακού κινδύνου

Η εξατομικευμένη υπολογιστική μοντελοποίηση με εφαρμογή τεχνικής νοημοσύνης έχει σημειώσει πρόοδο στην πρόβλεψη του κινδύνου κοιλιακών ταχυαρρυθμιών, ενσωματώνοντας τόσο τη δομική όσο και την ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση σε ασθενείς μετά από ΕΜ και θέτοντας το έδαφος για τη χρήση νέων υπολογιστικών και μηχανικών τεχνολογιών στη διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών για ΑΚΘ. Μεταξύ των νέων τεχνολογικών προόδων, η μηχανική μάθηση της τεχνητής νοημοσύνης (machine learning- ML) κάνει γρήγορα βήματα εισόδου στην κλινική

πράξη. Οι εφαρμογές ML έχουν επίσης δει μια ταχεία αύξηση δημοτικότητας στην έρευνα για αρρυθμίες και στην διάγνωση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Ένας αριθμός μελετών έχει χρησιμοποιήσει την τεχνητή νοημοσύνη στη διαστρωμάτωση κινδύνου ΑΚΘ. Η ανάλυση υφής του μυοκαρδίου κατά τον όψιμου ενισχυμένου με γαδολίνιο καρδιακό μαγνητικό συντονισμό (LGE-CMR) εντόπισε χαρακτηριστικά απεικόνισης που προβλέπουν αυξημένο κίνδυνο για κοιλιακές αρρυθμίες στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και η τεχνητή νοημοσύνη πέτυχε διαγνωστική ακρίβεια που κυμαίνεται από 82,8% έως 94,1% σε μια μικρή ομάδα 64 ασθενών (261).

Σε μελέτη 122 ασθενών με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και ΚΕΑΚ $\leq 35\%$, χωρίς ιστορικό ΚΤ/ΚΜ η μηχανική μάθηση τεχνικής νοημοσύνης χρησιμοποιήθηκε στην LGE-CMR για τον ποσοτικό προσδιορισμό της τρισδιάστατης χωρικής πολυπλοκότητας των μοτίβων για την πρόβλεψη κοιλιακών ταχυαρρυθμιών (262). Στα 5 χρόνια παρακολούθησης, 40 ασθενείς είχαν συμβάντα ΚΤ/ΚΜ. Ο αλγόριθμος μηχανικής μάθησης ταξινόμησε με 81% συνολική ακρίβεια και ταξινόμησε σωστά το 86% αυτών χωρίς κοιλιακές ταχυαρρυθμίες. Η συνολική αρνητική προγνωστική αξία ήταν 91%. Έτσι η προσέγγιση αυτή βοηθά στη βελτίωση διαστρωμάτωσης κινδύνου κοιλιακών ταχυαρρυθμιών σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, ιδιαίτερα για τον εντοπισμό ασθενών χαμηλού κινδύνου που ενδέχεται να μην ωφεληθούν από την προφυλακτική θεραπεία με ICD. Πρόσφατη μελέτη 382 ασθενών με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια (290), με διενέργεια CMR προ της εμφύτευσης απινιδωτή για πρωτογενή πρόληψη. Χρησιμοποίησε το μοντέλο (random forest) στατιστικής μηχανικής εκμάθησης για την πρόβλεψη ΑΚΘ ή εκφόρτισης του απινιδωτή σε χρονικά μεταβαλλόμενους προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου. Οι καλύτεροι προγνωστικοί παράγοντες ήταν η νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, η ουλή της αριστερής κοιλίας, οι όγκοι της αριστερής κοιλίας και του αριστερού κόλπου, η λειτουργία του αριστερού κόλπου και τα επίπεδα ιντερλευκίνης-6 (290).

Σε μελέτη διάγνωσης της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με την εφαρμογή προσεγγίσεων μηχανικής μάθησης (ML) έγινε προσομοίωση της διαδικασίας που ακολουθείται στην κλινική πράξη, καθώς τα μοντέλα που κατασκευάστηκαν βασίζονται σε διάφορους συνδυασμούς χαρακτηριστικών, π.χ. κλινικά χαρακτηριστικά, υπερηχοκαρδιογράφημα και εργαστηριακά ευρήματα. Ο συνολικός αριθμός των χαρακτηριστικών που χρησιμοποιήθηκαν ήταν 422 (263). Τα

αποτελέσματα για τη διάγνωση της ΚΑ ήταν αρκετά ικανοποιητικά με υψηλή ακρίβεια (91,23%), ευαισθησία (93,83%) και ειδικότητα (89,62%) όταν χρησιμοποιήθηκαν χαρακτηριστικά από όλες τις κατηγορίες (263). Μελέτη από τους Rogers et al. παρουσιάζει έρευνα που χρησιμοποιεί προσεγγίσεις τεχνητής νοημοσύνης – μηχανικής εκμάθησης για την πρόβλεψη του κινδύνου ΚΤ/ΚΜ στην ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια (264). Επικεντρώθηκε στη συμβολή της κυτταρικής ηλεκτροφυσιολογίας στον κίνδυνο ΚΤ/ΚΜ, υποθέτοντας ότι η μορφολογία του μονοφασικού δυναμικού ενεργείας (MAP) μπορεί προβλέψει τον κίνδυνο κοιλιακών ταχυαρρυθμιών. Μετρήθηκαν 5.706 κοιλιακά MAP που αποκτήθηκαν κατά τη σταθερή βηματοδότηση της κορυφής της δεξιάς κοιλίας από 42 ασθενείς με ΚΕΑΚ \leq 40%. Η AUC για τη βαθμολογία MAP ήταν 0,90 (95% CI, 0,76–1,00) στην πρόβλεψη ΚΤ/ΚΜ. Τα αποτελέσματά δείχνουν ότι οι αλλαγές στο σχήμα του δυναμικού δράσης σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια είναι προγνωστικές για την κλινική έκβαση (264). Μελέτη των J. R Giudicessi et al. επιδίωξε να εκπαιδεύσει και να επικυρώσει έναν αλγόριθμο τεχνητής νοημοσύνης (Deep Neural Network - DNN) στο ΗΚΓ 12 απαγωγών με δυνατότητα προσδιορισμό του διαστήματος QTc. Χρησιμοποιώντας καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος από κινητά τηλέφωνα (mobile ECG), προγράμματα τεχνητής νοημοσύνης μπορούν να προβλέψουν με ακρίβεια το διάστημα QTc ενός τυπικού ΗΚΓ 12 απαγωγών (265).

Τέλος, η εφαρμογή της τεχνητής νοημοσύνης στο ΗΚΓ, θα μπορούσε να αναγνωρίσει την ασυμπτωματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Χρησιμοποιώντας ζευγοποιημένα δεδομένα ΗΚΓ 12 απαγωγών και ηχοκαρδιογραφήματος από 44.959 ασθενείς, εκπαιδεύτηκε ένα σύστημα μηχανικής εκμάθησης στην αναγνώριση ασθενών με κοιλιακή δυσλειτουργία, που ορίζεται ως ΚΕΑΚ \leq 35%, χρησιμοποιώντας μόνο τα δεδομένα ΗΚΓ (266). Όταν δοκιμάστηκε σε ένα ανεξάρτητο σύνολο 52.870 ασθενών, το μοντέλο απέδωσε τιμές AUC: 0,93, ευαισθησία, ειδικότητα και ακρίβεια, 86,3%, 85,7% και 85,7% αντίστοιχα. Σε ασθενείς χωρίς κοιλιακή δυσλειτουργία, εκείνοι με θετικό έλεγχο τεχνητής νοημοσύνης διέτρεχαν 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν μελλοντική κοιλιακή δυσλειτουργία σε σύγκριση με εκείνους με αρνητικό έλεγχο (266).

6.2 Η μελέτη PRESEVE EF

Οι ασθενείς μετά από ΕΜ με ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ εμφανίζουν ετήσια επίπτωση ΑΚΘ της τάξης του 0,6-1% (81). Στη σύγχρονη εποχή οι ασθενείς μετά από ΕΜ με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας έχουν αυξημένο κίνδυνο προς ΑΚΘ σε σχέση με αυτούς που έχουν ένα διατηρημένο ΚΕΑΚ. Ο αριθμός όμως των μετεμφραγματικών ασθενών με ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ είναι συντριπτικά μεγαλύτερος, αυτό εξηγεί το γεγονός ότι τα περισσότερα περιστατικά ΑΚΘ προέρχονται από αυτή την υποομάδα ασθενών (141). Επίσης κάποιοι ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου και ήπια μειωμένο ή μέτρια μειωμένο ΚΕΑΚ μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο σε σχέση αυτούς που έχουν μόνο σοβαρά επηρεασμένο ΚΕΑΚ. Το ΚΕΑΚ αποτελεί στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες το μόνο δείκτη διαστρωμάτωσης κινδύνου για ΑΚΘ. Έτσι οι παραπάνω ασθενείς δεν υποβάλλονται σε καμία περαιτέρω διαστρωμάτωση κινδύνου. Χρειάζονται επομένως για να ξεπεραστούν οι περιορισμοί του κλάσματος εξώθησης νέα σχήματα διαστρωμάτωσης κινδύνου, με την ενσωμάτωση αναίμακτων ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών διαστρωμάτωσης κινδύνου (67, 189). Η μελέτη PRESERVE EF χρησιμοποιήθηκε μία σταδιοποίηση δύο βημάτων: αρχικά εκτιμήθηκαν 7 ΑΔΔΚ (ΕΚΣ, ΜΕΚΤ, ΟΔ, διάστημα QTc, ΕΤΚ, ΜΚΣ, συνδυασμός ΣΚΣ με την ΙΕΚΡ) σε ασθενείς μετά από ΕΜ με ΚΕΑΚ $\geq 40\%$. Στο δεύτερο βήμα όταν τουλάχιστον ένας από αυτούς τους δείκτες ανευρεθεί θετικός, οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση και εφόσον προκλήθηκε κοιλιακή ταχυκαρδία συνεστήθη η εμφύτευση ICD. Από τους 575 ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, 204 (35,5%) είχαν τουλάχιστον ένα θετικό ΑΔΔΚ. Σε 41 από τους 152 ασθενείς που τελικά υπεβλήθησαν σε ΠΚΔ προκλήθηκε ΚΤ (στο 7,1% του πληθυσμού της μελέτης) και 37 έλαβαν ICD. Κατά τη μέση παρακολούθηση 32 μηνών, 9 ασθενείς παρουσίασαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης (εμμένουσα ΚΤ / ΚΜ, κατάλληλη ενεργοποίηση του ICD ή ΑΚΘ). Επίσης, η μελέτη έδειξε, ότι η θετική προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση στους ασθενείς μετά από ΕΜ με ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ έχει προγνωστική αξία, ασθενείς με θετική μελέτη εμφάνισαν κατά 8,2%/έτος το προηγουμένως αναφερόμενο πρωτογενές καταληκτικό σημείο. Τέλος κανείς από τους ασθενείς με αρνητικούς ΑΔΔΚ δεν εμφάνισε το πρωτογενές καταληκτικό σημείο δείχνοντας την άριστη αρνητική προγνωστική αξία των ΑΔΔΚ (16).

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος αντιπροσωπεύει μια κύρια αιτία θνησιμότητας σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με ήπια μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (11,12). Αρκετοί αναίμακτοι ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου (ΑΔΔΚ) ΑΚΘ σε ασθενείς μετά από ΕΜ με ήπια μειωμένο ή διατηρημένο ΚΕΑΚ έχουν εξεταστεί, αλλά η ακριβής και σχετική αξία τους παραμένει ασαφής. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι περισσότεροι από τους ασθενείς μετά από ΕΜ διατηρούν ένα ήπια μειωμένο ή διατηρημένο ΚΕΑΚ, εξηγώντας γιατί ο απόλυτος αριθμός ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο για ΑΚΘ σε αυτήν την ομάδα είναι υψηλότερος σε σύγκριση με αυτούς με μειωμένο ΚΕΑΚ, αν και η συχνότητα εμφάνισης ΑΚΘ στην τελευταία ομάδα είναι μεγαλύτερη (14, 15). Η εφαρμογή ΑΔΔΚ ή μοντέλων κινδύνου που προβλέπουν τον κίνδυνο για ΑΚΘ σε αυτήν την ομάδα ασθενών είναι ιδιαίτερης σημασίας καθώς οι περισσότεροι από τους ασθενείς μετά το ΕΜ που εμφανίζουν ΑΚΘ έχουν ήπια μειωμένο ή διατηρημένο ΚΕΑΚ (13, 15).

Η πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη PRESERVE-EF ήταν μια Ελληνική πολυκεντρική μελέτη κοόρτης παρατήρησης που εφάρμοσε μια προσέγγιση διαστρωμάτωσης κινδύνου σε δύο στάδια σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ (16). Συγκεκριμένα, ασθενείς με τουλάχιστον ένα θετικό ΑΔΔΚ παραπέμφθηκαν για προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση (ΠΚΔ) και σε αυτούς που ήταν επαγωγίμοι συνεστήθη ICD. Αξίζει να σημειωθεί ότι το 24% των ασθενών που έλαβαν ICD είχε κατάλληλη ενεργοποίηση κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 32 μηνών, ενώ κανένας από τους ασθενείς χωρίς ΑΔΔΚ ή κανένας ασθενής μη επαγωγίμος κατά την ΠΚΔ δεν υπέστη σοβαρό αρρυθμολογικό συμβάν (16). Όπως αναφέρθηκε στο γενικό μέρος της διατριβής, η μελέτη PRESERVE EF κατέδειξε τη χρησιμότητα των ΑΔΔΚ σε σχέση με την πρόβλεψη του ΑΚΘ στους μετεμφραγματικούς ασθενείς με διατηρημένο ΚΕΑΚ.

Δεν είναι γνωστό εάν η σοβαρότητα της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ σχετίζεται με την παρουσία συγκεκριμένων ΑΔΔΚ. Επίσης, ο αντίκτυπος και η σχετική σημασία του μειωμένου ΚΕΑΚ στη σχετική συχνότητα εμφάνισης των μη επεμβατικών ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών κινδύνου δεν έχει μελετηθεί.

Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν ο έλεγχος της συσχέτισης μεταξύ κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας και αναίμακτων ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών διαστρωμάτωσης κινδύνου (εναλλαγές T κύματος, διάστημα QTc, έκτακτες κοιλιακές συστολές, μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, όψιμα δυναμικά, στροβιλισμός της καρδιακής συχνότητας, ικανότητα επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού) σε μετεμφραγματικούς ασθενείς που έχουν διατηρημένο ή ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας ($\geq 40\%$), τουλάχιστον 40 ημέρες μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου. Αυτή η υπο-ανάλυση πραγματοποιήθηκε στους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην αρχική μελέτη PRESERVE-EF.

2. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς ηλικίας 18 έως 80 ετών που είχαν υποστεί με ΕΜ με ανάσπαση του διαστήματος ST ή χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI ή non-STEMI), όπως ορίζεται σύμφωνα με Παγκόσμιο Ορισμό του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Συμπεριλήφθησαν 89 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων από τον Οκτώβριο του 2014 έως και τον Νοέμβριο του 2017, καθώς και συνολικά 575 ασθενείς από το Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών (Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική κλινική και κρατικό Καρδιολογικό τμήμα), Γενικό Νοσοκομείο 'Ευαγγελισμός' Αθηνών, Νοσοκομείο 'Αττικό'- Β΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης-ΑΧΕΠΑ, σύμφωνα με τον αρχικό σχεδιασμό της μελέτης PRESERVE EF όπως δημοσιεύθηκε το 2014 (17).

Όλοι οι ασθενείς, για να θεωρηθούν κατάλληλοι για την μελέτη, θα έπρεπε να υποβληθούν σε στεφανιογραφία, ώστε να εντοπιστεί η ένοχη για ΕΜ βλάβη-ες και ακολούθως να επαναγγειωθεί-ούν είτε με αγγειοπλαστική είτε με αορτοστεφανιαία παράκαμψη και να έχουν ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ εκτιμώμενο 40 ημέρες ή παραπάνω από το ΕΜ. Πέραν της διάνοιξης της υπεύθυνης για το ΕΜ βλάβης, οι ασθενείς θα έπρεπε να υποβληθούν σε πλήρη επαναιμάτωση εφόσον υπήρχαν και άλλες εκτός από αυτήν βλάβες στόχοι και οι οποίες ήταν δυνατό να επαναγγειωθούν είτε με διαδερμική αγγειοπλαστική είτε με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG). Πιο συγκεκριμένα, κάθε βλάβη που προκαλούσε στένωση $> 90\%$ θα έπρεπε να επαναγγειωθεί είτε κατά την ίδια επέμβαση στην οποία διενεργήθηκε η επαναιμάτωση της υπεύθυνης βλάβης είτε σε δεύτερο χρόνο καθώς και κάθε βλάβη προκαλούσα στένωση 50-90% εφόσον συνοδευόταν από ισχαιμία της αρδευόμενης μυοκαρδιακής περιοχής, σύμφωνα με τα αποτελέσματα διενεργηθείσας δοκιμασίας ισχαιμίας (δοκιμασία κόπωσης, σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία). Όσον αφορά στην ύπαρξη χρονίων ολικών αποφράξεων, επαναιμάτωση διενεργείτο μόνο επί βιωσιμότητας της μυοκαρδιακής περιοχής που αρδευόταν από τη χρονίως ολικά αποφραγμένη αρτηρία.

Ως κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν τα ακόλουθα:

- Ο ασθενής να έχει ένδειξη ICD στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης ΑΚΘ (εμμένουσα ΚΤ ή αποσοβηθέντος ΑΚΘ περισσότερο από 48 ώρες μετά το οξύ ΕΜ).
- Ο ασθενής να έχει υποβληθεί σε εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη ή να υπάρχει ένδειξη κλάσης I για εμφύτευση βηματοδότη (λόγω πιθανών επιπτώσεων στον έλεγχο των ΑΔΔΚ μετά από εξάρτηση από βηματοδότη και φαινόμενου καρδιακής μνήμης).
- Ύπαρξη εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής, μακράς διάρκειας κολπικής μαρμαρυγής, ή μόνιμης κολπικής μαρμαρυγής.
- Εκδήλωση συγκοπτικού ή προσυγκοπτικού επεισοδίου εντός των τελευταίων 6 μηνών.
- Ο ασθενής να πάσχει από συστηματικές νόσους που μειώνουν το προσδόκιμο επιβίωσης, όπως ενεργό κακοήθεια, ηπατική ανεπάρκεια, τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, ρευματολογικές παθήσεις, θυρεοειδοπάθεια.
- Λήψη αντιαρρυθμικών φαρμάκων πέραν των β-αναστολέων.
- Ηλικία ≥ 80 ή ≤ 18 έτη.
- Σοβαρές καρδιακές βαλβιδικές ανεπάρκειες ή στενώσεις.

Οι ασθενείς της μελέτης συμπεριελήφθησαν στην προοπτική, πολυκεντρική (7 κέντρα στην Ελλάδα) μελέτη PRESERVE EF (clinicaltrials.gov identifier, NCT02124018), της οποίας υπομελέτη αποτέλεσε η παρούσα διατριβή. Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν αναλυτικά πριν τη συμμετοχή τους στην μελέτη και υπέγραψαν συγκατάθεση. Η μελέτη έλαβε έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Π.Γ.Ν. ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ.

3. ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

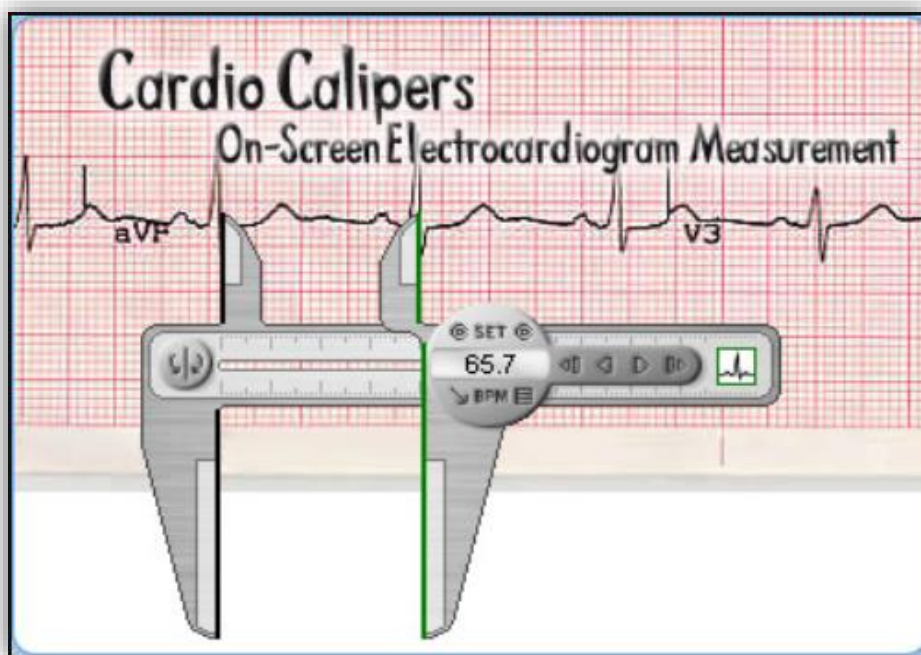
Περιλήφθηκαν ασθενείς από τα τακτικά εξωτερικά καρδιολογικά ιατρεία είτε νοσηλευόμενοι στην καρδιολογική κλινική μετά από στεφανιογραφικά επιβεβαιωμένο έμφραγμα του μυοκαρδίου, τουλάχιστον 40 ημέρες μετά το συμβάν (και τουλάχιστον 90 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση εάν υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη). Οι ασθενείς θα έπρεπε να έχουν με ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ (επίσης το ΚΕΑΚ αξιολογήθηκε μετά από 40 ημέρες ή 90 ημέρες σε περίπτωση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης), είτε επαναγγειώθηκαν ή όχι και να μην έχουν καμία ένδειξη ενεργού ισχαιμίας (μετά από αρνητικό σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου/ δοκιμασία κόπωσης/ δυναμική ηχοκαρδιογραφία τους προηγούμενους 6 μήνες), οι ασθενείς θα πρέπει να βρίσκονταν σε βέλτιστη ανεκτή φαρμακευτική θεραπεία για να συμμετέχουν στη μελέτη.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες σύμφωνα με το ΚΕΑΚ, δηλαδή: ΚΕΑΚ: 40-49% (ήπια μειωμένο), ΚΕΑΚ $\geq 50\%$ (διατηρημένο). Το ΚΕΑΚ μετρήθηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Simpson's biplane ενώ οι ασθενείς βρίσκονταν σε σταθερή αιμοδυναμική κατάσταση. Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών καταγράφηκαν προσεκτικά. Κατά την συμμετοχή στη μελέτη, από κάθε ασθενή λαμβανόταν πλήρες ιστορικό και ο ασθενής υποβαλλόταν σε ενδελεχή καρδιαγγειακή φυσική εξέταση. Έμφαση εδόθη στην καταγραφή των κλινικών και εργαστηριακών παραγόντων κινδύνου (ύψος, βάρος, ηλικία, φύλο, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, τρέχουσα κατάσταση καπνίσματος, οικογενειακό ιστορικό για στεφανιαία νόσο και ΑΚΘ, χρήση αλκοόλ και καφέ) και το ιστορικό στεφανιαίας νόσου (τύπος ΕΜ- έμφραγμα με ανάσπαση του διαστήματος ST [STEMI] ή έμφραγμα χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST [non STEMI], αριθμός νοσούντων αγγείων, επαναγγειωμένα αγγεία και τρόπος επαναγγείωσης, καθώς και πρόσφατες δοκιμασίες ισχαιμίας, σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου/ δοκιμασία κόπωσης/ δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία τους προηγούμενους 6 μήνες). Επίσης καταγράφηκε η ταξινόμηση λειτουργικής κατάστασης κατά κλάση NYHA.

Οι κάτωθι βασικές αιματολογικές και βιοχημικές εργαστηριακές εξετάσεις ελήφθησαν και καταγράφηκαν ενώ οι ασθενείς ήταν σε σταθερή κλινική κατάσταση: αιματοκρίτης (Ht %), αιμοσφαιρίνη (g/dL), ουρία (BUN mg/dL) και κρεατινίνη (Crea mg/dL) αίματος, κάλιο ορού (K mmol/L), νάτριο ορού (Na mmol/L), λιποπρωτεΐνη

χαμηλής πυκνότητας (LDL mg/dL), λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL mg/dL), τριγλυκερίδια (TGL mg/dL), ουρικό οξύ (UA mg/dL), αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT U/L), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (ALT U/L).

Επίσης καταγράφηκαν δείκτες από το ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών (διάρκεια του QRS, διάρκεια του κύματος P, QT max, διάρκεια RR, διάστημα PR όλες οι τιμές σε msec) καθώς και η μορφολογία του QRS αποκλεισμός αριστερού ή δεξιού σκέλους. Όλα τα ηλεκτροκαρδιογραφήματα 12 απαγωγών λαμβάνονται με ταχύτητα χαρτιού 25 mm/s (ευαισθησία 10 mm/ mV). Ειδικότερα, όλα τα ηλεκτροκαρδιογραφήματα σαρώθηκαν και υπολογίστηκαν οι προαναφερθείσες παράμετροι χρησιμοποιώντας ένα συγκεκριμένο πρόγραμμα υπολογιστή (CardioCalipers, Iconico.com) (Εικόνα 15).



Εικόνα 15: Τα ηλεκτροκαρδιογραφήματα των ασθενών της μελέτης σαρώθηκαν και υπολογίστηκαν οι παράμετροι (διάρκεια του QRS, διάρκεια του κύματος P, QT max, διάρκεια RR, διάστημα PR) χρησιμοποιώντας το συγκεκριμένο πρόγραμμα υπολογιστή (CardioCalipers, Iconico.com) (πηγή: <http://www.iconico.com/cardioCaliper/cardioCaliperAdvert.jpg>)

Από την φαρμακευτική αγωγή καταγράφηκε η αγωγή ή μη με βήτα-αποκλειστές και δοσολογία αυτών, θειαζιδικών διουρητικών ή διουρητικών της αγκύλης, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II, ανταγωνιστές αλατοκορτικοειδών, λήψη στατινών, αντιδιαβητικής αγωγής και χρήση ινσουλίνης, λεβοθυροξίνης, αντιαιμοπεταλιακών όπως ασπιρίνης, κλοπιδογρέλης, τικαγρελόρης, πρασουγρέλης. Τέλος, η καταγράφηκε η αγωγή με νιτρώδη και αντιπηκτικά όπως η ασενοκουμαρόλη και νεότερα αντιπηκτικά.

Σε κάθε ασθενή πραγματοποιήθηκε μια διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη με τον ίδιο υπερηχογράφο GE Vivid 7 ultrasound machine (San Jose, CA, USA). Από την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη έγινε καταγραφή KEAK με την μέθοδο Simpson biplane, επίσης μετρήσεις τελοδιαστολικής διαμέτρου αριστερής κοιλίας, τελοδιαστολικού πάχους του προσθιοδιαφραγματικού και κατωτεροπλάγιου τοιχώματος αριστερής κοιλίας σε mm, η διάμετρος του αριστερού κόλπου υπολογίστηκε από την παραστερνική long-axis προβολή στην τελοσυστολή. Επιπλέον, έγινε καταγραφή με Pulsed wave Doppler (PW) των διαμυροειδικών ροών και κυμάτων E και A σε cm/sec και εκτίμηση της σοβαρότητας τυχόν ανεπάρκειας μυροειδούς, αορτικής και τριγλώχινας βαλβίδας με έγχρωμο και συνεχές Doppler. Οι υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Εταιρείας Υπερηχοκαρδιογραφίας. Ασθενείς με σοβαρού βαθμού βαλβιδικές ανεπάρκειες ή στενώσεις αποκλείστηκαν από την μελέτη.

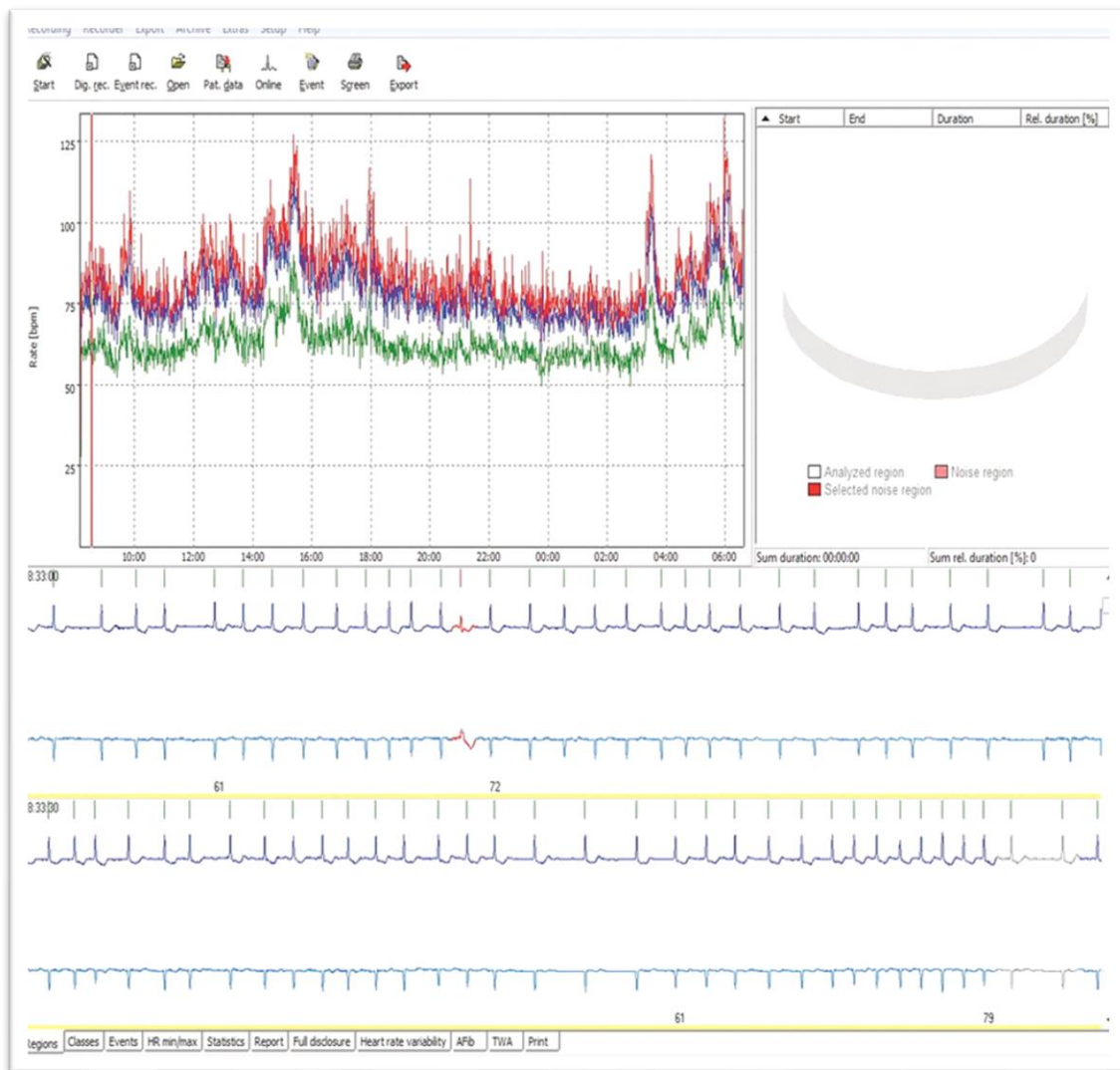
Εκτός από το βασικό ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών, όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε ψηφιακή περιπατητική ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή 24 ωρών (Holter) ακολουθούμενη από ψηφιακή καταγραφή υψηλής ανάλυσης 45 λεπτών για το ηλεκτροκαρδιογράφημα συγκερασμού (SAECG), ώστε να γίνει εκτίμηση των όψιμων δυναμικών.

Συγκεκριμένα σύστημα GE Healthcare GETEMED, Cardio Day Holter χρησιμοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς (**Εικόνα 16**). Για το ΗΚΓ 12 απαγωγών χρησιμοποιήθηκαν οι ηλεκτροκαρδιογράφοι MAC 1200 ST και MAC 1600 (GE healthcare, Fairfield, CT, USA), ενώ για τη 45λεπτη ψηφιακή ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή υψηλής ευκρίνειας και για την ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή

24ωρου χρησιμοποιήθηκαν το CardioMem CM 4000 Multi-channel ECG Recorder (GE healthcare) για την καταγραφή και το πρόγραμμα CardioDay 2.4 (GE healthcare) για την ανάλυση (Εικόνα 17).



Εικόνα 16: Σύστημα καταγραφής GE Healthcare GETEMED, Cardio Day Holter χρησιμοποιήθηκε για τις 24ώρες και τις καταγραφές 45 λεπτών.



Εικόνα 17: Το πρόγραμμα επεξεργασίας των καταγραφών CardioDay 2.4 (GE healthcare).

Μετά το πέρας τουλάχιστον 40 ημερών από το ΕΜ και τουλάχιστον ενός μήνα από την πλήρη επαναιμάτωση του ασθενούς επί διενέργειας αγγειοπλαστικής ή τριών μηνών επί επαναιμάτωσης με αορτοστεφανιαία παράκαμψη εκτιμήθηκαν οι παρακάτω ηλεκτροκαρδιογραφικοί παράμετροι:

Συγκεκριμένα, εξετάστηκε προσεκτικά η παρουσία ή όχι των ακόλουθων ηλεκτροκαρδιογραφικών μη επεμβατικών δεικτών κινδύνου :

- Η διάρκεια του συμπλέγματος QRS, του κύματος P, του διαστήματος PR και του διαστήματος QT σε msec σε ΗΚΓ 12 απαγωγών με ταχύτητα 25 mm/sec και ευαισθησία 10 mm/mV.

- Ο αριθμός των ΕΚΣ ανά ώρα σε ηλεκτροκαρδιογραφική Holter καταγραφή 24ωρου.
- Η παρουσία ΜΕΚΤ οριζόμενη ως ≥ 3 εν σειρά έκτακτα κοιλιακά συμπλέγματα με συχνότητα >100 παλμούς/λεπτό σε ηλεκτροκαρδιογραφική Holter καταγραφή 24ωρου.
- Ο μέσος όρος του διαστήματος QTc σε ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή 24ωρου. Αυτόματη μέτρηση του QT διαστήματος κατεγράφη κάθε 30 συστολές. Η διόρθωση (QTc) έγινε σύμφωνα με τον τύπο του Fridericia [QTc = QT/RR(1/3)] και τελικώς εκφράστηκε ο μέσος όρος 24ωρου.
- Τα ΟΔ (late potentials -LPs) σε SAECG σε 45λεπτη ψηφιακή ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή υψηλής ευκρίνειας. Η μέτρηση έγινε σε ξεχωριστή συνεδρία από την 24ωρη καταγραφή, με τον ασθενή σε πλήρη ακινησία για την αποφυγή παρασίτων από μυϊκή δραστηριότητα (πέραν της μυοκαρδιακής) και την καταγραφή σημάτων μεγάλης ευκρίνειας και υψηλής ποιότητας.
- Η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας -ΜΚΣ (heart rate variability-HRV) και πιο συγκεκριμένα η τυπική απόκλιση των κανονικών R-R διαστημάτων (SDNN) σε ηλεκτροκαρδιογραφική Holter καταγραφή 24ωρου σύμφωνα με τον τύπο:

$$SDNN = \sqrt{\sum_{i=1}^N \frac{(NN_i - \overline{NN})^2}{N}}$$

Όπου NN_i = φυσιολογικό RR διάστημα, N = ο αριθμός των RR διαστημάτων τα οποία συμπεριλαμβάνονται εντός του αθροίσματος των RR , \overline{NN} = η μέση τιμή όλων των φυσιολογικών RR διαστημάτων.

- Ο στροβιλισμός της καρδιακής συχνότητας (ΣΚΣ) (heart rate turbulence -HRT) διαμέσου των παραμέτρων έναρξη του στροβηλισμού TO (onset), και κλίση του στροβιλισμού TS (slope) σε ηλεκτροκαρδιογραφική Holter καταγραφή 24ωρου.
- Η ικανότητα επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού (IEKP) (deceleration capacity-DC) σε ηλεκτροκαρδιογραφική Holter καταγραφή 24ωρου

- Οι εναλλαγές του T κύματος (ETK) (T wave alternans -TWA) σε ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή 24ωρου, με τη μέθοδο του τροποποιημένου κινητού μέσου όρου [modified moving average (MMA) method]. Αναλύθηκαν σε 3 κανάλια (V1, V3, V5) σε ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή 24ωρου χωρίς να εφαρμοστεί πρωτόκολλο άσκησης.

Το σκεπτικό για την επιλογή των μη επεμβατικών κριτηρίων

Οι παραπάνω μη επεμβατικοί δείκτες για τη διαστρωμάτωση κινδύνου μπορεί να προσδιορίσουν το αρρυθμικό υπόστρωμα, αντανακλώντας διαφορετικά μοτίβα αρρυθμογονικότητας (273). Συγκεκριμένα:

1) Η παρουσία θετικών ΟΔ, ΜΕΚΤ και >30 έκτακτες κοιλιακές συστολές (ΕΚΣ) /ώρα αντικατοπτρίζουν βλάβες στο υπόστρωμα του μυοκαρδίου και ίνωση μετά από έμφραγμα. Η παρουσία μη φυσιολογικής ηλεκτρικής δραστηριότητας λόγω καθυστέρησης εκπόλωσης που αναπτύχθηκε σε περιοχές ίνωσης και ουλών γύρω από τις εμφραγματικές ζώνες του μυοκαρδίου, συγκεκριμένα τα ΟΔ, μπορεί να αποκαλυφθούν και να ποσοτικοποιηθούν με το SAECG μέσω βραχυπρόθεσμης υψηλής ανάλυσης ψηφιακής καταγραφής ηλεκτροκαρδιογράφημα. Η ΜΕΚΤ δείχνει ικανότητα διατήρησης κυκλώματος επανεισόδου επί μυοκαρδιακών ουλών (274, 275).

2) Το αυξημένο διάστημα QTc που προέρχεται από την παρακολούθηση Holter και οι παθολογικές περιπατητικές ETK αντανακλούν μη φυσιολογική επαναπόλωση. Η αυτόματη μέτρηση της διάρκειας QT εκτελέστηκε κάθε 30 παλμούς. Τα διορθωμένα διαστήματα QT επισημάνθηκαν ως QTc. Ως τύπος διόρθωσης, επιλέχθηκε η εξίσωση κατά Fridericia. Αυτή η μέση τιμή QTc σε Holter φέρει πιο ακριβείς πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση επαναπόλωσης της καρδιάς, αντανακλώντας ολόκληρη την περίοδο των 24 ωρών, και είναι πιο ισχυρός διαστρωματώτης κινδύνου αρρυθμίας σε σύγκριση με το διάστημα QTc που προέρχεται από το ΗΚΓ 12 απαγωγών (276).

Οι ETK εκτιμήθηκαν με τη μέθοδο τροποποιημένου κινητού μέσου όρου (MMA). Σύμφωνα με τον αλγόριθμο του MMA οι μονές συστολές διαχωρίζονται από τις ζυγές και δημιουργούνται δύο διαφορετικές συστοιχίες κάθε 10 δευτερόλεπτα. Τα

πρότυπα υπερτιθενται και η διαφορά μεταξύ των μονών και ζυγών διάμεσων συμπλεγμάτων σε οποιοδήποτε σημείο ορίζεται ως η τιμή εναλλαγών T κυμάτων. Αυτά τα πρότυπα υπερτιθέμενων συμπλεγμάτων μπορούν να εξεταστούν οπτικά για να επαληθευτεί η παρουσία και το μέγεθος τους. Οι ETK προσδιορίζονται ως θετικές όταν η μέγιστη τάση είναι $> 65 \mu\text{V}$ σε τουλάχιστον 2 απαγωγές.

3) Η μειωμένη ΜΚΣ (SDNN $< 75 \text{ ms}$) και η μειωμένη ικανότητα επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού (IEKP) μαζί με τον μειωμένο ΣΚΣ αντανακλούν τη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η IEKP είναι ένα ολοκληρωτικό μέτρο όλων των ταλαντώσεων που σχετίζονται με την επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια 24 ωρών καταγραφών Holter. Ο υπολογισμός της βασίζεται σε έναν αλγόριθμο επεξεργασίας σήματος ικανό να εξάγει περιοδικά στοιχεία από μη στάσιμα βιολογικά σήματα. Η IEKP θεωρείται μη φυσιολογικό εάν είναι $\leq 4,5 \text{ ms}$ (231).

Η ΜΚΣ μετρήθηκε αυτόματα χρησιμοποιώντας έναν αλγόριθμο που εφαρμόστηκε σε 24ωρη Holter καταγραφή. Οι παράμετροι ΜΚΣ περιελάμβαναν έναρξη στροβιλισμού (TO) και κλίση στροβιλισμού (TS). Το TO υπολογίζεται ως:
$$\text{TO} = 100 \times ((\text{RR1} + \text{RR2}) - (\text{RR-2} + \text{RR-1})) / (\text{RR-2} + \text{RR-1}),$$
 όπου RR-2 και RR-1 είναι τα δύο διαστήματα RR αμέσως πριν από το διάστημα σύζευξης έκτακτης κοιλιακής συστολής και τα RR1 και RR2 είναι τα δύο διαστήματα RR αμέσως μετά την αντισταθμιστική παύση. Το TO προσδιορίζεται για κάθε μεμονωμένη ΕΚΣ ακολουθούμενο από τον προσδιορισμό της μέσης τιμής όλων των επιμέρους μετρήσεων. Οι θετικές τιμές για το TO υποδηλώνουν επιβράδυνση, οι αρνητικές τιμές υποδηλώνουν επιτάχυνση του φλεβοκομβικού ρυθμού.

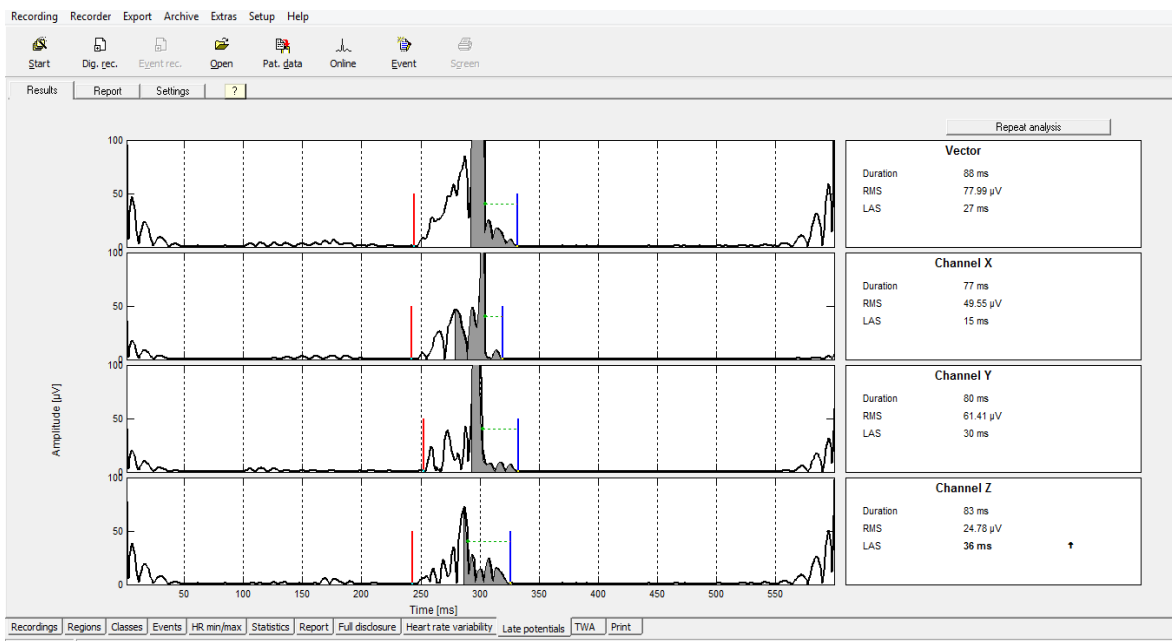
Η TS ορίζεται ως η μέγιστη θετική κλίση παλινδρόμησης που αξιολογείται σε οποιαδήποτε 5 διαδοχικά διαστήματα RR εντός των πρώτων 15 διαστημάτων RR φλεβοκομβικού ρυθμού μετά την έκτακτη κοιλιακή συστολή (238). Οι υπολογισμοί TS βασίζονται στο μέσο ταχογράφημα (tachogram) και εκφράζονται σε ms ανά διάστημα RR. Φυσιολογική τιμή για την TO θεωρείται το $< 0\%$, φυσιολογική τιμή για την TS έχει θεωρηθεί η τιμή $> 2.5 \text{ msec/R-R}$ διάστημα.

Κριτήρια θετικότητας των ΑΔΔΚ σύμφωνα με τη μελέτη PRESERVE EF:

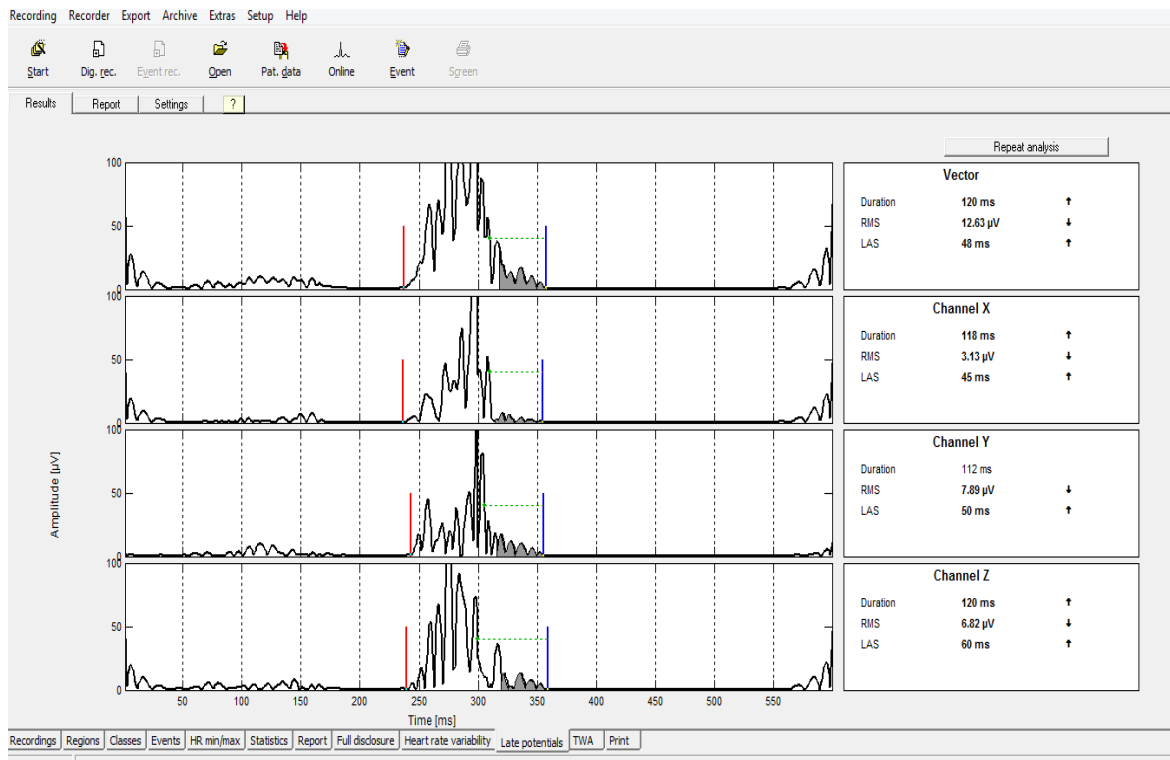
- 30 ΕΚΣ/ώρα στον ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο 24ωρου (**Εικόνα 18**).
- Τουλάχιστον ένα επεισόδιο ΜΕΚΤ στον ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο 24ωρου.
- Όσον αφορά τα ΟΔ: 2/3 ή 3/3 από τα παρακάτω κριτήρια: fQRS > 114 msec, LAS > 38 msec, RMS < 20 μ V στο SAECG. Όταν το QRS ήταν \geq 120 msec, χρησιμοποιήθηκαν τα τροποποιημένα κριτήρια (fQRS > 145 msec, LAS > 50 msec, RMS < 17,5 μ V). Παρατίθενται παραδείγματα ασθενούς με αρνητικά όψιμα δυναμικά από την 45 λεπτή καταγραφή (**Εικόνα 19**) και ασθενούς με παθολογικά 3/3 όψιμα δυναμικά (**Εικόνα 20**).
- EKT \geq 65 μ V σε τουλάχιστον δύο κανάλια στην 24ωρη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή. Παρατίθενται παράδειγμα ασθενούς με παθολογικές ETK σε 2 κανάλια (**Εικόνα 21**).
- QTc > 440 msec για τους άνδρες και > 450 msec για τις γυναίκες στην 24ωρη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή.
- Όσον αφορά την ΜΚΣ: SDNN < 75 msec στην 24ωρη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή. Παρατίθενται παράδειγμα από καταγραφή φυσιολογικού SDNN από ασθενή της μελέτης (**Εικόνα 22**).
- Όσον αφορά τον ΣΚΣ: ο συνδυασμός TO \geq 0%, TS \leq 2,5 msec/R-R διάστημα και DC \leq 4,5 msec στην 24ωρη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή. Παράδειγμα φυσιολογικών τιμών έναρξης και κλίσης στροβιλισμού του καρδιακού ρυθμού φαίνεται στην **Εικόνα 23** και παθολογικού στην **Εικόνα 24** από ασθενείς της μελέτης. Φυσιολογική ικανότητα επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού DC > 4.5 ms φαίνεται **Εικόνα 25** και παθολογική DC \leq 4,5 msec φαίνεται στην **Εικόνα 26**.



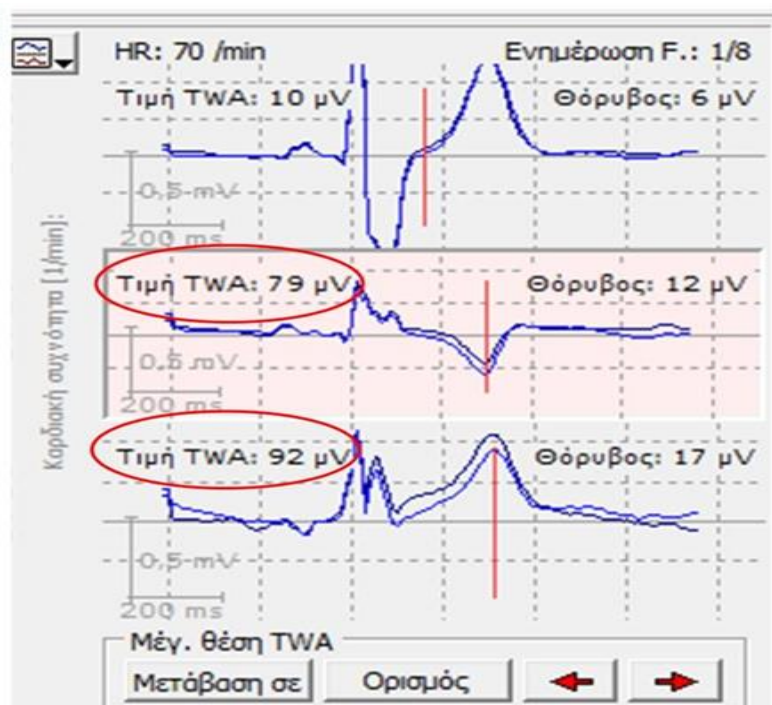
Εικόνα 18: Παράδειγμα ανίχνευσης και υπολογισμού του αριθμού των έκτακτων κοιλιακών συστολών (με κόκκινο) από την 24 καταγραφή με holter ρυθμού σε ασθενή της μελέτης (πρόγραμμα CardioDay 2.4 GE healthcare)



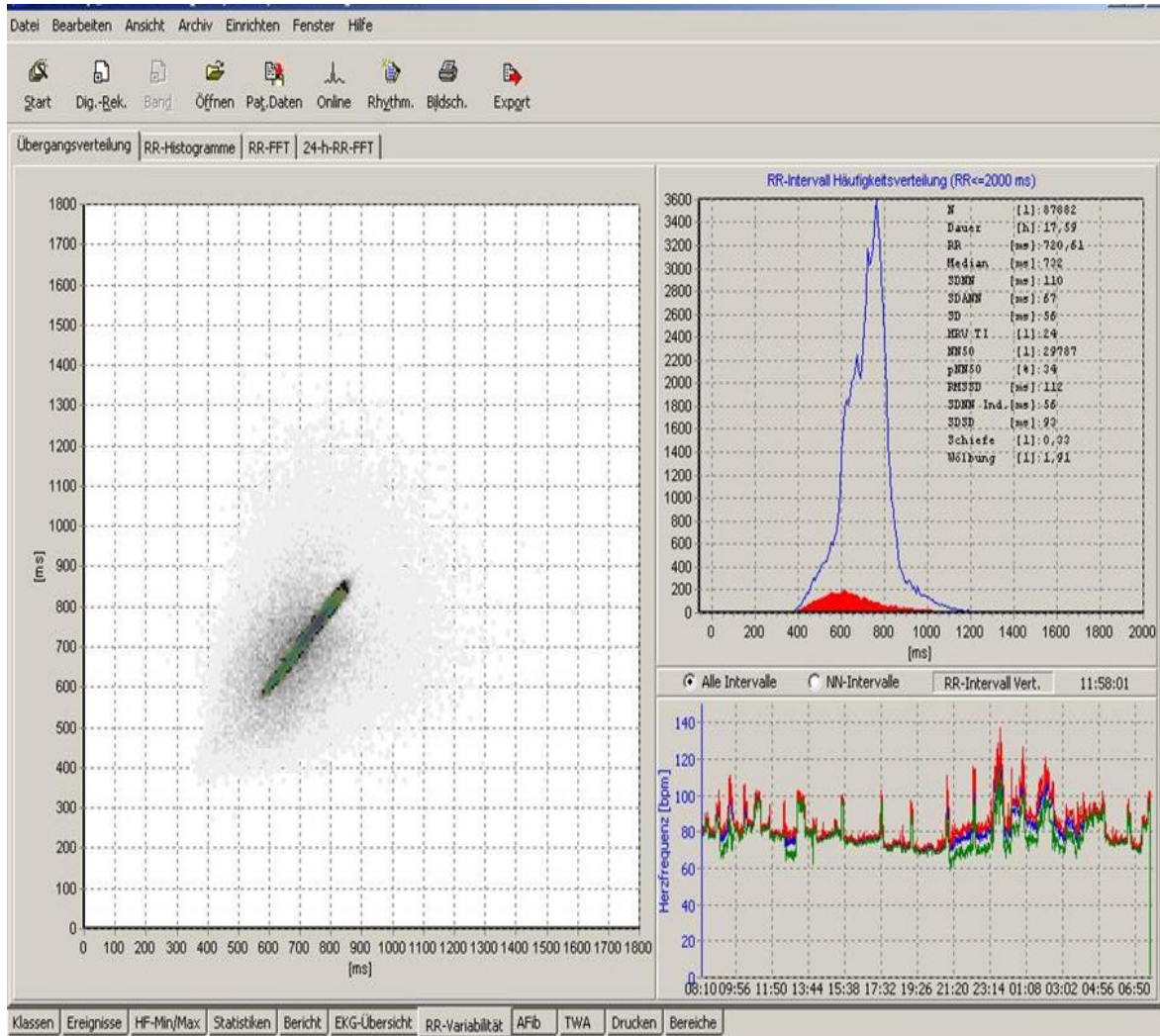
Εικόνα 19: Ασθενής με αρνητικά ΟΔ από την 45 λεπτή καταγραφή με τον ασθενή σε πλήρη ακινησία.



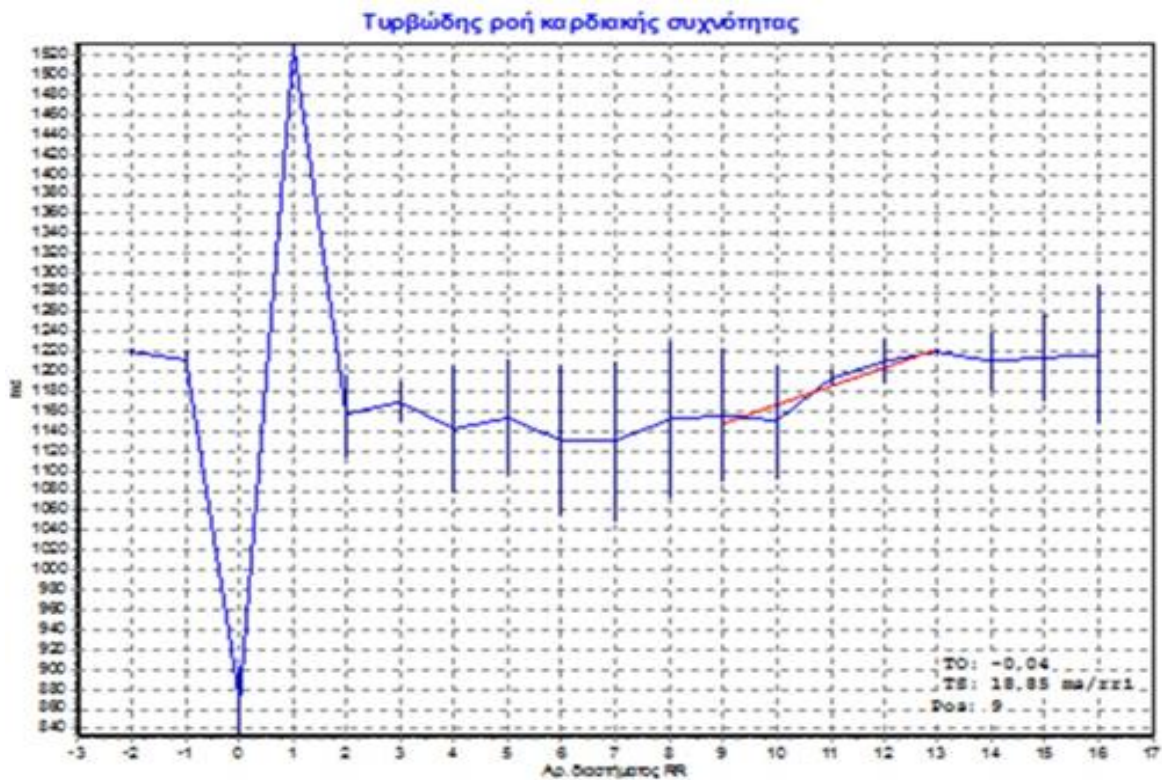
Εικόνα 20: Ασθενής με θετικά ΟΔ (3/3) από την 45 λεπτή καταγραφή με τον ασθενή σε πλήρη ακινησία.



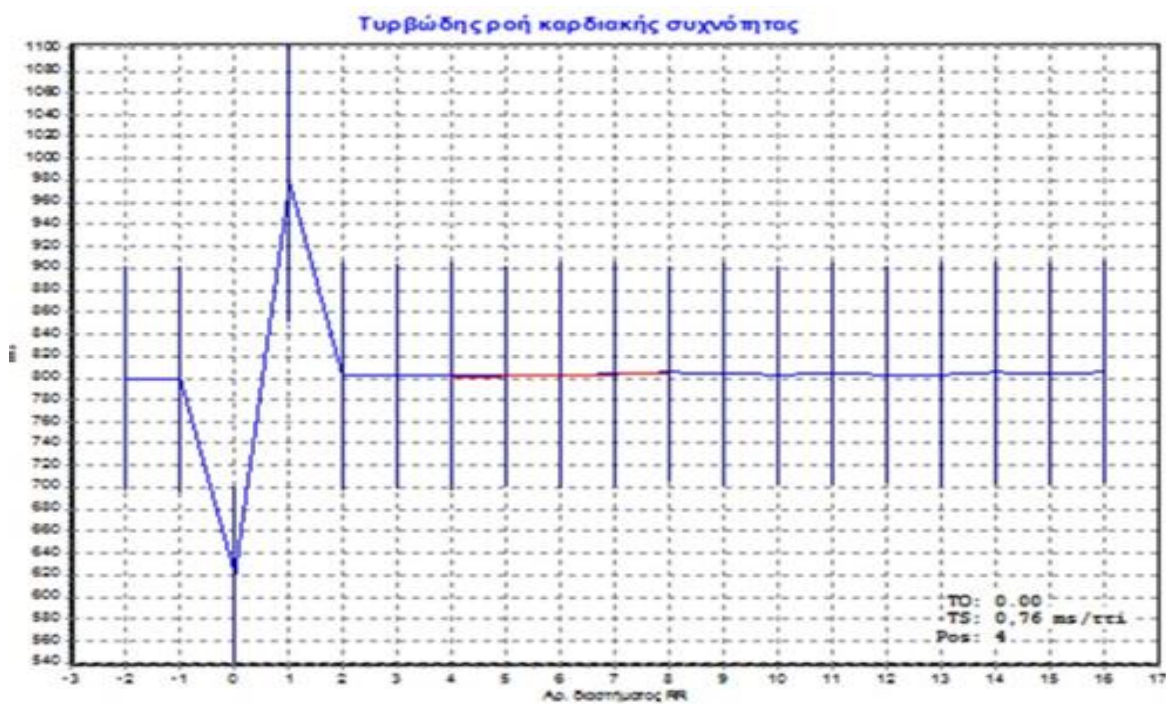
Εικόνα 21: Παθολογικές εναλλαγές του κύματος T ($\geq 65 \mu\text{V}$) σε 2 κανάλια από 24ωρες ηλεκτροκαρδιογραφικές καταγραφές σε ασθενή της μελέτης.



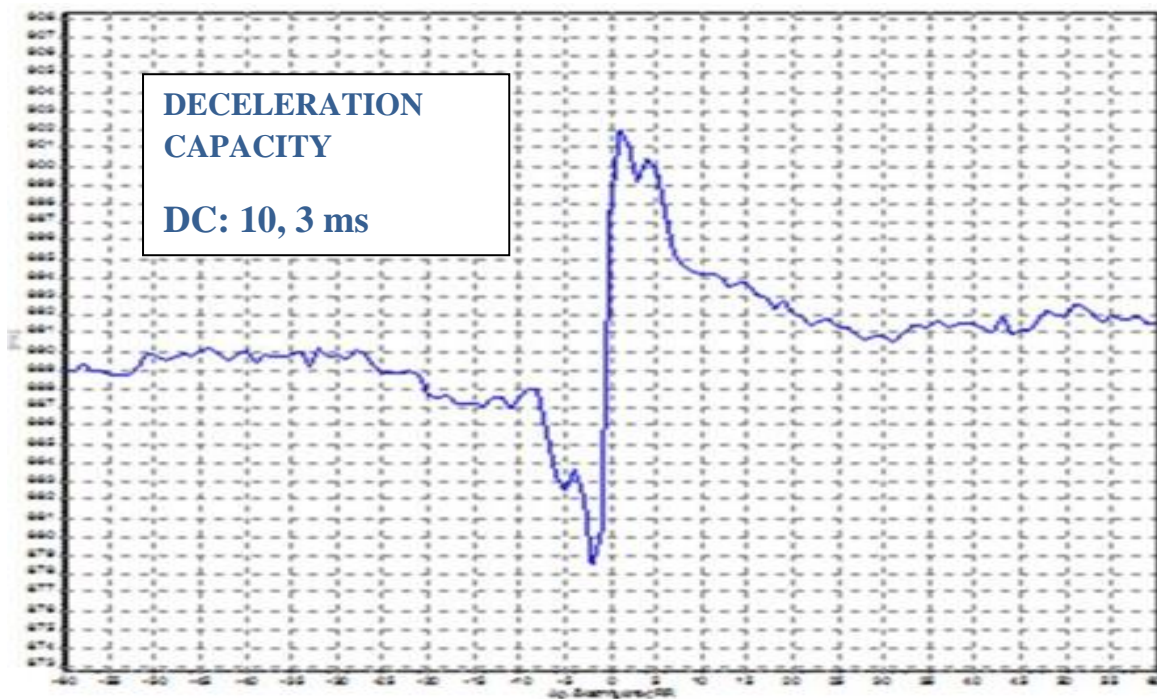
Εικόνα 22: Φυσιολογική μέτρηση μεταβλητότητας καρδιακού ρυθμού (SDNN=110 ms) από 24ωρη Holter καταγραφή σε ασθενή της μελέτη.



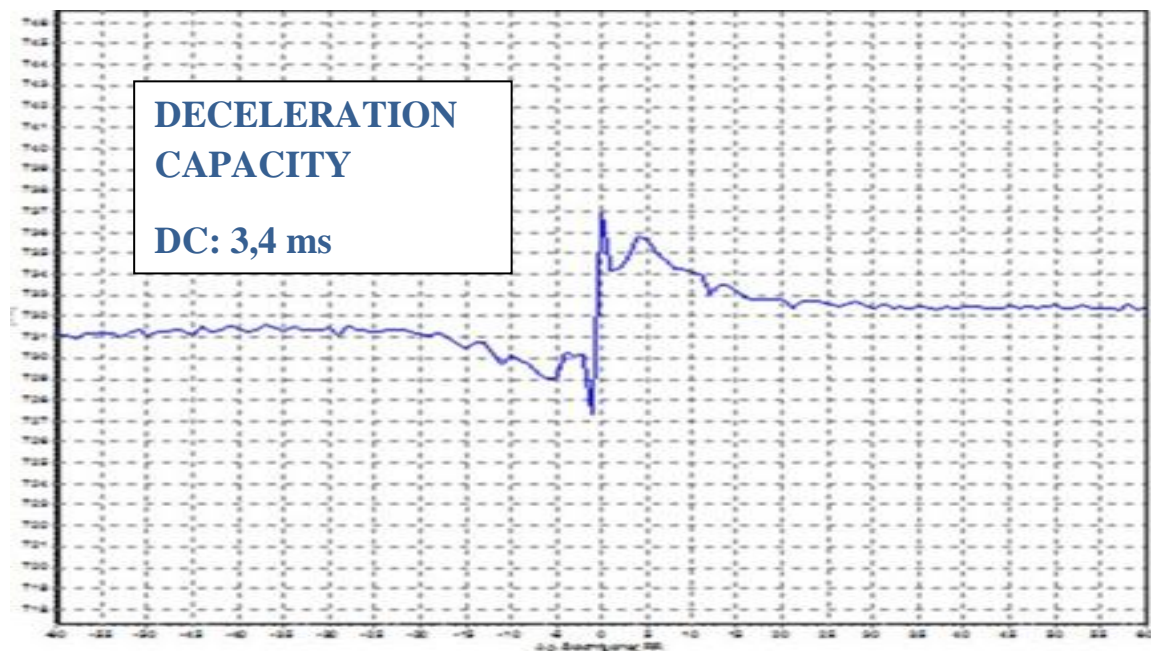
Εικόνα 23: Φυσιολογικός στροβιλισμός καρδιακού ρυθμού ($TO \leq 0\%$ και $TS \geq 2,5$ msec /R-R διάστημα) ασθενούς της μελέτης



Εικόνα 24: Παθολογικός στροβιλισμός από ασθενή της μελέτης με ($TO = 0.0$ και $TS 0.76$ ms/R-R διάστημα)



Εικόνα 25: Φυσιολογική ικανότητα επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού (DC =10,3 msec) από 24ωρες ηλεκτροκαρδιογραφικές καταγραφές σε ασθενή της μελέτης.



Εικόνα 26: Παθολογική ικανότητα επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού (DC =3,4 msec) σε ασθενή της μελέτης.

Οι ασθενείς αρχικά διαστρωματώθηκαν σύμφωνα με την παρουσία τουλάχιστον ενός ΑΔΔΚ και στη συνέχεια προχώρησαν σε ΠΚΔ αφού θεωρήθηκε ότι διατρέχουν υψηλό αρρυθμολογικό κίνδυνο (16,17).

Εφαρμογή αλγορίθμου διαστρωμάτωσης δύο βημάτων.

Σε παρουσία τουλάχιστον ενός ΑΔΔΚ οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ΠΚΔ και ταξινομήθηκαν ως επαγωγίμοι εάν προκλήθηκε εμμένουσα μονόμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακός πτερυγισμός ή πολυμορφική κοιλιακή ταχυκαρδία. Όλοι οι επιλεγμένοι ασθενείς υψηλού κινδύνου υποβλήθηκαν σε ΠΚΔ χρησιμοποιώντας ένα τυποποιημένο πρωτόκολλο διέγερσης που αποτελείται από 1-3 έκτακτα ερεθίσματα (S2,S3,S4) που χορηγούνται σε δύο μήκη κύκλου βηματοδότησης (550 ms και 400 ms) στη κορυφή και στο χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας. Τα πρόσθετα ερεθίσματα εφαρμόζονται μετά από 6-8 βηματοδοτικά ερεθίσματα. Τα κοιλιακά πρόσθετα ερεθίσματα εισάγονται αρχίζοντας αργά στην διαστολή και χορηγούνται προοδευτικά νωρίτερα σε βήματα των 10 ms έως ότου επιτευχθεί είτε κοιλιακή ανερεθιστότητα είτε σύζευξη σε διάστημα 200 ms.

Η προκληθείσα αρρυθμία ορίστηκε ως εμμένουσα μονόμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία όταν μια ομοιόμορφη μορφολογία συμπλεγμάτων QRS με συχνότητα μεταξύ 120 και 220 παλμούς/ λεπτό παρατηρήθηκε, ενώ παρέμεινε για >30 δευτερόλεπτα (ή μικρότερη, εάν ο τερματισμός ήταν απαραίτητος λόγω αιμοδυναμικής αστάθειας). Οι ταχύτεροι ρυθμοί ρυθμικής κοιλιακής ταχυκαρδίας (≥ 220 παλμούς/ λεπτό) που δεν επιτρέπουν στα σύμπλοκα QRS να διακρίνονται εύκολα από τα κύματα T και χωρίς επιδείνωση προς την μαρμαρυγή, ορίστηκαν ως κοιλιακός πτερυγισμός, αλλά συμπεριλήφθηκαν στη μονόμορφη κατηγορία. Η πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία ορίστηκε εάν υπήρχαν συνεχώς μεταβαλλόμενες μορφολογίες και άξονας, που τελικά εκφυλιζόταν σε μαρμαρυγή.

4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέσος όρος \pm την τυπική απόκλιση (SD) ή ως διαμεσητική [διατεταρτημοριακό διάστημα] εάν οι τιμές τους δεν είχαν κανονική κατανομή. Η εξέταση της κανονικότητας έγινε με το τεστ Kolmogorov-Smirnov. Οι συγκρίσεις των συνεχών μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το μη συζευγμένο Student's t-test ή το μη παραμετρικό τεστ Mann-Whitney U, ανάλογα με την περίπτωση. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτοι αριθμοί και συχνότητες και συγκρίνονται χρησιμοποιώντας το chi-square(χ^2) test, ακολουθούμενο με τη διόρθωση Fisher κατά την εξέταση πινάκων 2 x 2. Κατά τη σύγκριση των μεταβλητών οι διαφορές θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές, όταν η τιμή του p (two-tailed p-value) ήταν ≤ 0.05 .

Προκειμένου να εξετάσουμε τη συσχέτιση μεταξύ του ΚΕΑΚ και άλλων παραμέτρων (ηλικία, φύλο, κ.λπ), πραγματοποιήσαμε μια ανάλυση συσχέτισης κατά Pearson, ενώ για τους ΑΔΔΚ, λόγω της κατηγορικής φύσης τους, χρησιμοποιήσαμε το ανεξάρτητο του chi-squared πριν από την μονοπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης. Πραγματοποιήσαμε επίσης μια προκαθορισμένη πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για να διερευνήσουμε την προγνωστική ικανότητα των ΑΔΔΚ έναντι του διωνυμικού ΚΕΑΚ (ΚΕΑΚ 40-49% έναντι ΚΕΑΚ $\geq 50\%$). Το επίπεδο σημαντικότητας για τις μεταβλητές της μονομεταβλητής ανάλυσης ορίστηκε στο 0,05.

Επιπλέον, εξετάσαμε την ικανότητα διάκρισης των παραμέτρων στη διωνυμική κατηγοριοποίηση του ΚΕΑΚ (τιμή αποκοπής 50%) και πραγματοποιήσαμε ανάλυση (receiver operating characteristic) καμπύλης χαρακτηριστικής λειτουργίας δέκτη (ROC) υπολογίζοντας την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC).

Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό SPSS (έκδοση 25.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois)

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 575 ασθενείς (μέση ηλικία: $57 \pm 10,4$ έτη, 86,2% άνδρες). Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών καθώς και των 2 ομάδων που μελετήθηκαν παρουσιάζονται στον **(Πίνακα 2)**.

Πίνακας 2: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά όλων των ασθενών καθώς και των 2 ομάδων, (ΚΕΑΚ 40-49% και ΚΕΑΚ $\geq 50\%$).

Parameters	Όλοι οι ασθενείς (N=575)	ΚΕΑΚ 40-49% (N=345)	ΚΕΑΚ $\geq 50\%$ (N=230)	Τιμή P	
Ηλικία	57.0 ± 10.4	57.9 ± 10.4	55.9 ± 10.1	<0.05	
Φύλο (% άνδρες)	86.2	89.6	81.4	<0.01	
ΔΜΣ	27.9 ± 3.8	27.9 ± 4.0	27.8 ± 3.4	0.61	
Κάπνισμα(% ναι)	57.7	54.8	62.2	0.10	
Διαβήτης (% ναι)	17.7	20.3	14.0	0.07	
Υπέρταση (% ναι)	56.0	58.7	52.3	0.13	
Δυσλιπιδαιμία (% ναι)	65.1	66.9	62.2	0.29	
Τύπος ΕΜ (% STEMI)	66.3	73.8	54.6	<0.01	
Αριθμός αγγείων	0	1,9	0,9	3,7	<0.05
	1	63,7	60,2	69,4	
	2	22,4	22,7	21,5	
	3	12,0	16,3	5,5	
κλάση ΝΥΗΑ (%)	1	92.70	90.6	95.9	<0.05
	2	6.80	8.8	3.6	
	3	0.20	0.3	0.0	
	4	0.40	0.3	0.5	
β-αποκλειστές (% ναι)	85.0	87,5	81,2	0.05	

α-MEA ή AA (% ναι)	73.1	73.8	72.1	0.73
Στατίνες (% ναι)	98.1	97.7	98.7	0.61
Ασπιρίνη (% ναι)	97.9	98.0	97.7	1.00
Αιμοσφαιρίνη (gr/dL)	14.1 ± 1.8	14.1 ± 2.1	14.2 ± 1,4	0.55
Κρεατινίνη (mg/dL)	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.37
Κάλιο ορού (mmol/L)	4.4 ± 0.41	4.4 ± 0.4	4.4 ± 0.37	0.25
Νάτριο ορού (mmol/L)	138.7 ± 9.1	138.6 ± 9.5	138.9 ± 8.6	0.71
LDL (mg/dL)	112.2 ± 38.3	110.7 ± 38.0	114.8 ± 38.7	0.22
HDL (mg/dL)	41.1 ± 12.3	41.7 ± 13.5	40.1 ± 10.0	0.15

ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, α-MEA: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, AA: ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, LDL: low-density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein, STEMI: ST-elevation myocardial infarction, NYHA: New York Heart Association;

Οι υπερηχοκαρδιογραφικές και οι βασικές ηλεκτροκαρδιογραφικές παράμετροι 12 απαγωγών παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3**. Τα δεδομένα σχετικά με τους ΑΔΔΚ συνοψίζονται στον **Πίνακα 4**.

Πίνακας 3: Υπερηχοκαρδιογραφικές και οι βασικές ηλεκτροκαρδιογραφικές παράμετροι όλων και των δύο ομάδων ασθενών, με ΚΕΑΚ 40-49% και ΚΕΑΚ $\geq 50\%$

Parameters	Όλοι οι ασθενείς (N=575)	ΚΕΑΚ 40-49% (N=345)	ΚΕΑΚ ≥ 50 (N=230)	Τιμή P
LVEDD (mm)	50 \pm 4	50.6 \pm 5.5	48.6 \pm 4.6	<0.01
LA (mm)	39 \pm 5	39.7 \pm 4.5	38.3 \pm 4.7	<0.01
IVSd (mm)	10.0 (9.0-11.0)	10.0 (9.0-11.0)	10.0 (9.0-11.0)	0.23
PWd (mm)	10.0 (9.0-11.0)	10.0 (9.0-11.0)	10.0 (9.0-11.0)	0.67
QRS(msec)	89 \pm 18	89.6 \pm 19.7	87.4 \pm 15.1	0.19
P (msec)	97 \pm 24	96.1 \pm 24.7	98.8 \pm 23.6	0.25
QT max (msec)	405 \pm 36	404 \pm 37.3	404.5 \pm 34.7	0.88
RR(msec)	923 \pm 156	923.2 \pm 154.3	921.6 \pm 158.3	0.91
PR (msec)	162 \pm 27	161 \pm 28	162 \pm 25	0.90

LVEDD: τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας , LA: διάμετρος του αριστερού κόλπου, IVSd: πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος στη διαστολή, PWd: πάχος οπίσθιου τοιχώματος αριστερής κοιλίας στη διαστολή, QRS: διάρκεια διαστήματος QRS, P: διάρκεια διαστήματος P στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, QT max: μέγιστη διάρκεια του QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, PR: διάρκεια του διαστήματος PR στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

Η παρουσία ΟΔ, ΕΚΣ και ΜΕΚΤ ήταν σημαντικά πιο συχνή σε ασθενείς με ήπια μειωμένο ΚΕΑΚ: (40-49%) σε σύγκριση με αυτούς με διατηρημένο ΚΕΑΚ: ($\geq 50\%$) (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Αναίμακτοι ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου σε όλους τους ασθενείς και στις δύο ομάδες, με ΚΕΑΚ 40-49% και ΚΕΑΚ $\geq 50\%$.

Parameters	Όλοι οι ασθενείς (N=575)	ΚΕΑΚ 40-49% (N=345)	ΚΕΑΚ ≥ 50 (N=230)	Τιμή P
ΕΚΣ (% >30)	10.8	12.8	7.6	0.07
ΟΔ (% yes)	13.8	16.4	9.4	<0.05
FQRS(% yes)	12.6	15.2	8.0	<0.05
LAS(% yes)	20.7	23.8	15.3	<0.05
RMS(% yes)	19.0	22.5	13.1	<0.05
FQRS msec	101.4 \pm 44.1	104.5 \pm 54.4	95.9 \pm 13.6	<0.05
LAS msec	38.9 \pm 143.5	43.4 \pm 180.6	31.0 \pm 12.1	0.36
RMS 40 mV	44.6 \pm 30.5	41.2 \pm 28.5	50.9 \pm 32.8	<0.05
ΜΕΚΤ(%)	8.6	11.1	4.9	<0.05
QTc (%)	13.6	15	11.3	0.26
ΕΤΚ (%)	6.9	8.2	4.9	0.19
Ανώμαλη ΜΚΣ(%)	2.8	3.2	2.2	0.67
Ανώμαλος ΣΚΣ/ ΙΕΚΡ (%)	2.8	3.2	2.3	0.68

ΑΔΔΚ: αναίμακτοι ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου, ΕΚΣ: έκτακτες κοιλιακές συστολές, ΟΔ: όψιμα δυναμικά, ΕΤΚ: εναλλαγές του Τ κύματος, ΙΕΚΡ: ικανότητα επιβράδυνσης καρδιακού ρυθμού, ΜΕΚΤ: μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, ΜΚΣ: μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, ΣΚΣ: στροβιλισμός της καρδιακής συχνότητας, fQRS: filtered QRS, LAS: low amplitude (<40 μ V) signal duration, RMS: terminal (last 40 msec) QRS root mean square voltage, TO: turbulence onset, TS: turbulence slope.

Υπήρχε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ΟΔ (chi-squared = 4.975; $p < 0.05$), της ΜΕΚΤ (chi-squared = 5.749, $p < 0.05$), και του ΚΕΑΚ (Πίνακες 5, 6). Επίσης υπήρχε μια σημαντική αρνητική συσχέτιση των ΕΚΣ (συντελεστής συσχέτισης, $r = -0.136$; $p < 0.01$) και ΚΕΑΚ (Πίνακας 7)

Πίνακας 5: Όψιμα Δυναμικά και Κλάσμα Εξώθησης Αριστερής Κοιλίας

Crosstab

		Κλάσμα εξώθησης			
		≥ 50%	40-49%	Total	
LPs	No	Count	207	288	495
		% within LPs	41,4%	58,6%	100,0%
	Yes	Count	23	57	80
		% within LPs	27,3%	72,7%	100,0%
Total		Count	230	345	575
		% within LPs	39,5%	60,5%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5.551 ^a	1	0,018		
Continuity Correction ^b	4,975	1	0,026		
Likelihood Ratio	5,787	1	0,016		
Fisher's Exact Test				0,023	0,012
Linear-by-Linear Association	5,541	1	0,019		
N of Valid Cases	565				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 30.39.

b. Computed only for a 2x2 table

Πίνακας 6: Μη Εμμένουσα Κοιλιακή Ταχυκαρδία και Κλάσμα Εξώθησης Αρ. κοιλίας

Crosstab

		Κλάσμα εξώθησης			
			≥ 50%	40-49%	Total
nsVT	No	Count	214	308	522
		%	41,1%	58,9%	100,0%
		within nsVT			
	Yes	Count	12	41	53
		%	22,4%	77,6%	100,0%
		within nsVT			
Total	Count	226	349	575	
	%	39,5%	60,5%	100,0%	
	within nsVT				

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	6.506 ^a	1	0,011		
Continuity Correction ^b	5,749	1	0,016		
Likelihood Ratio	6,979	1	0,008		
Fisher's Exact Test				0,014	0,007
Linear-by-Linear Association	6,494	1	0,011		
N of Valid Cases	565				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 19.34.

b. Computed only for a 2x2 table

Πίνακας 7: Συσχέτιση της απόλυτης τιμής του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας με τους ΑΔΔΚ, με σημαντική αρνητική συσχέτιση των έκτακτων κοιλιακών συστολών και του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας

		LPs	PVCs	nsVT	QTc	Abnormal HRV (SDNN)	Abnormal HRT/DC	TWA
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας	Cor. Coefficient	-.132	-.136	-.169	-0,059	-0,026	-0,047	-0,074
	Sig.(2-tailed)	0,002	0,001	0	0,162	0,535	0,265	0,081
	N	575	575	575	575	575	575	575

Η πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης έδειξε ότι τα ΟΔ ($p = 0,01$) και η ΜΕΚΤ ($p < 0,01$) ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες του ΚΕΑΚ (Πίνακας 8).

Πίνακας 8: Αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης

	Unst. Coef.		St. Coef.	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
(Constant)	51.5	0.3		169.6	0
LP	-2.0	0.8	-0.1	-2.4	0.015
nsVT	-4.0	1.0	-0.2	-4.1	0

Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης έδειξαν ότι τα ΟΔ (OR: 1,76; 95% CI: 1,02-3,05, $p = 0,04$) και η ΜΕΚΤ (OR: 2,44; 95% CI: 1,18-5,04, $p = 0,01$) ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες του διωνυμικού ΚΕΑΚ, δηλαδή προγνωστικοί παράγοντες του ήπια μειωμένου ΚΕΑΚ: 40-49% έναντι του διατηρημένου ΚΕΑΚ: $\geq 50\%$ (**Πίνακες 9, 10, 11**). Τέλος, στην **Εικόνα 27** υπάρχει σχηματική αναπαράσταση των συμπερασμάτων της μελέτης.

Πίνακας 9: Μονοπαραγοντική ανάλυση της προγνωστικής ικανότητας των μελετημένων παραμέτρων πάνω στο διωνυμικό ΚΕΑΚ (ΚΕΑΚ: 40-49% έναντι ΚΕΑΚ: $\geq 50\%$).

Univariate								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Age	0,019	0,008	4,997	1	0,025	1,019	1,002	1,036
Constant	-0,633	0,485	1,703	1	0,192	0,531		
Gender	-0,685	0,249	7,577	1	0,006	0,504	0,310	0,821
Constant	0,526	0,094	31,174	1	0,000	1,693		
LPs	0,633	0,272	5,422	1	0,020	1,883	1,105	3,209
Constant	0,348	0,092	14,314	1	0,000	1,416		
PVC	0,578	0,300	3,728	1	0,054	1,783	0,991	3,208
Constant	0,373	0,091	16,930	1	0,000	1,451		
nsVT	0,879	0,354	6,173	1	0,013	2,409	1,204	4,820
Constant	0,360	0,089	16,227	1	0,000	1,434		
QTc	0,328	0,261	1,579	1	0,209	1,388	0,832	2,316
Constant	0,385	0,093	17,273	1	0,000	1,469		
Abnormal HRV (SDNN)	0,371	0,546	0,461	1	0,497	1,449	0,497	4,228
Constant	0,418	0,087	22,924	1	0,000	1,518		
Abnormal HRT/DC	0,366	0,546	0,449	1	0,503	1,442	0,494	4,209
Constant	0,422	0,087	23,366	1	0,000	1,525		
TWA	0,542	0,367	2,180	1	0,140	1,719	0,837	3,527
Constant	0,393	0,089	19,527	1	0,000	1,481		

Πίνακας 10. Αποτελέσματα διωνυμικού μοντέλου κλάσματος εξώθησης με τους ΑΔΔΚ σε πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης.

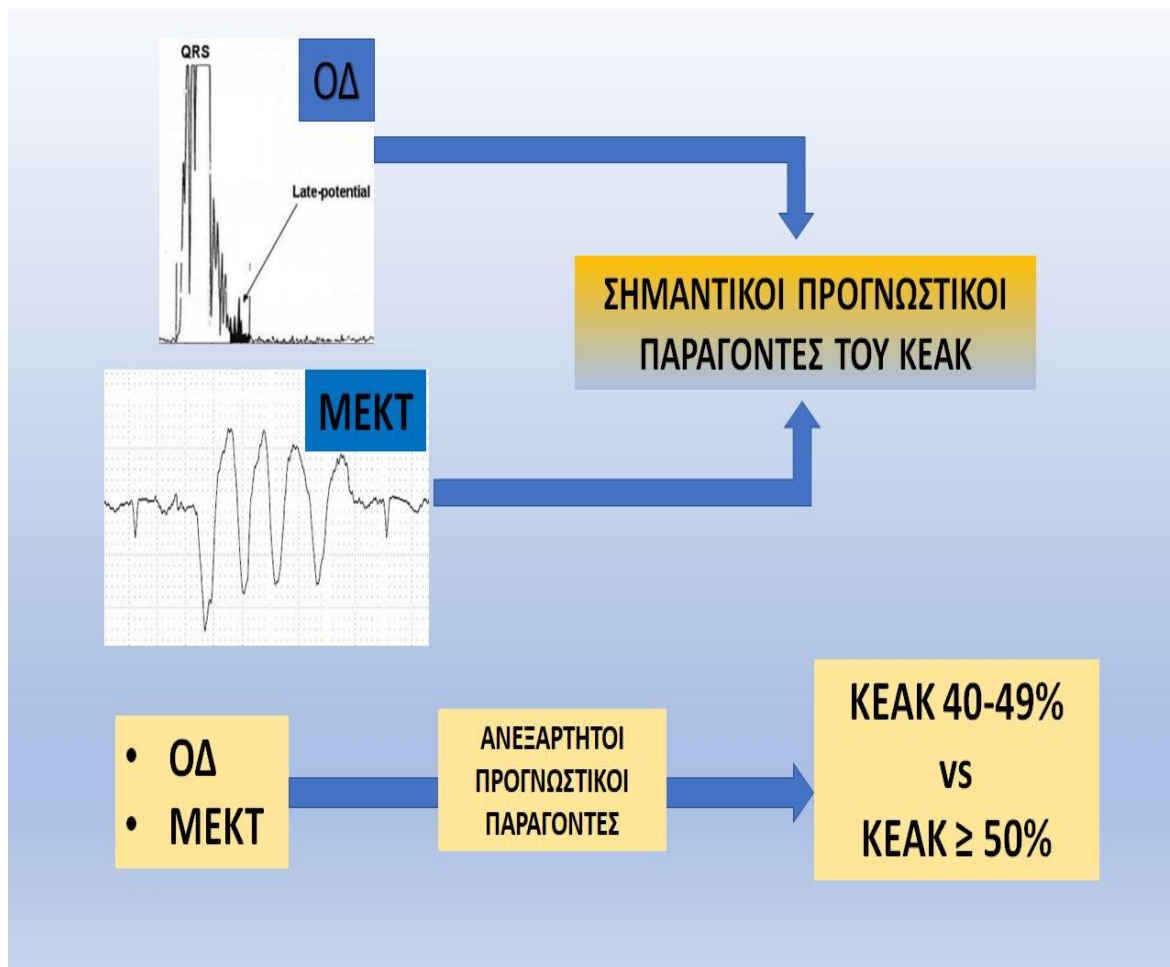
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
	LP	0.504	0.288	3.065	1	0.080	1.655	0.942	2.908
	PVC	0.080	0.341	0.055	1	0.815	1.083	0.555	2.113
Step 1 ^a	nsVT	0.832	0.404	4.244	1	0.039	2.297	1.041	5.067
	QTc	0.050	0.280	0.032	1	0.857	1.052	0.608	1.820
	Abnormal HRV (SDNN)	0.222	0.599	0.137	1	0.711	1.248	0.386	4.036
	Abnormal HRT/DC	0.125	0.603	0.043	1	0.836	1.133	0.347	3.693
	TWA	0.468	0.396	1.400	1	0.237	1.597	0.735	3.467
	Constant	0.258	0.101	6.501	1	0.011	1.295		
	LP	0.508	0.286	3.150	1	0.076	1.663	0.948	2.915
	PVC	0.080	0.341	0.055	1	0.815	1.083	0.555	2.112
	nsVT	0.841	0.400	4.414	1	0.036	2.319	1.058	5.081
Step 2 ^a	Abnormal HRV (SDNN)	0.226	0.598	0.143	1	0.705	1.254	0.388	4.050
	Abnormal HRT/DC	0.138	0.599	0.053	1	0.818	1.148	0.355	3.713
	TWA	0.481	0.389	1.532	1	0.216	1.618	0.755	3.468
	Constant	0.262	0.099	7.037	1	0.008	1.300		

Step 3 ^a	LP	0.513	0.286	3.221	1	0.073	1.670	0.954	2.924
	PVC	0.089	0.339	0.069	1	0.793	1.093	0.563	2.122
	nsVT	0.836	0.400	4.374	1	0.036	2.307	1.054	5.050
	Abnormal HRV (SDNN)	0.277	0.557	0.248	1	0.619	1.320	0.443	3.932
	TWA	0.484	0.389	1.549	1	0.213	1.622	0.757	3.475
	Constant	0.263	0.099	7.117	1	0.008	1.301		
Step 4 ^a	LP	0.525	0.282	3.448	1	0.063	1.690	0.971	2.939
	nsVT	0.876	0.370	5.590	1	0.018	2.401	1.162	4.963
	Abnormal HRV (SDNN)	0.268	0.556	0.233	1	0.630	1.308	0.440	3.891
	TWA	0.489	0.388	1.582	1	0.208	1.630	0.761	3.489
Step 5 ^a	Constant	0.268	0.097	7.551	1	0.006	1.307		
	LP	0.527	0.282	3.482	1	0.062	1.694	0.974	2.946
	nsVT	0.874	0.370	5.560	1	0.018	2.395	1.159	4.951
	TWA	0.511	0.386	1.756	1	0.185	1.667	0.783	3.551
	Constant	0.274	0.097	8.002	1	0.005	1.315		
	LP	0.565	0.281	4.059	1	0.044	1.760	1.015	3.049
Step 6 ^a	nsVT	0.893	0.370	5.845	1	0.016	2.444	1.184	5.042
	Constant	0.299	0.095	9.925	1	0.002	1.348		

Πίνακας 11: Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση της προγνωστικής ικανότητας των μελετημένων παραμέτρων πάνω στο διωνυμικό ΚΕΑΚ (ΚΕΑΚ: 40-49% έναντι ΚΕΑΚ: $\geq 50\%$).

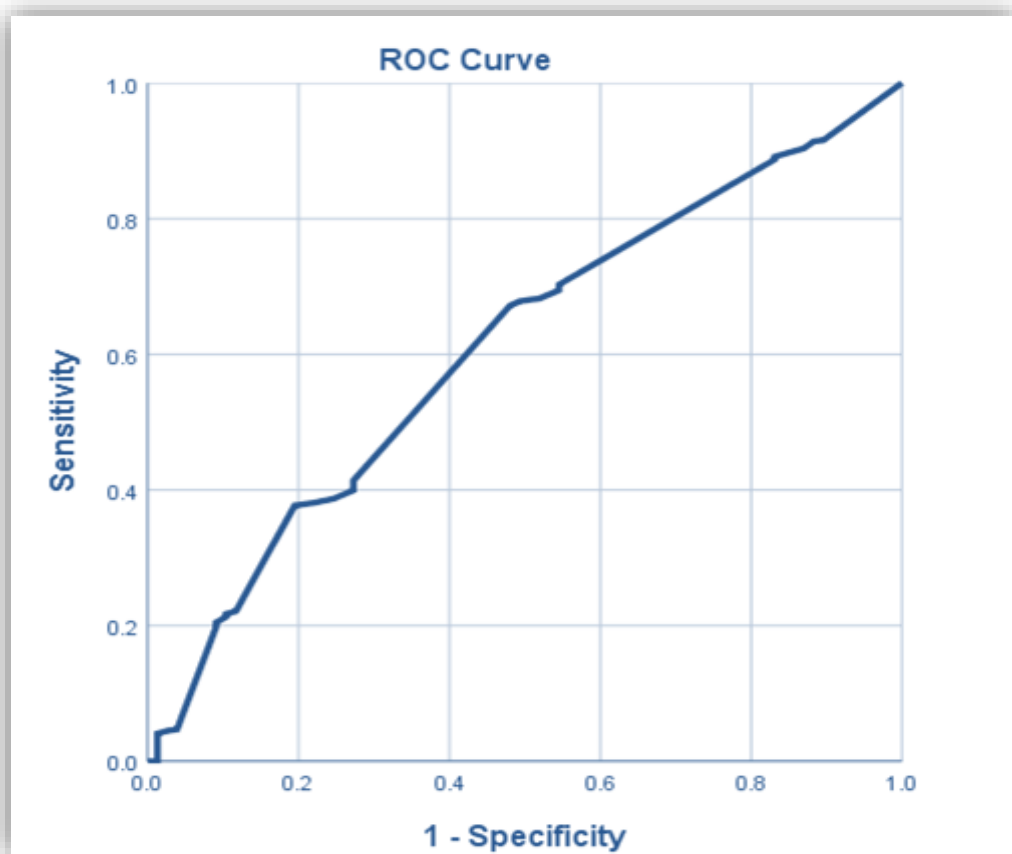
	<i>Μονοπαραγοντική</i>			<i>Πολυπαραγοντική</i>		
	OR	95% CI	Τιμή P	OR	95% CI	Τιμή P
ΟΔ	1.883	1.105 - 3.209	0.020	1.760	1.015 - 3.049	0.044
ΕΚΣ	1.783	0.991 - 3.208	0.054			
ΜΕΚΤ	2.409	1.204 - 4.820	0.013	2.444	1.184 - 5.042	0.016
QTc	1.388	0.832 - 2.316	0.209			
Ανώμαλη ΜΚΣ	1.449	0.497 - 4.228	0.497			
Ανώμαλος ΣΚΣ/ΙΕΚΡ	1.442	0.494 - 4.209	0.503			
ΕΤΚ	1.719	0.837 - 3.527	0.140			

ΟΔ: όψιμα δυναμικά, ΕΚΣ: έκτακτες κοιλιακές συστολές, ΜΕΚΤ: μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, ΜΚΣ: μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, ΣΚΣ: στροβιλισμός της καρδιακής συχνότητας, ΙΕΚΡ: ικανότητα επιβράδυνσης καρδιακού ρυθμού, ΕΤΚ: εναλλαγές του T κύματος, OR:odds ratio.



Εικόνα 27: Σχηματική αναπαράσταση των συμπερασμάτων της μελέτης, με τα όψιμα δυναμικά και την μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία να είναι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας και ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες του διωνυμικού ΚΕΑΚ, δηλαδή προγνωστικοί παράγοντες του ήπια μειωμένου ΚΕΑΚ: 40-49% έναντι του διατηρημένου ΚΕΑΚ: $\geq 50\%$.

Προκειμένου να εξετάσουμε την ικανότητα διάκρισης των ΑΔΔΚ σε σχέση με τη διωνυμική κατηγοριοποίηση του ΚΕΑΚ, πραγματοποιήσαμε μια ανάλυση καμπύλης ROC (**Εικόνα 26 Α, Β, Γ**). Η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) για την MEKT ήταν 0,671 ($p < 0,01$) ενώ η AUC για τα OΔ 0,609 ($p < 0,01$) και για τις ΕΚΣ 0,625 ($p < 0,01$).

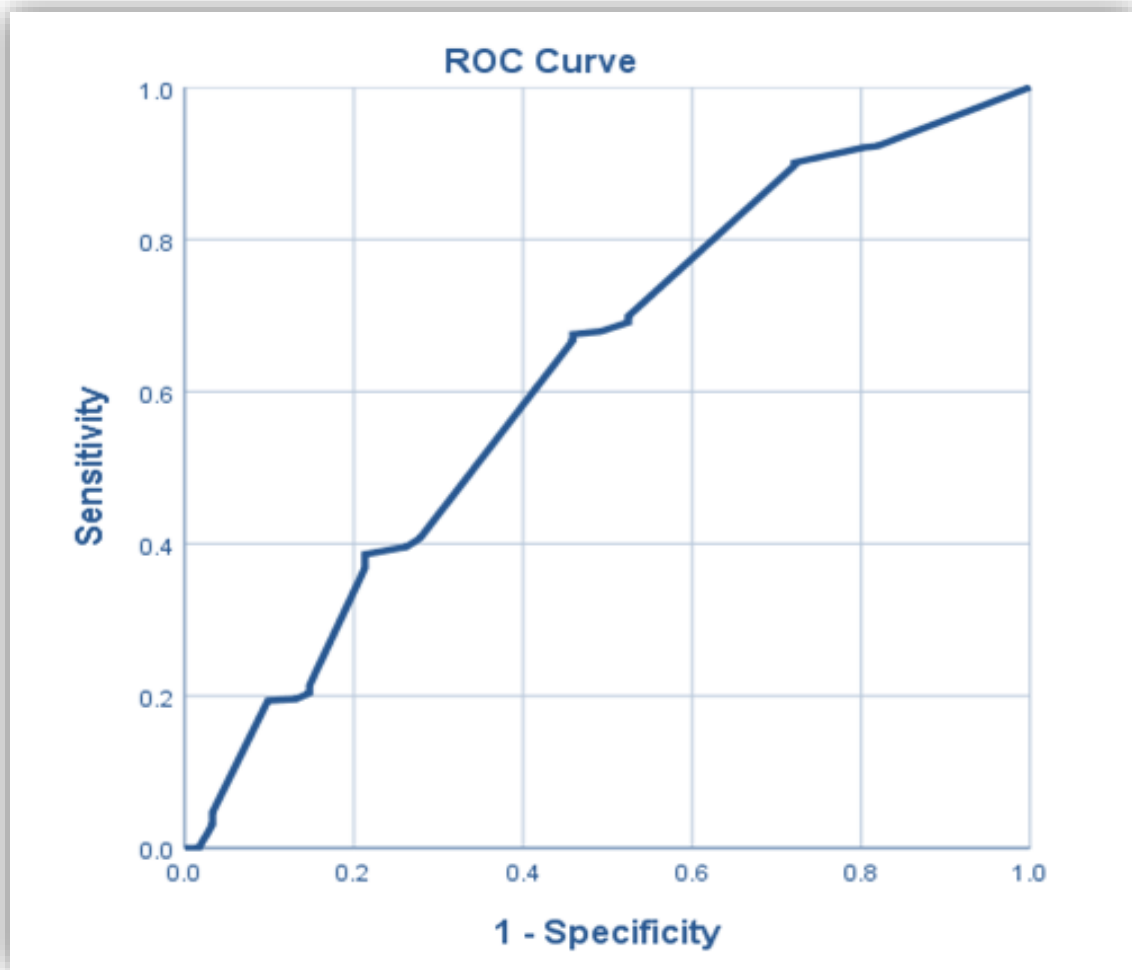


Εικόνα 28 -Α

Asymptotic 95%
Confidence Interval

Area	Asymptotic Sig. ^b	Lower Bound	Upper Bound
0,609	0,002	0,543	0,675

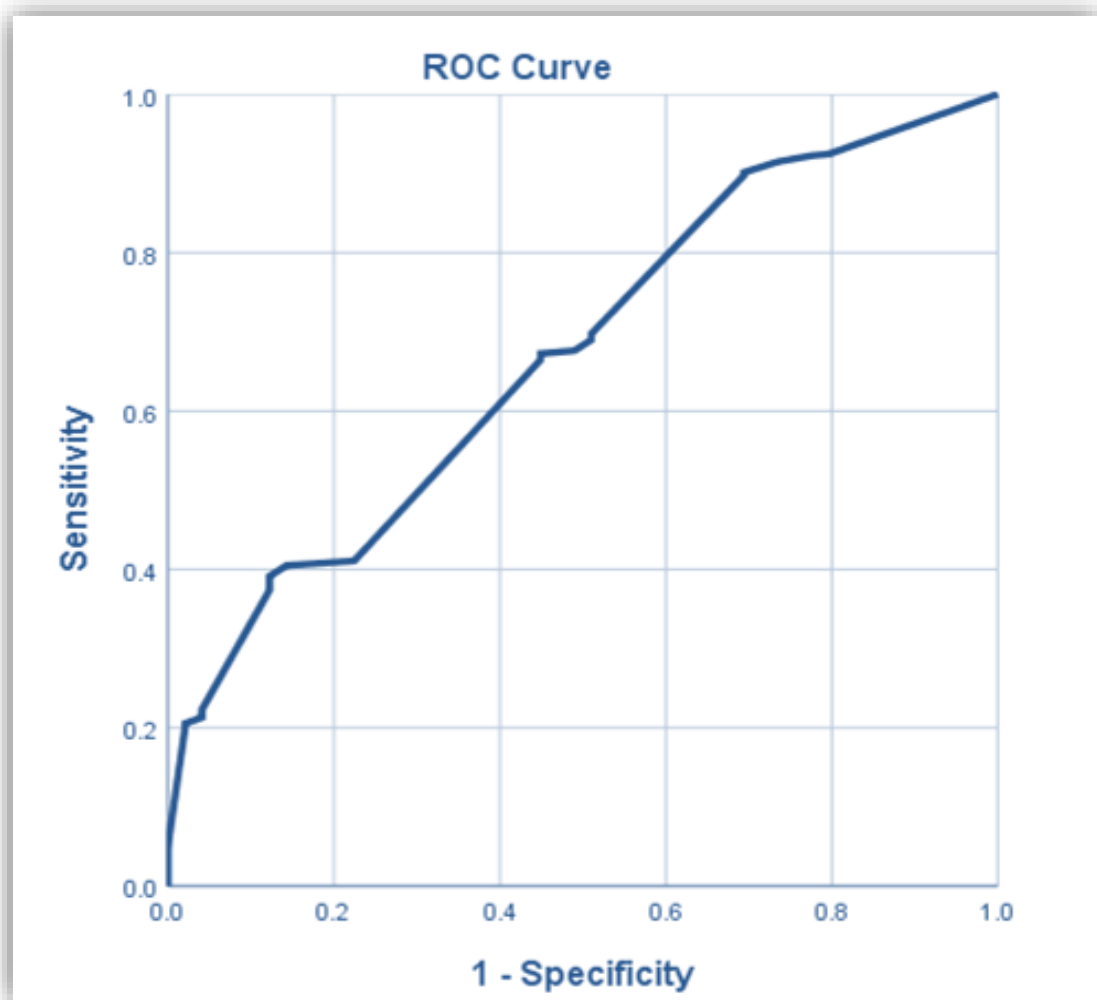
ΟΔ: ROC Area 0,609



Εικόνα 28 -B

Area	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound
0,625	0,001	0,547	0,702

EΚΣ: ROC Area 0,625



Εικόνα 28 -Γ

Area	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound
0,671	0,000	0,597	0,745

ΜΕΚΤ: ROC Area 0,671

Εικόνα 28: Ανάλυση καμπύλης ROC (Receiver Operating Characteristics) και AUC (Area Under The Curve) για όψιμα δυναμικά (Α), έκτακτες κοιλιακές συστολές (Β), μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία (Γ).

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη εξέτασε για πρώτη φορά τη συσχέτιση των ΑΔΔΚ με τη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς μετά από ΕΜ με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και διατηρημένο ή ελαφρώς μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας. Ουσιαστικά, πραγματοποιήσαμε μια υποανάλυση των δεδομένων που ελήφθησαν από τη μελέτη PRESERVE-EF, η οποία εφάρμοσε μια προσέγγιση δύο σταδίων για τη διαστρωμάτωση κινδύνου ΑΚΘ σε αυτό το πλαίσιο.

Η παρουσία ΟΔ, ΕΚΣ και ΜΕΚΤ ήταν σημαντικά πιο συχνή σε ασθενείς με ήπια μειωμένο ΚΕΑΚ (40-49%) σε σύγκριση με αυτούς με διατηρημένο ΚΕΑΚ ($\geq 50\%$). Επίσης, υπήρχε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ΟΔ, της ΜΕΚΤ και του ΚΕΑΚ. Επιπλέον, υπήρχε μια σημαντική αρνητική συσχέτιση των ΕΚΣ και του ΚΕΑΚ.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης έδειξε ότι τα ΟΔ ($p = 0,01$) και η ΜΕΚΤ ($p < 0,01$) ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες του ΚΕΑΚ. Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης έδειξαν ότι τα ΟΔ και η ΜΕΚΤ ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες σε διωνυμικό διαχωρισμό του ΚΕΑΚ, δηλαδή προγνωστικοί παράγοντες του ήπια μειωμένου ΚΕΑΚ: 40-49% έναντι του διατηρημένου ΚΕΑΚ: $\geq 50\%$.

Επιπλέον, η ανάλυση της καμπύλης ROC έδειξε ότι η ΜΕΚΤ είναι ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης του μειωμένου ΚΕΑΚ έναντι του διατηρημένου ΚΕΑΚ που έχει τη μεγαλύτερη επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC). Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν τη διαφορετική σχετική επίδραση των μη επεμβατικών δεικτών κινδύνου στη διαστρωμάτωση κινδύνου αυτών των ασθενών.

Τα τρέχοντα σχήματα διαστρωμάτωσης κινδύνου ΑΚΘ για ασθενείς με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια απέχουν πολύ από το να είναι ιδανικά, ειδικά για ασθενείς με ήπια μειωμένη ή διατηρημένη συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας (12,67). Σε αυτό το πλαίσιο, έχει υποστηριχθεί ότι η χρήση του ΚΕΑΚ ως του μοναδικού εργαλείου για τη διαστρωμάτωση κινδύνου είναι ανεπαρκής και μπορεί να οδηγήσει σε περιττή υπερβολική χρήση των εμφυτεύσιμων καρδιομεταροπέων απινιδιστών (ICDs) (267). Πράγματι, σε μελέτες όπου η επιλογή ασθενών βασίστηκε μόνο στο ΚΕΑΚ, η τριετής μείωση του απόλυτου κινδύνου όσον αφορά τη θνησιμότητα ήταν χαμηλή (9% και 5,6% στη MADIT II και στη SCD-HeFT,

αντίστοιχα) (268). Στις δεκαετίες του 1970 και 1980, το 1/3 των μετεμφραγματικών ασθενών είχαν ΚΕΑΚ < 40%, ενώ σε μελέτες του 1990 το ποσοστό αυτό μειώθηκε στο 1/4. Σε πιο πρόσφατες μελέτες μόλις 5-12% των μετεμφραγματικών ασθενών φαίνεται να έχει ΚΕΑΚ < 30% (134).

Όσον αφορά τους ηλεκτροκαρδιογραφικούς δείκτες, συγκεκριμένα τους ΑΔΔΚ, όταν χρησιμοποιούνται μεμονωμένα έχουν χαμηλή θετική προγνωστική αξία που αυξάνεται σημαντικά όταν εξετάζονται σε συνδυασμό (67). Φαίνεται ότι μια πολυπαραγοντική προσέγγιση που χρησιμοποιεί πολλαπλές μεθόδους (μη επεμβατικές και επεμβατικές) μπορεί να προσφέρει βελτιωμένη διαστρωμάτωση κινδύνου και να αυξήσει το σχετικό όφελος των ICDs (67, 269). Με άλλα λόγια, φαίνεται να υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας και άλλων παραγόντων κινδύνου που συνεπάγονται αρρυθμογόνο υπόστρωμα.

Αν και οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρονται σε ασθενείς με ΚΕΑΚ < 35%, είναι ευρέως γνωστό ότι ορισμένοι ασθενείς με ήπια μειωμένο ή διατηρημένο ΚΕΑΚ μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο για ΑΚΘ (67). Ο σχετικός αντίκτυπος και η αξία κάθε συγκεκριμένου ΑΔΔΚ και η συσχέτισή του με το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας δεν έχουν καλά μελετηθεί.

Λαμβάνοντας υπόψη τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, φαίνεται ότι η παρουσία ΟΔ και / ή ΜΕΚΤ υποδηλώνει ένα πιο κακοήθη αρρυθμογόνο υπόστρωμα που ευθύνεται για την πρόκληση ΚΤ κατά τη διάρκεια της ΠΚΔ σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου με ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ (16, 270). Από την άλλη πλευρά, είναι προφανές ότι οι άλλοι ΑΔΔΚ που μελετήθηκαν, δηλαδή οι ΕΚΣ, το αυξημένο διάστημα QTc, η παρουσία παθολογικών ΕΤΚ, η μειωμένη ΜΚΣ) και ο μη φυσιολογικός ΣΚΣ δεν σχετίζονται σημαντικά με το ήπια μειωμένο ΚΕΑΚ (ΚΕΑΚ 40-49%).

Όπως αποδείχθηκε στη μελέτη PRESERVE-EF, στην οποία γινόταν ΠΚΔ σε όλους τους ασθενείς με $1 \geq$ ΑΔΔΚ άσχετα από το ΚΕΑΚ, οι ασθενείς με ΚΕΑΚ $\leq 50\%$ ήταν πιο πιθανό να έχουν θετική μελέτη ΠΚΔ σε σύγκριση με ασθενείς με ΚΕΑΚ $>50\%$ (OR: 10,7, 95% CI: 3,1–36,9) (16). Ως εκ τούτου, είναι λογικό να υποθέσουμε ότι οι προαναφερθέντες ΑΔΔΚ (ΟΔ, ΜΕΚΤ) δεν σχετίζονται με αυξημένο δυναμικό αρρυθμίας σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ $\geq 50\%$).

Σημειωτέον, ότι κανείς από τους ασθενείς με αρνητικούς ΑΔΔΚ και κανένας ασθενής μη επαγωγίμος κατά την ΠΚΔ δεν εμφάνισε το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης καταδεικνύοντας την άριστη αρνητική προγνωστική αξία των δεικτών αυτών. Τα παραπάνω καθίστανται ακόμη πιο κλινικά σημαντικά δεδομένης της επίσημης εισαγωγής της κατηγορίας καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο ΚΕΑΚ (40–49%) στις κατευθυντήριες οδηγίες, και δεδομένου ότι δεν εμφανίστηκε πρωτεύον τελικό καταλυτικό σημείο συμβάντων σε ασθενείς με ΚΕΑΚ > 50% στην αρχική μελέτη.

Η παρουσία της ΜΕΚΤ αντιπροσωπεύει έναν πολύ γνωστό παράγοντα κινδύνου αρρυθμίας σε ασθενείς με δομική καρδιακή νόσο και σχετίζεται με ανεπιθύμητες εκβάσεις, ειδικά σε ασθενείς με σοβαρή βλάβη της αριστερής κοιλίας (271, 272). Στις κλινικές μελέτες MADIT-I και MUSTT που περιελάμβαναν ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια που είχαν σοβαρά μειωμένο ΚΕΑΚ και ΜΕΚΤ, υπήρξε υψηλή επίπτωση θετικής επαγωγιμότητας σε ΠΚΔ και σημαντικό όφελος από την επακόλουθη εμφύτευση απινιδιστή (268). Ωστόσο, η συσχέτιση του της ΜΕΚΤ με το ΚΕΑΚ δεν έχει μελετηθεί καλά, ειδικά σε ασθενείς με ήπια μειωμένη ή διατηρημένη συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας (12).

Τα ΟΔ, που καταγράφονται με το SAECG, αντιπροσωπεύουν καθυστερημένη και διασπασμένη τοπική κοιλιακή εκπόλωση υποδεικνύοντας περιοχές ουλής / ίνωσης που έχουν αργή αγωγιμότητα. Αυτές οι περιοχές δυνητικά μπορούν να δημιουργήσουν κύκλωμα επανεισόδου και έκλυση μονόμορφης ΚΤ και βρίσκονται στα σύνορα της εμφραγματικής περιοχής και υγιούς μυοκαρδίου (273). Στην πραγματικότητα, τα ΟΔ είναι πολύ διαδεδομένα σε μετεμφραγματικούς ασθενείς και έχουν επίσης συσχετιστεί με ιστορικό εμμένουσας μονόμορφης ΚΤ. Αν και η θετική προγνωστική τους αξία σε αυτούς τους ασθενείς απέχει πολύ από το να είναι ιδανική, έχουν πολύ καλή αρνητική προγνωστική αξία μετά το ΕΜ από και επίσης φαίνεται να είναι χρήσιμοι δείκτες όταν ενσωματώνονται σε αλγόριθμους διαστρωμάτωσης πολυπαραγοντικού κινδύνου (273). Είναι ενδιαφέρον ότι μια παλαιότερη μελέτη δεν έδειξε συσχέτιση μεταξύ των ΟΔ και της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς που υπέστησαν πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (8 ± 5 ημέρες μετά το συμβάν δείκτη) (274).

Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης θα μπορούσε να προταθεί ότι συγκεκριμένοι ΑΔΔΚ, συγκεκριμένα τα ΟΔ και η μη ΜΕΚΤ, μπορεί να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών με ήπια μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας. Επομένως, αυτοί οι ΑΔΔΚ θα πρέπει ενδεχομένως να ελέγχονται τακτικά, ειδικά σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή σε ασθενείς με μειωμένο ΚΕΑΚ με την πάροδο του χρόνου, οι οποίοι δεν πληρούν τις τρέχουσες ενδείξεις για εμφύτευση απινιδιστή.

Είναι ενδιαφέρον ότι μια άλλη πολύ πρόσφατη ανάλυση 80 ασθενών από τους Xenogiannis et al. (με μέση ηλικία: 56 ± 10 έτη, 88% ήταν άντρες, το μέσο ΚΕΑΚ: $50 \pm 5\%$) που είχαν περιληφθεί στη μελέτη PRESERVE-EF έδειξε ότι ο επιπολασμός των ΑΔΔΚ δεν άλλαξε σημαντικά ένα χρόνο μετά την αρχική αξιολόγηση. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς χωρίς θετικούς ΑΔΔΚ κατά την αρχική αξιολόγηση έγιναν θετικοί στην 12μηνη επαναξιολόγηση και αντίστροφα (275). Έτσι 5 ασθενείς (6,3%) χωρίς ΑΔΔΚ κατά την πρώτη εξέταση είχαν τουλάχιστον ένα θετικό ΑΔΔΚ κατά τη δεύτερη εξέταση, ενώ 6 ασθενείς (7,5%) με ένα τουλάχιστον ΑΔΔΚ κατά την πρώτη εξέταση δεν είχαν κανένα ΑΔΔΚ κατά τη δεύτερη εξέταση. Όσον αφορά στις απόλυτες τιμές των συνεχών μεταβλητών, δεν ανευρεθεί καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο μετρήσεων (275). Ως εκ τούτου, παρά το γεγονός ότι βρίσκονται σε σταθερή κλινική κατάσταση, οι ασθενείς μετά τον έμφραγμα μυοκαρδίου με ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ θα πρέπει να υποβάλλονται σε τακτική αξιολόγηση των ΑΔΔΚ προκειμένου να έχουν μια βέλτιστη μακροπρόθεσμη διαστρωμάτωση κινδύνου (275). Συγκεκριμένα, φαίνεται λογικό να παραπέμπονται ασθενείς με ΜΕΚΤ ή / και ΟΔ για περαιτέρω αξιολόγηση με προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση σύμφωνα με το πρωτόκολλο δύο σταδίων της μελέτης PRESERVE EF.

Σε πρόσφατη μελέτη από τους Hashimoto et al. εξετάστηκε, εάν οι μη επεμβατικοί ΗΚΓκοί δείκτες που προέρχονται από περιπατητικά ΗΚΓ (Holter) σε ασθενείς με προηγούμενο ΕΜ μπορούν να προβλέψουν σοβαρά αρρυθμικά καρδιακά συμβάντα (172). Ο μέσος όρος του ΚΕΑΚ της κοόρτης ήταν 58,5% [50.0- 65.9], ως εκ τούτου οι περισσότεροι ασθενείς που στρατολογήθηκαν σε αυτή τη μελέτη είχαν μια διατηρημένη καρδιακή συστολική λειτουργία. Αναλύθηκαν 104 ασθενείς για εκτίμηση ΟΔ, ΣΚΣ και ΜΕΚΤ που καταγράφηκε σε Holter. Το πρωταρχικό τελικό καταληκτικό σημείο ήταν η τεκμηρίωση κοιλιακής μαρμαρυγής ή εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας. Η θετική και αρνητική προγνωστική αξία της συνδυασμένης αξιολόγησης

παθολογικών ΟΔ και ΜΕΚΤ ήταν 56% και 94%, αντίστοιχα, για την πρόβλεψη κοιλιακής θανατηφόρου αρρυθμίας (172). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η συνδυασμένη αξιολόγηση των ΟΔ και της ΜΕΚΤ ήταν ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας των αρρυθμικών συμβάντων (αναλογία κινδύνου = 14,1; 95% CI: 3,4–58,9, $p < .0001$). Επίσης, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ΚΕΑΚ < 50% ή διατηρημένου ΚΕΑΚ \geq 50%. Επομένως, ο συνδυασμός ΟΔ και ΜΕΚΤ είναι χρήσιμο εργαλείο διαστρωμάτωσης κινδύνου ανεξάρτητα από το ΚΕΑΚ. Τέλος, η μελέτη καταλήγει ότι η συνδυασμένη αξιολόγηση των ΟΔ και της ΜΕΚΤ είναι μια ισχυρή στρατηγική διαστρωμάτωσης κινδύνου σε μετεμφραγματικούς ασθενείς για την πρόβλεψη αρρυθμίας που μπορεί να οδηγήσει σε ΑΚΘ και ότι η εμφύτευση ICD θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την πρόληψη του (172). Βέβαια σε αντίθεση με την δική μας μελέτη που οι ασθενείς είχαν ΚΕΑΚ \geq 40% όπως προαναφέρθηκε, ο μέσος όρος ΚΕΑΚ των ασθενών αυτής της μελέτης ήταν 58,5%. Επίσης, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p= 0.045$) όσο αφορά το ΚΕΑΚ. Στην ομάδα ασθενών με σοβαρά αρρυθμικά συμβάματα (ΚΜ και εμμένουσα ΚΤ) το κλάσμα εξώθησης ήταν μειωμένο (ΚΕΑΚ: 48.0 ± 4.8), σε σχέση με την ομάδα ασθενών χωρίς αρρυθμικά συμβάματα με (ΚΕΑΚ 57.9 ± 11.6) (172).

Σε συνδυασμένη Φινλανδική και Γερμανική βάση δεδομένων επιζώντων από οξύ ΕΜ από τους Mäkitallio et al., η ΜΕΚΤ και αρκετές μετρήσεις της ΜΚΣ προέβλεψαν ΑΚΘ μεταξύ εκείνων με διατηρημένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας (14). Συνολικά 2.130 ασθενείς με ΕΜ (μέση ηλικία: 59 ± 10 έτη) αντιμετωπίστηκαν με σύγχρονες θεραπευτικές στρατηγικές, το 94% ελάμβανε β-αναστολέα και το 70% υποβλήθηκε σε επέμβαση επαναγγείωσης στεφανιαίας νόσου. Αναλύθηκαν διάφορες παράμετροι κινδύνου από την παρακολούθηση Holter ρυθμού. Κατά τη διάρκεια μιας διάμεσης παρακολούθησης 1.012 ημερών η καρδιακή θνησιμότητα ήταν 113/2.130, συμπεριλαμβανομένων 52 ΑΚΘ. Ανάλυση 2 υποομάδων ασθενών με μειωμένη ΚΕΑΚ \leq 35% και διατηρημένη λειτουργία αριστερής κοιλίας ΚΕΑΚ > 35%, παραθέτει τους λόγους κινδύνου των διαφόρων μεταβλητών για ΑΚΘ και μη ΑΚΘ. Μεταξύ των ασθενών με ΚΕΑΚ \leq 35% καμία από τις μεταβλητές στο Holter δεν προέβλεψε την εμφάνιση του ΑΚΘ, ενώ ο μη ΑΚΘ είχε προβλεφθεί από πολλές μεταβλητές του Holter. Μεταξύ των ασθενών με ΚΕΑΚ >35% η παθολογική ΤS, η ΜΕΚΤ, και διάρκεια η QRS προέβλεπαν ΑΚΘ σε μονοπαραγοντική ανάλυση. Σε περαιτέρω πολυπαραγοντική ανάλυση, αυτές οι μεταβλητές παρέμειναν επίσης

προγνωστικές του ΑΚΘ, ειδικά η ΜΕΚΤ είχε αναλογία κινδύνου (HR: 3.5; 95% CI: 1.5–8.2, $p = 0.0021$). Συμπερασματικά μεταξύ των μετεμφραγματικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές, η συχνότητα εμφάνισης ΑΚΘ είναι χαμηλή. Διάφορες μεταβλητές του Holter εξακολουθούν να προβλέπουν την εμφάνιση ΑΚΘ, ιδιαίτερα μεταξύ των ασθενών με διατηρημένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας (14).

Η μελέτη PRESERVE-EF έδειξε ότι οι ασθενείς που είχαν τουλάχιστον ένα θετικό ΑΔΔΚ και θεωρούνταν υψηλού κινδύνου αρρυθμίας ωφελήθηκαν αφού υποβλήθηκαν σε ΠΚΔ και όσοι είχαν θετική μελέτη έλαβαν στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης απινιδιστή (6). Πράγματι, οι ασθενείς της μελέτης PRESERVE-EF που είχαν θετικούς αναίμακτους ηλεκτροκαρδιογραφικούς δείκτες και μια θετική μελέτη επαγωγιμότητας διέτρεχαν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (6). Προς υποστήριξη αυτής της ιδέας, μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη από Arsenos et al. (18) έδειξε ότι σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ήπια μειωμένο ΚΕΑΚ (HFmrEF/40%-49%), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια μετά από ΕΜ και διατακτικής καρδιομυοπάθειας, η προσέγγιση δύο σταδίων για τη διαστρωμάτωση κινδύνου που βασίζεται στη καθοδηγούμενη από ΑΔΔΚ και ΠΚΔ προβλέπει αποτελεσματικά τον κίνδυνο για μελλοντικά σημαντικά δυσμενή συμβάντα (276). Συγκεκριμένα σε 48 ασθενείς [άνδρες: 83%, ηλικία: 64 ± 14 ετών, ΚΕΑΚ: $45 \pm 5\%$, στεφανιαία νόσος: 69%, διατακτική καρδιομυοπάθεια (DCM): 31%] υποβλήθηκαν σε έλεγχο ΑΔΔΚ πρώτου σταδίου με ηλεκτροκαρδιογράφημα, SAECG, υπερηχοκαρδιογραφία και 24ωρο περιπατητικό ΗΚΓ (Holter). Τριάντα δύο ασθενείς με παρουσία ενός από τους τρεις ΑΔΔΚ (SAECG ≥ 2 θετικά κριτήρια για ΟΔ, ΕΚΣ $\geq 240/24$ ώρες και ΜΕΚΤ επεισόδια $\geq 1/24$ ώρες) διερευνήθηκαν περαιτέρω με ΠΚΔ. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν είτε ως χαμηλού κινδύνου (Ομάδα 1, $n = 16$, ΑΔΔΚ = αρνητικοί), μέτριου κινδύνου (Ομάδα 2, $n = 18$, ΑΔΔΚ = θετικοί / ΠΚΔ = αρνητική) και υψηλού κινδύνου (Ομάδα 3, $n = 14$, ΑΔΔΚ = θετικοί / ΠΚΔ = θετική). Όλοι οι ασθενείς της ομάδας 3 έλαβαν έναν ICD. Μετά από μέση παρακολούθηση 41 ± 18 μήνες, 9 από τους 48 ασθενείς παρουσίασαν το τελικό σημείο μείζονος αρρυθμίας (κλινική ΚΤ/μαρμαρυγή = 3, κατάλληλη ενεργοποίηση ICD = 6). Το τελικό καταληκτικό σημείο εμφανίστηκε πιο συχνά στην Ομάδα 3 (7/14, 50%) από ότι στις Ομάδες 1 και 2 (2/34, 5,8%). Το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης προσαρμοσμένο για ΠΚΔ,

ηλικία και ΚΕΑΚ αποκάλυψε ότι η ΠΚΔ ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για μείζονα αρρυθμία (OR: 21.152; 95% CI: 2.618-170.887, $p = 0,004$) (18). Η αρνητική προγνωστική αξία ΠΚΔ ήταν 94%.

Οι Ikeda et al. πραγματοποίησαν μια συλλογική μελέτη κοόρτης για να αξιολογηθεί η προγνωστική ισχύς των ΕΤΚ και άλλων δέκα μεταβλητών διαστρωμάτωσης κινδύνου συμπεριλαμβανομένων των ΟΔ και της ΜΕΚΤ σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\geq 40\%$ (μέσος όρος ΚΕΑΚ: $55 \pm 10\%$) μετά από ΕΜ. Συμμετείχαν 1.041 ασθενείς, ενώ τελικά καταληκτικά σημεία ήταν ο ΑΚΘ ή απειλητικά για τη ζωή αρρυθμικά συμβάντα. Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης με Holter οι παθολογικές εναλλαγές Τ κυμάτων, η ΜΕΚΤ και τα ΟΔ ήταν προγνωστικοί παράγοντες των συμβάντων. Η ΜΕΚΤ στη μονοπαραγοντική ανάλυση είχε αναλογία κινδύνου 6.2 (95% CI: 2.5–15.8, $p = 0.0001$), στην πολυπαραγοντική ανάλυση αναλογία κινδύνου 3.3 (95% CI: 1.1–10.2) θετική προγνωστική αξία 7%, και αρνητική προγνωστική αξία 98,8%. Τα όψιμα δυναμικά στη μονοπαραγοντική ανάλυση είχαν αναλογία κινδύνου 5.8 (95% CI : 2.2–15.9 $p = 0.0006$), ενώ στην πολυπαραγοντική ανάλυση αναλογία κινδύνου 1.8 (95% CI: 0.6–5.9 $p = 0.33$) (277).

Παλαιότερη Φιλανδική μελέτη από τους Huikuri et al. αξιολόγησε την προγνωστική αξία των δεικτών αρρυθμικού κινδύνου για την πρόβλεψη της εμφάνισης ΑΚΘ μετά από ΕΜ σε ασθενείς που λαμβάνουν βήτα αποκλειστές (97%). Μελετήθηκαν 700 ασθενείς (170) με τελικά καταληκτικά σημεία την ολική θνησιμότητα, τον ΑΚΘ και τον μη αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (μη ΑΚΘ). Αναλύθηκαν η ΜΕΚΤ, το ΚΕΑΚ, η ΜΚΣ, η ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων, τα όψιμα δυναμικά, η διασπορά QT και η διάρκεια QRS (170). Κατά τη παρακολούθηση εμφανίστηκαν 37 μη ΑΚΘ (5,5%) και 22 ΑΚΘ (3,2%). Σε μονοπαραγοντική ανάλυση ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος προβλέφθηκε ασθενώς μόνο από μειωμένο ΚΕΑΚ $<40\%$ (HR: 2.7; 95% CI:1.2–6.2, $p < 0,05$), τη ΜΕΚΤ (HR: 4,2; 95% CI:1,4-12,4, $p < 0,05$) και τα παθολογικά όψιμα δυναμικά (HR: 5.4; 95% CI: 2.0–14.2, $p < 0,05$), αλλά όχι από δείκτες του ΑΝΣ ή άλλες ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβλητές. Μετά τη συμπερίληψη κλινικών μεταβλητών ως συν-μεταβλητών, όπως η ηλικία, η λειτουργική κλάση κατά NYHA, ο διαβήτης, η επαναγγείωση και η χρήση βήτα αποκλειστών, οι ίδιες μεταβλητές εξακολουθούν να προβλέπουν ΑΚΘ (170). Η θετική προγνωστική αξία τους (ΚΕΑΚ, ΜΕΚΤ και μη φυσιολογικών ΟΔ) ως

προγνωστικών παραγόντων ΑΚΘ ήταν σχετικά χαμηλή (8%, 12% και 13%, αντίστοιχα) και ήταν χαμηλότερη από εκείνη του μη ΑΚΘ (15%, 15% και 18% αντίστοιχα). Συμπερασματικά, οι μόνες μεταβλητές αρρυθμικού κινδύνου που μπόρεσαν να διαχωρίσουν τους ασθενείς που στη συνέχεια παρουσίασαν ΑΚΘ ή ένα συμβάν αρρυθμίας από τους επιζώντες ήταν το μειωμένο ΚΕΑΚ, η ΜΕΚΤ και τα ΟΔ. Σε σχέση με την δική μας μελέτη επιβεβαιώνονται τα ΟΔ και η ΜΕΚΤ ως προγνωστικοί δείκτες ΑΚΘ σε μετεμφραγματικούς ασθενείς. Βέβαια στην προαναφερθείσα μελέτη οι ασθενείς δεν είχαν όλοι διατηρημένο ή ήπια μειωμένο ΚΕΑΚ αφού περιελήφθησαν και ασθενείς με ΚΕΑΚ < 40% (170).

Επίσης, σε πολύ πρόσφατη υπομελέτη της PRESERVE-EF από τους Trachanas et al. εκτιμήθηκαν ΑΔΔΚ για την πρόβλεψη της επαγωγιμότητας στην ΠΚΔ. Ως γνωστόν, στην αρχική μελέτη χρησιμοποιήθηκε μια προσέγγιση διαστρωμάτωσης κινδύνου ΑΚΘ δύο σταδίων για την ανίχνευση ασθενών μετά από ΕΜ με ΚΕΑΚ \geq 40% σε κίνδυνο για μείζονα αρρυθμικά συμβάντα (278). Επτά αναίμακτοι δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου εξήχθησαν από μια περιπατητική ηλεκτροκαρδιογραφία 24 ωρών και μια καταγραφή 45 λεπτών ηρεμίας. Οι ασθενείς με τουλάχιστον έναν θετικό ΑΔΔΚ παραπέμφθηκαν για ΠΚΔ και οι επαγώγιμοι ασθενείς έλαβαν ICD. Στην υπομελέτη αξιολογήθηκε η απόδοση των ΑΔΔΚ στην πρόβλεψη μιας θετικής ΠΚΔ. Στη βασική μελέτη, 152 από τους 575 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ΠΚΔ και 41 από αυτούς ήταν επαγόμενοι, έτσι αναλύθηκαν τα δεδομένα από αυτούς τους 152 ασθενείς (278). Μεταξύ όλων των ΑΔΔΚ που εξετάστηκαν, η παρουσία ΟΔ σε SAECG και η ΜΕΚΤ \geq 1 επεισόδιο / 24 ώρες ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για την πρόβλεψη της επαγωγιμότητας στην ΠΚΔ με αναλογίες πιθανοτήτων 2,285 ($p = 0,027$) και 2,867 ($p = 0,006$), αντίστοιχα. Πιο συγκεκριμένα, οι επαγώγιμοι ασθενείς ήταν 2,3 φορές (αναλογία πιθανοτήτων: 2,285; 95% CI: 1,096 έως 4,764, $p = 0,027$) πιο πιθανό να επιδείξουν παθολογικά όψιμα δυναμικά και 2,9 φορές (αναλογία πιθανοτήτων: 2,85; 95% CI: 1,342 έως 6,128, $p = 0,006$) πιο πιθανό να έχουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο ΜΕΚΤ ανά 24 ώρες (278). Μια απλή βαθμολογία κινδύνου με βάση τα παραπάνω σημεία αποκοπής σε συνδυασμό με το ΚΕΑΚ < 50% παρουσίασε υψηλή ευαισθησία αλλά χαμηλή ειδικότητα για θετική ΠΚΔ αφού πέτυχε λόγο πιθανοτήτων 14,146 (ευαισθησία 97%, ειδικότητα 26%, $p = 0,01$) και επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) 0,69 για επαγωγιμότητα στην ΠΚΔ. Συμπερασματικά φάνηκε ότι, ΜΕΚΤ \geq 1 επεισόδιο/24 ώρες και παθολογικά ΟΔ σε συνδυασμό με ΚΕΑΚ < 50% ήταν σημαντικοί

προγνωστικοί παράγοντες επαγωγιμότητας (278). Τέλος, επειδή το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης εμφανίστηκε σε μικρό αριθμό ασθενών (εκφόρτιση του απινιδωτή ή ΑΚΘ, εμμένουσα ΚΤ/ΚΜ) δεν μπόρεσε να γίνει συσχέτιση μεταξύ μη προκλητών αρρυθμιολογικών συμβαμάτων και συγκεκριμένων ΑΔΔΚ, πέραν της πρόβλεψης διεγερσιμότητας κατά την ΠΚΔ του κοιλιακού μυοκαρδίου. Έτσι, η τελική απόφαση για μια εμφύτευση ICD θα πρέπει να βασίζεται σε μια θετική ΠΚΔ, η οποία είναι αναντικατάστατη στη διαστρωμάτωση κινδύνου (278).

Επιπλέον σε άλλη πρόσφατη υποανάλυση της PRESERVE EF για την πρόβλεψη της επαγωγιμότητας στην ΠΚΔ των μετεμφραγματικών ασθενών χρησιμοποιήθηκε μηχανική μάθηση τεχνητής νοημοσύνης με τον αλγόριθμο του πλησιέστερου γείτονα (Nearest Neighbor Algorithm) (279). Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως μετά τον έλεγχο του πρώτου σταδίου με ΑΔΔΚ, 152 από τους 575 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ΠΚΔ και 41 από αυτούς ήταν επαγόμενοι και θεωρήθηκαν υψηλού κινδύνου. Αναλύθηκαν λοιπόν τα δεδομένα από αυτούς τους 152 ασθενείς. Χρησιμοποιήθηκε ανάλυση με αλγόριθμο μηχανικής μάθησης των ΑΔΔΚ, για να προβλεφθούν οι επαγόμενοι ασθενείς υψηλού κινδύνου. Η ακρίβεια που επιτεύχθηκε έφτασε στο 72,2%, όταν χρησιμοποιήθηκαν και οι 7 ΑΔΔΚ στον αλγόριθμο. Συμπερασματικά, οι επαγόμενοι για κοιλιακή ταχυκαρδία ασθενείς κατά την προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση, θα μπορούσαν να προβλεφθούν με την ταξινόμηση μηχανικής εκμάθησης των αναίμακτων δεικτών διαστρωμάτωσης κινδύνου (279).

Αξίζει να σημειωθεί ότι στην αρχική μελέτη PRESERVE-EF δεν παρουσιάστηκαν πρωτογενή καταληκτικά συμβάντα σε ασθενείς με ΚΕΑΚ >50%. Έτσι, τα αποτελέσματα της παρούσας υπομελέτης έχουν ιδιαίτερη σημασία σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με ήπια μειωμένο ΚΕΑΚ (40-49%) υποδεικνύοντας συγκεκριμένους ΑΔΔΚ που συσχετίζονται με τη συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και ταυτόχρονα υποδηλώνουν ένα δυνητικά αρρυθμογόνο υπόστρωμα που θα πρέπει περαιτέρω να εξερευνηθεί με μελέτη προγραμματισμένης κοιλιακής διέγερσης. Οι ΑΔΔΚ που θα πρέπει να εκτιμώνται κατ'ελάχιστον είναι τα ΟΔ και η παρουσία ΜΕΚΤ σε ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή 24ωρου.

Μελέτες διαστρωμάτωσης κινδύνου ΑΚΘ σε μετεμφραγματικούς ασθενείς χωρίς σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Στην μελέτη VALIANT (140) σε 14.703 ασθενείς η μεγαλύτερη μελέτη που διερευνά ΑΚΘ σε μετεμφραγματικούς

ασθενείς, 1067 (7%) εμφάνισαν ΑΚΘ. Το ποσοστό ΑΚΘ ήταν 10 φορές υψηλότερο τις πρώτες 30 ημέρες μετά το ΕΜ (1,4%), μειούμενο εκθετικά τους πρώτους 6 μήνες και φθάνοντας σε σταθερό ποσοστό 0,14%/μήνα στα 2 χρόνια. Ο ΑΚΘ ήταν η αιτία θανάτου στο 10% των ασθενών με ΚΕΑΚ \leq 30%, σε σύγκριση με 6% σε ασθενείς με ΚΕΑΚ 31–40% και 5% σε αυτούς με ΚΕΑΚ \geq 40%. Κάθε μείωση κατά 5% στο ΚΕΑΚ συσχετίστηκε με 21% αύξηση στον κίνδυνο ΑΚΘ. Βέβαια σε σχέση με την μελέτη μας όλοι οι ασθενείς είχαν ΚΕΑΚ όχι περισσότερο από 40%, άρα δεν μελετήθηκαν ασθενείς με διατηρημένο ΚΕΑΚ. Στη μελέτη PRE-DETERMINE (135), μια προοπτική μελέτη κοόρτης παρατήρησης που περιελάμβανε 5761 συμμετέχοντες με ΣΝ (το 90% είχε προηγούμενο ΟΕΜ και επίσης είχε κάνει επαναγγείωση) και ΚΕΑΚ > 35%, ή ΚΕΑΚ: 30–35% και επιπλέον κλάση ΝΥΗΑ Ι. Η 4ετής αθροιστική συχνότητα εμφάνισης ΑΚΘ ήταν 1% σε ασθενείς με ΚΕΑΚ >60%, 1,6% σε ασθενείς με ΚΕΑΚ 50–59%, 3,2% σε ασθενείς με ΚΕΑΚ 40–49%, 4,9% σε ασθενείς με ΚΕΑΚ 30–39 %. Κάθε μείωση του ΚΕΑΚ κατά 10% συσχετίστηκε με 71% αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης ΑΚΘ. Μια σαφής συσχέτιση μεταξύ χαμηλότερου ΚΕΑΚ και κινδύνου ΑΚΘ προέκυψε ξεκάθαρα από αυτές τις μελέτες

Η διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΚΘ σε ασθενείς με προηγούμενο ΕΜ και διατηρημένο ΚΕΑΚ > 40% έχει διερευνηθεί στη μελέτη PEACE (280), όπου κλινικές μεταβλητές που σχετίστηκαν με υψηλότερο αναλογικό κίνδυνο ΑΚΘ ήταν η ηλικία, η στηθάγχη, το ΚΕΑΚ; 40-49% (σε αντίθεση με ΚΕΑΚ > 50%), η χρήση διουρητικών και δακτυλίτιδας. Αυτές οι μεταβλητές επιβεβαιώθηκαν σε κάποιο βαθμό και στη μελέτη PRE-DETERMINE, με την ηλικία < 60 ετών, το ΚΕΑΚ: 30–49% και τον σακχαρώδη διαβήτη να σχετίζονται με ΑΚΘ. Στις προαναφερθείσες μελέτες εντοπίζεται μια σαφής συσχέτιση μεταξύ του χαμηλότερου ΚΕΑΚ και του κινδύνου για ΑΚΘ, δεν μελετήθηκαν όμως αναίμακτοι ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες για την διαστρωμάτωση κινδύνου και η αξία τους στην πρόγνωση αυτού, ούτε η σχέση τους με το ΚΕΑΚ σε αντίθεση με την δική μας μελέτη (281).

Στη διαστρωμάτωση κινδύνου ΑΚΘ σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο ΚΕΑΚ (HFpEF) η μελέτη CHARM-preserved (282), ανέφερε ποσοστό ΑΚΘ 1,5/100 έτη ασθενών, η I-PRESERVE (283) 1,38 θάνατοι / 100 ασθενείς ετησίως (26% των θανάτων όλων των αιτιών), και στην μελέτη JCARE-CARD (53) 18 από τους 169 ασθενείς με HFpEF εμφάνισαν ΑΚΘ. Οι παρατηρούμενες αποκλίσεις στη συμβολή του ΑΚΘ στα συμβάντα θανάτου μπορούν σε κάποιο βαθμό να αποδοθούν σε διαφορές

στους πληθυσμούς που μελετήθηκαν. Συγκεκριμένα, στη μελέτη CHARM preserved, το 35% των ασθενών είχαν ΚΕΑΚ $\geq 50\%$, σε σύγκριση με 12% στη μελέτη I-PRESERVE. Επιπλέον, η τελευταία είχε λιγότερους ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια. Στην πιο πρόσφατη μελέτη TOPCAT (284), με ασθενείς με ΚΕΑΚ $\geq 45\%$ και νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια τους προηγούμενους 12 μήνες, ο ΑΚΘ είχε επίπτωση 1,4 συμβάντων /100 έτη ασθενών (που αντιστοιχεί στο 19% των θανάτων από όλες τις αιτίες) (284). Παρά τον διαφορετικό επιπολασμό του ΑΚΘ σε αυτές τις διαφορετικές μελέτες, εμφανίζεται ένα αναπαραγωγίμο ποσοστό ΑΚΘ περίπου 1,4 συμβάντων/100 έτη ασθενών σε έναν πληθυσμό με διατηρημένο ΚΕΑΚ. Συμπερασματικά, οι μελέτες αυτές καταλήγουν ότι η τρέχουσα στρατηγική για τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με HFpEF δεν είναι ακόμη καλά καθορισμένη. Εδώ έρχεται η δική μας μελέτη που για πρώτη φορά εξετάζει τη συσχέτιση των αναίμακτων ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών διαστρωμάτωσης κινδύνου με τη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς μετά από ΕΜ με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και διατηρημένο ή ελαφρώς μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.

Στη μελέτη I-PRESERVE, ασθενείς με ηλικία ≥ 75 ετών, μέσο όρο NT-proBNP 339 pg/mL, παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, προηγούμενη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια και κλάση NYHA IV εμφάνισαν σημαντική αύξηση στα ποσοστά αρρυθμολογικών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένου του ΑΚΘ (283). Οι γυναίκες είχαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά συμβάντων, σε σύγκριση με τους άνδρες. Επιπλέον, το χαμηλότερο τεταρτημόριο ΚΕΑΚ είχε σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ΑΚΘ, σε σύγκριση με τα άλλα τρία τεταρτημόρια (283). Ο σακχαρώδης διαβήτης φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στον κίνδυνο ΑΚΘ των ασθενών με HFpEF. Σε υποανάλυση της δοκιμής I-PRESERVE, οι ακόλουθες μεταβλητές συσχετίστηκαν με $\geq 10\%$ κίνδυνο ΑΚΘ σε διάστημα 5 ετών σε πολυπαραγοντική ανάλυση: ηλικία, ανδρικό φύλο, ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, ιστορικό ΕΜ, αποκλεισμός αριστερού σκέλους (LBBB) και παθολογική τιμή του NT-proBNP). Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν υπάρχει καμία μελέτη που να αποδεικνύει όφελος του ICD στον πληθυσμό με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) (285).

Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν από μια υπο-ανάλυση της δοκιμής TOPCAT (284), όπου μόνο το φύλο και ο ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης εντόπισαν ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο για ΑΚΘ με μέτρια όμως

διακριτική ικανότητα (C -statistic = 0,65), ενώ η ηλικία, το ΚΕΑΚ, η ΣΝ, και ο αποκλεισμός αριστερού σκέλους δεν συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με ΑΚΘ. Τέλος, στη πληθυσμιακή μελέτη παρατήρησης JCARE-CARD, ο μόνος προγνωστικός παράγοντας ΑΚΘ στη HFpEF ήταν ο χαμηλός εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) (HR; 1,026; CI: 1,001–1,051 p = 0,040) (53). Βέβαια, στις προαναφερθέντες μελέτες οι ασθενείς δεν είχαν κατά κύριο λόγο ισχαιμική καρδιομυοπάθεια. Ειδικότερα στη μελέτη CHARM-preserved τα ποσοστά ισχαιμικής καρδιομυοπάθειας ήταν (53,2%) (282). Στην μελέτη I-PRESERVE (283) το ποσοστό ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας ήταν ~30%, ενώ στη μελέτη JCARE-CARD (53) προηγούμενο ΕΜ είχε το 32.8% και στην μελέτη TOPCAT (284) το 23-28.6%, επίσης πρέπει να αναφερθεί ότι δεν μελετήθηκαν αναίμακτοι ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες για την διαστρωμάτωση κινδύνου ΑΚΘ όπως στην δική μας μελέτη.

Οι Dirk J. van Veldhuisen et al. στη μελέτη VIP-HF (286) εξέτασαν τη συχνότητα εμφάνισης της εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας (ΚΤ) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο (HFmrEF) ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (HFpEF). Δευτερεύοντες στόχοι ήταν η εξέταση της συχνότητας εμφάνισης μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας, βραδυαρρυθμιών, νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια και θνησιμότητας. Ήταν μια προοπτική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης και στους ασθενείς τοποθετήθηκε εμφυτεύσιμος ηλεκτροκαρδιογραφικός καταγραφέας (ILR). Συνολικά μελετήθηκαν 113 ασθενείς με: μέση ηλικία 73±8 έτη, 51% γυναίκες, κλάση NYHA II/III: 54%/46%, NT pro BNP 1367 (710-2452) pg/mL και μέση τιμή ΚΕΑΚ: 54±6%, ενώ το 75% των ασθενών είχε ΚΕΑΚ >50%. Το 18% (20 ασθενείς) εμφάνισαν μη εμμένουσα ΚΤ και κατά την παρακολούθηση. Το πρωτεύον τελικό καταληκτικό σημείο της εμμένουσας ΚΤ παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή, συχνότητα 0,6/100 άτομα-έτη (95% CI: 0,2–3,5). Η επίπτωση του δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου της ΜΕΚΤ ήταν 11,5/100 άτομα-έτη (95% CI: 7,1–18,7). Έκτακτες κοιλιακές συστολές (ΕΚΣ) ≥ 1000/24ώρες παρατηρήθηκαν σε 27 ασθενείς (24%) του συνόλου, σε 19 ασθενείς (23%) με διατηρημένο ΚΕΑΚ και σε 8 ασθενείς (29%) με ήπια μειωμένο ΚΕΑΚ (p = 0.5). ΜΕΚΤ παρατηρήθηκε σε 20 ασθενείς (18%) του συνόλου. Ειδικότερα σε 12 ασθενείς (15%) με διατηρημένο ΚΕΑΚ και σε 8 ασθενείς (29%) με ήπια μειωμένο ΚΕΑΚ (p = 0.09). Το ποσοστό των ασθενών με ΜΕΚΤ ήταν υψηλότερο σε ασθενείς που είχαν χαμηλότερο ΚΕΑΚ (51% έναντι 54%, p = 0,02), και επίσης είχαν υψηλό αριθμό ΕΚΣ >1000/24ώρες στην καταγραφή Holter (45% έναντι 20%, P = 0,02). Στη μαγνητική τομογραφία, οι ασθενείς με ΜΕΚΤ

είχαν μεγαλύτερους συστολικούς και διαστολικούς όγκους της αριστερής κοιλίας από τους ασθενείς χωρίς κοιλιακές ταχυαρρυθμίες ($p = 0,001$ και $p = 0,002$, αντίστοιχα). Συμπερασματικά, η συχνότητα εμμένουσας ΚΤ σε ΗFmrEF / ΗFpEF ασθενείς ήταν χαμηλή. Η μελέτη αυτή όπως και η δική μας εξέτασε ασθενείς με ήπια μειωμένο ή διατηρημένο ΚΕΑΚ, όμως σε αντίθεση με την δική μας δεν ήταν μελέτη μετεμφραγματικών ασθενών αφού οι μετεμφραγματικοί ασθενείς ήταν το 20% του συνόλου (το 18% αυτών με διατηρημένο ΚΕΑΚ και το 29% αυτών με ήπια μειωμένο ΚΕΑΚ). Βεβαία, όπως και στην δική μας μελέτη φάνηκε να υπάρχει συσχέτιση του ήπια μειωμένου ΚΕΑΚ με την ΜΕΚΤ και τις ΕΚΣ (286).

6.1 Περιορισμοί της μελέτης

Θα πρέπει να αναγνωριστούν ορισμένοι πιθανοί περιορισμοί της μελέτης. Πρώτον, η μελέτη μας ήταν μια εκ των υστέρων ανάλυση (post-hoc) των δεδομένων που ελήφθησαν από τη μελέτη PRESERVE-EF και οι μελετημένοι ηλεκτροκαρδιογραφικοί παράγοντες κινδύνου ήταν περιορισμένοι σύμφωνα με το αρχικό πρωτόκολλο. Ωστόσο, αυτοί οι αναίμακτοι ηλεκτροκαρδιογραφικοί διαστρωματοποιητές κινδύνου είναι αντιπροσωπευτικοί και έχουν κλινική αξία στο πλαίσιο της μετεμφραγματικής καρδιομυοπάθειας.

Δεύτερον, η αξιολόγηση με χρήση ψηφιακής περιπατητικής ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής 24 ωρών μπορεί να υποτιμήσει τον πραγματικό επιπολασμό των ΑΔΔΚ. Μεγαλύτερες χρονικά καταγραφές και διαδοχική επαναξιολόγηση αυτών των παραμέτρων θα μπορούσαν ενδεχομένως να αποκαλύψουν διαφορετικό σχετικό αντίκτυπο και διαφορετικούς συσχετισμούς με το ΚΕΑΚ.

Τρίτον, η ηλικία του πληθυσμού των ασθενών μας δεν ήταν πολύ μεγάλη. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με περισσότερες συννοσηρότητες μπορεί να έχουν διαφορετικό αρρυθμογόνο υπόστρωμα. Τέλος, δεν έχουμε δεδομένα από προηγμένες απεικονιστικές μεθόδους όπως ο καρδιακός μαγνητικός συντονισμός (287,288). Η ενσωμάτωση άλλων ΑΔΔΚ όπως ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες ετερογένειας επαναπόλωσης, δείκτες αυτόνομης δυσλειτουργίας, καθώς και παράμετροι από μαγνητική τομογραφία όπως απεικονιστικοί δείκτες ίνωσης σε αυτά τα σχήματα διαστρωμάτωσης κινδύνου είναι αντικείμενο μελλοντικής έρευνας.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε μετεμφραγματικούς ασθενείς, η παρουσία όψιμων δυναμικών (ΟΔ), έκτακτων κοιλιακών συστολών (ΕΚΣ) και μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας (ΜΕΚΤ) ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με ήπια μειωμένο ΚΕΑΚ (40-49%) σε σύγκριση με αυτούς με διατηρημένο (ΚΕΑΚ: $\geq 50\%$). Υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ΟΔ, της ΜΕΚΤ, και του ΚΕΑΚ. Επίσης δείχθηκε μια σημαντική αρνητική συσχέτιση των ΕΚΣ και του ΚΕΑΚ. Ωστόσο, μόνο τα ΟΔ και η ΜΕΚΤ ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες του ΚΕΑΚ, ενώ ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες του διωνυμικού ΚΕΑΚ, δηλαδή προγνωστικοί παράγοντες του ήπια μειωμένου ΚΕΑΚ (40-49%) έναντι του διατηρημένου ΚΕΑΚ ($\geq 50\%$).

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έχουν ιδιαίτερη σημασία σε ασθενείς με ήπια μειωμένο ΚΕΑΚ (40-49%) υποδεικνύοντας συγκεκριμένους ΑΔΔΚ (ΟΔ, ΜΕΚΤ) που συσχετίζονται με τη συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και ταυτόχρονα υποδηλώνουν ένα δυνητικά αρρυθμογόνο υπόστρωμα που θα πρέπει να ερευνηθεί περαιτέρω με ΠΚΔ, η οποία θα αποκαλύψει εκείνους σε υψηλό κίνδυνο για ΑΚΘ. Ενώ οι άλλοι ΑΔΔΚ που μελετήθηκαν ΕΚΣ, QΤc, ΕΤΚ, ΜΚΣ, ΣΚΣ, δεν σχετίστηκαν σημαντικά με το ήπια μειωμένο ΚΕΑΚ (40-49%).

Όπως αποδείχθηκε στη μελέτη PRESERVE-EF, στην οποία διενεργούνταν ΠΚΔ σε ασθενείς με τουλάχιστον 1 ΑΔΔΚ, δεν παρουσιάστηκαν πρωτογενή καταληκτικά σημεία σε ασθενείς με ΚΕΑΚ $>50\%$, οι ασθενείς με ΚΕΑΚ $\leq 50\%$ ήταν πιο πιθανό να έχουν θετική μελέτη ΠΚΔ σε σύγκριση με ασθενείς με ΚΕΑΚ $>50\%$ (OR: 10,7; 95% CI: 3,1–36,9 $p=0,001$), κανείς από τους ασθενείς με αρνητικούς ΑΔΔΚ και κανένας ασθενής μη επαγωγίμος κατά την ΠΚΔ δεν εμφάνισε το πρωτογενές καταληκτικό σημείο. Ως εκ τούτου, τα ΟΔ και η ΜΕΚΤ δεν φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο δυναμικό αρρυθμίας σε μετεμφραγματικούς με ασθενείς με διατηρημένο ΚΕΑΚ $\geq 50\%$. Επίσης, τα ΟΔ και η ΜΕΚΤ ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες αυξημένης επαγωγιμότητας κατά την ΠΚΔ σε σχέση με τους άλλους δείκτες (OR:2,285; 95% CI: 1,096–4,765 $p = 0,027$), (OR:2,867; 95% CI: 1,342–6,128 $p = 0,007$) αντίστοιχα.

Άρα σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με ήπια μειωμένο ή διατηρημένο ΚΕΑΚ θα πρέπει να εστιάσουμε σε αυτούς με ΚΕΑΚ 40-49% εκτιμώντας τα ΟΔ και την ΜΕΚΤ και όχι τους άλλους δείκτες. Τα παραπάνω καθίστανται ακόμη πιο κλινικά σημαντικά δεδομένης της εισαγωγής της κατηγορίας καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο ΚΕΑΚ (40–49%) στις κατευθυντήριες οδηγίες.

Ως εκ τούτου, αυτοί οι συγκεκριμένοι ΑΔΔΚ θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά και τακτικά κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ασθενών μετά από ΕΜ σε αυτούς που δεν πληρούν τα τρέχοντα κριτήρια για την εμφύτευση ICD με βάση το ΚΕΑΚ ειδικά σε αυτούς με ΚΕΑΚ (40-50%). Ενδεχομένως αυτοί οι δείκτες μα έχουν ιδιαίτερη αξία για εκείνους που εμφανίζουν σταδιακή μείωση του ΚΕΑΚ με την πάροδο του χρόνου και που το ΚΕΑΚ βρίσκεται στο εύρος του διατηρημένου ή ελαφρώς μειωμένου. Η σχολαστική διερεύνηση, ειδικά για αυτούς τους συγκεκριμένους ΑΔΔΚ, θα πρέπει να καθοδηγεί την παραπομπή για περαιτέρω διαστρωμάτωση αρρυθμικού κινδύνου μέσω της ΠΚΔ σύμφωνα με την προσέγγιση δύο σταδίων. Επιπλέον, η ανάλυση της καμπύλης ROC έδειξε ότι η ΜΕΚΤ είναι ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης του μειωμένου ΚΕΑΚ έναντι του διατηρημένου ΚΕΑΚ αφού έχει τη μεγαλύτερη επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC).

Η προτεινόμενη αξιολόγηση μετεμφραγματικών ασθενών με διατηρημένο ΚΕΑΚ για την ανίχνευση των ΑΔΔΚ είναι μια διαδικασία χαμηλού κόστους και ευρέως διαθέσιμη για κάθε ασκούμενο καρδιολόγο και γίνεται και σε εξωνοσοκομειακή βάση. Η αυξημένη ευαισθητοποίηση σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο για ΑΚΘ σε αυτούς τους ασθενείς θα ωφελήσουν και τον ασθενή και την κοινότητα. Η ανίχνευση των ΑΔΔΚ σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών θα αποκαλύψει εκείνους σε υψηλό κίνδυνο για ΑΚΘ μετά από την εκτέλεση της ΠΚΔ.

Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

1. Περίληψη στα Ελληνικά

Εισαγωγή: Οι αναίμακτοι ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου (ΑΔΔΚ) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαστρωμάτωση του αρρυθμολογικού κινδύνου ασθενών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ) με διατηρημένο ή ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ). Ωστόσο, η συγκεκριμένη σχέση τους με τη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας παραμένει ασαφής. Στόχος μας ήταν να αξιολογήσουμε τη συσχέτιση μεταξύ των ΑΔΔΚ και του ΚΕΑΚ στους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη PRESERVE-EF.

Μέθοδος: Μελετήσαμε 575 ασθενείς μετεμφραγματικούς ασθενείς χωρίς υπολειπόμενη ισχαιμία και ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ (μέση ηλικία: $57,0 \pm 10,4$ έτη, 86,2% άνδρες). Αξιολογήθηκαν οι ακόλουθοι ΑΔΔΚ: έκτακτες κοιλιακές συστολές (ΕΚΣ), μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία (ΜΕΚΤ), όψιμα δυναμικά (ΟΔ), παρατεταμένο QΤc διάστημα, παθολογικές εναλλαγές Τ κυμάτων (ΕΤΚ), μειωμένη μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ), μη φυσιολογική ικανότητα επιβράδυνσης (ΙΕΚΡ) και μη φυσιολογικό στροβιλισμό της καρδιακής συχνότητας (ΣΚΣ).

Αποτελέσματα: Υπήρξε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ΟΔ (chi-squared = 4.975; $p < 0.05$), ΜΕΚΤ (chi-squared = 5.749, $p < 0.05$), ΕΚΣ ($r = -0.136$; $p < 0.01$) και του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας. Η πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης έδειξε ότι τα παθολογικά ΟΔ ($p = 0,001$) και η ΜΕΚΤ ($p < 0,001$) ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες του ΚΕΑΚ σε αυτούς τους μετεμφραγματικούς ασθενείς. Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης έδειξαν ότι τα ΟΔ (OR: 1,76; 95% CI: 1,02-3,05; $p = 0,004$) και η ΜΕΚΤ (OR: 2,44; 95% CI: 1,18-5,04; $p = 0,001$) ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες του διωνυμικού ΚΕΑΚ, δηλαδή προγνωστικοί παράγοντες του ήπια μειωμένου ΚΕΑΚ 40-49% έναντι του διατηρημένου ΚΕΑΚ $\geq 50\%$. Η ανάλυση της καμπύλης ROC έδειξε ότι η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) για τη ΜΕΚΤ ήταν 0,671 ($p < 0,01$) και 0,609 για τα ΟΔ ($p < 0,01$).

Συμπέρασμα: Τα παθολογικά ΟΔ και η ΜΕΚΤ σχετίζονται ανεξάρτητα με το μειωμένο ΚΕΑΚ ενώ είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες του διωνυμικού ΚΕΑΚ δηλαδή προγνωστικοί παράγοντες του ήπια μειωμένου έναντι του

διατηρημένου ΚΕΑΚ. Αυτά τα ευρήματα μπορεί να έχουν σημαντικές επιπτώσεις για τη διαστρωμάτωση του αρρυθμολογικού κινδύνου των ασθενών μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου με ήπια μειωμένη ή διατηρημένη συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας.

2. Abstract-Περίληψη στα Αγγλικά

Background: Electrocardiographic noninvasive risk factors (NIRFs) have an important role in the arrhythmic risk stratification of post-myocardial infarction (post-MI) patients with preserved or mildly reduced left ventricular ejection fraction (LVEF). However, their specific relation to left ventricular systolic function remains unclear. We aimed to evaluate the association between NIRFs and LVEF in the patients included in the PRESERVE-EF trial.

Methods: We studied 575 post-MI ischemia-free patients with LVEF \geq 40% (mean age: 57.0 \pm 10.4 years, 86.2% men). The following NIRFs were evaluated: premature ventricular complexes, non-sustained ventricular tachycardia (NSVT), late potentials (LPs), prolonged QTc, increased T-wave alternans, reduced heart rate variability, abnormal deceleration capacity with abnormal turbulence.

Results: There was a statistically significant relationship between LPs (chi-squared=4.975; p<0.05), nsVT (chi-squared=5.749, p<0.05), PVCs (r=-0.136; p<0.01) and the LVEF. The multivariate linear regression analysis showed that LPs (p=0.001) and NSVT (p<0.001) were significant predictors of the LVEF. The results of the multivariate logistic regression analysis indicated that LPs (OR: 1.76; 95% CI: 1.02-3.05; p= 0.004) and NSVT (OR: 2.44; 95% CI: 1.18-5.04; p=0.001) were independent predictors of the binary LVEF; namely predictors of the mildly reduced LVEF: 40-49% vs the preserved LVEF: \geq 50% .

Conclusion: LPs and NSVT are independently related to reduced LVEF while they are independent predictors of the binary LVEF, mildly reduced LVEF vs the preserved LVEF. These findings may have important implications for the arrhythmic risk stratification of post-MI patients with mildly reduced or preserved LVEF.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary artery disease. *Circulation* 1971; 44:130–42.
2. Kotler MN, Tabatznik B, Mower MM, Tominaga S. Prognostic significance of ventricular ectopic beats with respect to sudden death in the late post-infarction period. *Circulation* 1973; 47:959-966.
3. Schulze RA, Strauss HW, Pitt B. Sudden death in the year following myocardial infarction: relation to ventricular premature contractions in the late hospital phase and left ventricular ejection fraction. *Am J Med* 1977; 62:192-9.
4. The Multicenter Post Infarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309:331–6.
5. Gomes JAC, Hariman RI, Kang PS, El-Sherif N, Chowdhry I, Lyons J. Programmed electrical stimulation in patients with high-grade ventricular ectopy: electrophysiologic findings and prognosis for survival. *Circulation* 1984; 70:43–51
6. Wilbur DJ, Olshansky B, Moran JF, Scanlon PJ. Electrophysiological testing and non-sustained ventricular tachycardia: use and limitations in patients with coronary artery disease and impaired left ventricular function. *Circulation* 1990; 82:350–8.
7. Berbari EJ. A non-invasive technique for recording the depolarization of the heart's electrical conduction system. Master's Thesis. University of Miami, Coral Gables, Florida, 1973.
8. Copie X, Hnatkova K, Staunton A, Fei L, Camm AJ, Malik M. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year followup study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:270–6.
9. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JN, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994; 330:235–37.

10. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med* 2010; 362:2155–65
11. Vaduganathan M, Patel RB, Michel A, Shah SJ, Senni M, Gheorghide M, et al. Mode of Death in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:556-569.
12. Pannone L, Falasconi G, Cianfanelli L, Baldetti L, Moroni F, Spoladore R, et al. Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Disease and Preserved Systolic Function: Current Options for Risk Stratification. *J Clin Med* 2021; 10:1823.
13. Gorgels AP, Gijssbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest--the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur Heart J* 2003; 24:1204-9.
14. Mäkikallio TH, Barthel P, Schneider R, Bauer A, Tapanainen JM, Tulppo MP, et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur Heart J* 2005; 26:762-9.
15. 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.
16. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, Antoniou CK, Dilaveris P, Sideris S, Kanoupakis E, Simantirakis E, Korantzopoulos P, Goudevenos I, Flevari P, Iliodromitis E, Sideris A, Vassilikos V, Fragakis N, Trachanas K, Vernardos M, Konstantinou I, Tsimos K, Xenogiannis I, Vlachos K, Saplaouras A, Triantafyllou K, Kallikazaros I, Tousoulis D. Arrhythmic risk stratification in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: the PRESERVE EF study. *Eur Heart J* 2019; 40:2940-2949.
17. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, Dilaveris P, Sideris S, Simantirakis E, Efremidis M, Dages N, Korantzopoulos P, Fragkakis N, Letsas K, Flevari P, Vasilikos V, Sideris A, Iliodromitis E, Goudevenos I, Lekakis I, Vardas P, Kallikazaros I, Stefanadis C. Post myocardial infarction risk stratification for sudden cardiac death in patients with preserved ejection fraction: PRESERVE-EF study design. *Hellenic J Cardiol* 2014; 55:361-8.

18. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J* 2013; 34:719–728.
19. Dirk J. Duncker and John M. Canty ,Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia Syndromes Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eleventh Edition Two-Volume Set 2019 by Elsevier Inc. pages 1079-80.
20. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DA, Blaha MJ, Cushman M. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133:447–454.
21. Cupples LA, Gagnon DR, Kannel WB. Long- and short-term risk of sudden coronary death. *Circulation* 1992; 85:111-8.
22. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 2013; 368:2004–2013.
23. Bourantas CV, Garcia-Garcia HM, Naka KK, Sakellarios MA, Athanasiou L, Fotiadis DI, et al. Hybrid Intravascular Imaging Current Applications and Prospective Potential in the Study of Coronary Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1369–1378.
24. Giugliano RP, Cannon CP, Braunwald E. Non–ST Elevation Acute Coronary Syndromes Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eleventh Edition Two-Volume Set 2019 by Elsevier Inc. page 1181-82.
25. Liang JJ, Prasad A, Cha Y-M. Temporal evolution and implications of ventricular arrhythmias associated with acute myocardial infarction. *Cardiol Rev* 2013; 21:289–294.
26. Gorenek B, Lundqvist CB, Terradellas JB, Camm AJ, Hindricks G, Huber K, et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI Task Force. *EuroIntervention* 2015; 10:1095–1108.
27. Haqqani HM, Callans DJ. Ventricular tachycardia in coronary artery disease. *Card Electrophysiol Clin* 2014; 6:525–534.

28. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42:3599-3726.
29. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res* 2015; 116:674–99.
30. Briceno N, Schuster A, Lumley M, Perera D. Ischaemic cardiomyopathy: pathophysiology, assessment and the role of revascularisation. *Heart* 2016; 102:397–406.
31. Gaasch WH, Delorey DE, St John Sutton MG, Zile MR. Patterns of structural and functional remodeling of the left ventricle in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2008; 102:459–62.
32. Draper TS Jr, Silver JS, Gaasch WH. Adverse structural remodeling of the left ventricle and ventricular arrhythmias in patients with depressed ejection fraction. *J Card Fail* 2015; 21:97–102.
33. Muhlestein JB. Adverse left ventricular remodelling after acute myocardial infarction: is there a simple treatment that really works? *Eur Heart J* 2014; 35:144–6.
34. Heusch G, Schulz R. The biology of myocardial hibernation. *Trends Cardiovasc Med* 2000; 10:108–14.
35. Vanoverschelde JL, Melin JA. The pathophysiology of myocardial hibernation: current controversies and future directions. *Prog Cardiovasc Dis* 2001; 43:387–98.
36. Gustafsson AB, Gottlieb RA. Autophagy in ischemic heart disease. *Circ Res* 2009; 104:150–8.
37. Page BJ, Banas MD, Suzuki G, Weil BR, Young RF, Fallavollita JA, et al. Revascularization of chronic hibernating myocardium stimulates myocyte proliferation and partially reverses chronic adaptations to ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:684–97.

38. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017; 19:1624-1634
39. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, et al. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail* 2017; 10:e003875.
40. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, et al. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016; 4:464-72.
41. Shah BN. Geometry or function for the prediction of prognosis following revascularization in ischaemic cardiomyopathy: beyond the ejection fraction. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12:807-808.
42. Bart BA, Shaw LK, McCants CB Jr, Fortin DF, Lee KL, Califf RM, et al. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1002–8.
43. Lee KS, Marwick TH, Cook SA, Go RT, Fix JS, James KB, et al.. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 1994; 90:2687–94.
44. Kumar R, Baker KM, Pan J. Activation of the renin-angiotensin system in heart failure. In: Mann DL, ed. *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2011:134.
45. Briceno N, Schuster A, Lumley M, Perera D. Ischaemic cardiomyopathy: pathophysiology, assessment and the role of revascularisation. *Heart* 2016; 102:397-406.
46. Fiechter M, Fuchs TA, Stehli J, Jacobs S, Falk V, Kaufmann PA. Reversible true myocardial hibernation. *Eur Heart J* 2013; 34:648.

47. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364:1607–16.
48. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure with reduced ejection fraction: the Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail* 2016; 9:e002744.
49. Yalta K. Reverse remodelling in systolic heart failure: a puzzle yet to be solved? *Int J Cardiol* 2015; 187:46–7.
50. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021; 23:352-80.
51. Hai OY, Mentz RJ, Zannad F, Gasparini M, De Ferrari GM, Daubert JC, et al. Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with less severe left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2015; 17:135-43.
52. Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ, Kahwash R, Lilly S, Litwin S, et al. One year safety and clinical outcomes of a transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure (REDUCE LAP-HF I) Trial: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2018;3:968-977.
53. Narang R, Cleland JG, Erhardt L, Ball SG, Coats AJ, Cowley AJ, et al. Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification. *Eur Heart J* 1996; 17:1390-403.

54. Naka KK, Bazoukis G, Bechlioulis A, Korantzopoulos P, Michalis LK, Ntzani EE. Association between atrial fibrillation and patient-important outcomes in heart failure patients with implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review and meta-analysis *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*.2019; 5:96-104.
55. Bazoukis G, Tse G, Korantzopoulos P, Liu T, Letsas KP , Stavrakis S, Naka KK. Impact of Implantable Cardioverter - Defibrillator Interventions on All-Cause Mortality in Heart Failure Patients: A Meta-Analysis. *Cardiol Rev* 2019; 27:160-166.
56. 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; 335:1933–40.
57. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *The New England journal of medicine* 2002; 346:877-83.
58. Buxton AE, Lee KL, John D, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A Randomized Study of the Prevention of Sudden Death in Patients with Coronary Artery Disease for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:1882-1890.
59. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NMA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004; 350:2151–8.
60. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 352:225–37.
61. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, et al. J. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016; 375:1221–1230.
62. Alba AC, Walter SD, Guyatt GH, Levy WC, Fang J, Ross HJ, et al. Predicting survival in patients with heart failure with an implantable cardioverter defibrillator: the heart failure meta- score. *J Card Fail* 2018; 24:735–45.

63. Betts TR, Sadarmin PP, Tomlinson DR, Rajappan K, Wong KC, de Bono JP, et al. Absolute risk reduction in total mortality with implantable cardioverter defibrillators: analysis of primary and secondary prevention trial data to aid risk/benefit analysis. *Europace* 2013; 15:813–9.
64. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Dilaveris P, Archontakis S, Arsenos P, Vouliotis A, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy activation for high risk patients with relatively well preserved left ventricular ejection fraction. Does it really work? *Int J Cardiol* 2013; 167: 1360- 1365.
65. 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; 176:1449-51.
66. Katritsis DG, Zografos T, Hindricks G. Electrophysiology testing for risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy: a call for action. *Europace* 2018; 20:f148–52.
67. Gatzoulis KA, Sideris A, Kanoupakis E, Sideris S, Nikolaou N, Antoniou CK, et al. Arrhythmic risk stratification in heart failure: time for the next step? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2017; 22:e12430.
68. Zhang Y, Guallar E, Blasco-Colmenares E, Butcher B, Norgard S, Nauffal V, et al. Changes in follow-up left ventricular ejection fraction associated with outcomes in primary prevention implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy device recipients. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:524–31.
69. Kini V, Soufi MK, Deo R, Epstein AE, Bala R, Riley M, et al. Appropriateness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators at the time of generator replacement: are indications still met? *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2388–94.
70. Herre JM, Sauve MJ, Malone P, Griffin JC, Helmy I, Langberg JJ, et al. Long-term results of amiodarone therapy in patients with recurrent sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:442–4.

71. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near- fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337:1576–83.
72. 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.
73. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102:748–54.
74. World Health Organization. Sudden Cardiac Death. World Health Organization Technical Report Series, Report 726. 1985.
75. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:e247-346.
76. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European heart journal* 2015; 36:2793-2867.
77. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace*:

European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology 2013; 15:1389-406.

78. Risgaard B, Lyng TH, Wissenberg M, Jabbari R, Glinge C, Gislason GH, et al. Risk factors and causes of sudden noncardiac death: A nationwide cohort study in Denmark. *Heart Rhythm* 2015; 12:968-74.

79. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. Wong et al. *Heart Lung Circ* 2019; 28:6-14.

80. Mendis S, Puska P, Norrving B, et al. *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. Geneva: World Health Organization, 2011.

81. Goldberger JJ, Buxton AE, Cain M, Costantini O, Exner DV, Knight BP, et al.. Risk stratification for arrhythmic sudden cardiac death: identifying the roadblocks. *Circulation* 2011; 123:2423–2430.

82. Physiology of Ion Channels 1. Rubart M, Zipes DP. Genesis of cardiac arrhythmias: electrophysiologic considerations. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, et al, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:629-635

83. Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res* 2014; 114:1004-21.

84. Janse MJ, Wit AL. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. *Physiological reviews* 1989; 69:1049-169.

85. Lilly, L: "Pathophysiology of Heart Disease", Chapter 11: "Mechanisms of Cardiac Arrhythmias", Lippencott, Williams and Wilkins, 2007.

86. Weiss JN, Garfinkel A, Karagueuzian HS, Chen PS, Qu Z. Early Afterdepolarizations and Cardiac Arrhythmias. *Heart Rhythm* 2010; 7:1891–1899.

87. Antzelevitch C, Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Cardiac Electrophysiology Clinics* 2011;3:23-45.

88. Wit AL, Wellens HJ, Josephson ME. *Electrophysiological Foundations of Cardiac Arrhythmias*. 1st ed. Minneapolis: Cardiotext Publishing; 2017:512-520
89. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) *Eur Heart J* 2020; 41:655-720.
90. Haqqani HM, Callans DJ. Ventricular tachycardia in coronary artery disease. *Card Electrophysiol Clin*. 2014; 6:525–534.
91. Bayés 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.
92. Wood MA, Stambler BS, Damiano RJ, Greenway P, Ellenbogen KA, et al. Lessons learned from data logging in a multicenter clinical trial using a late-generation implantable cardioverter-defibrillator. The Guardian ATP 4210 Multicenter Investigators Group. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1692.
93. Hsieh CHC, Chia EM, Huang K, Lu J, Barry M, Pouliopoulos J, et al. Evolution of ventricular tachycardia and its electrophysiological substrate early after myocardial infarction: an ovine model. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6:1010–1017.
94. Proietti R, Roux JF, Verma A, Alturki A, Bernier ML, Essebag V. A historical perspective on the role of functional lines of block in the re-entrant circuit of ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016; 39:490–496.
95. Gatzoulis KA, Archontakis S, Dilaveris P, Tsiachris D, Arsenos P, Sideris S, Stefanadis C. Ventricular arrhythmias: from the electrophysiology laboratory to clinical practice. Part II: potentially malignant and benign ventricular arrhythmias. *Hellenic J Cardiol* 2012; 53: 217-233.
96. Shenthar J, Deora S, Rai M, Manjunathet CN. Prolonged Tpeak-end and Tpeak-end/QT ratio as predictors of malignant ventricular arrhythmias in the acute phase of ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective case-control study. *Heart Rhythm* 2015; 12: 484–489.

97. The ESC textbook of Cardiovascular Medicine (3 edn) A. John Camm, Thomas F. Lüscher, Gerald Maurer, Oxford University European Society of Cardiology 2018.
98. Zheng Z-J, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104:2158–63.
99. Arsenos P, Gatzoulis K, Dilaveris P. Arrhythmic Sudden Cardiac Death: Substrate, Mechanisms and Current Risk Stratification Strategies for the Post-Myocardial Infarction. *Hellenic J Cardiol* 2013; 54: 301-315.
100. Gatzoulis K. Late Potentials in Heart Diseases. Toutouzas P, Stefanadis C, Boudoulas C. Parisianos editions, Athens 2001. p.1063-1073.
101. Kolettis TM. Coronary artery disease and ventricular tachyarrhythmia: pathophysiology and treatment. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13:210–7.
102. Gatzoulis KA, Carlson MD, Biblo LA, Rizos I, Gialafos J, Toutouzas P, et al. Time domain analysis of the signal averaged electrocardiogram in patients with a conduction defect or a bundle branch block. *Eur Heart J* 1995; 16:1912–9.
103. Breithardt G, Cain ME, el-Sherif N, Flowers NC, Hombach V, Janse M, et al. Standards for analysis of ventricular late potentials using high-resolution or signal-averaged electrocardiography: a statement by a task force committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:999-1006.
104. Jaïs P, Maury P, Khairy P. Elimination of local abnormal ventricular activities: a new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. *Circulation*. 2012; 125:2184-96.
105. Kudaiberdieva G, Gorenek B, Goktekin O, Cavusoglu Y, Birdane A, Unalir A, et al. Combination of QT variability and signal-averaged electrocardiography in association with ventricular tachycardia in postinfarction patients. *Electrocardiol* 2003; 36:17-24.
106. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for

identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1179-99.

107. Kuchar DL, Thorburn CW, Sammel NL. Late potentials detected after myocardial infarction: natural history and prognostic significance. *Circulation* 1986; 74:1280-1289.

108. El-Sherif N, Ursell SN, Bekheit S, Fontaine J, Turitto G, Henkin R, et al. Prognostic significance of the signal-averaged ECG depends on the time of recording in the postinfarction period. *Am Heart J* 1989; 118: 256-264.

109. Turitto G, Caref EB, Macina G, Fontaine JM, Ursell SN, El-Sherif N. Time course of ventricular arrhythmias and the signal averaged electrocardiogram in the post-infarction period: a prospective study of correlation. *Br Heart J* 1988; 60:17–22.

110. Arsenos P, Gatzoulis K, Dilaveris P, Manis G, Tsiachris D, Archontakis S, et al. Arrhythmic sudden cardiac death: substrate, mechanisms and current risk stratification strategies for the post-myocardial infarction patient. *Hellenic J Cardiol* 2013; 54:301–15.

111. Gomes JA, Cain ME, Buxton AE, Josephson ME, Lee KL, Hafley GE. Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001; 104:436-41.

112. Piers SR, Wijnmaalen AP, Borleffs CJ, van Huls van Taxis CFB, Thijssen J, van Rees JB, et al. Early reperfusion therapy affects inducibility, cycle length, and occurrence of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4:195–201.

113. Hammill SC, Tchou PJ, Kienzle MG, Haisty WK, Ozawa Y, Underwood DA. Establishment of signal-averaged electrocardiographic criteria with Frank XYZ leads and spectral filter used alone and in combination with ejection fraction to predict inducible ventricular tachycardia in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 70:316-20.

114. McClements BM, Adgey AA. Value of signal-averaged electrocardiography, radionuclide ventriculography, Holter monitoring and clinical variables for prediction of arrhythmic events in survivors of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1419-27.
115. Savard P, Rouleau JL, Ferguson J, Poitras N, Morel P, Davies RF, et al. Risk stratification after myocardial infarction using signal-averaged electrocardiographic criteria adjusted for sex, age, and myocardial infarction location. *Circulation* 1997;96:202-13.
116. Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen MJ, Moerch Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, et al. Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) Study Group. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. *Circulation* 2010; 122:1258-64.
117. Exner DV, 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; 50:2275–84.
118. Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, Tanno K, Shimizu H, Watanabe J, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2268-74.
119. Bailey JJ, Berson AS, Handelsman H, Hodges M. Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1902-11.
122. Yodogawa K, Shimizu W. Noninvasive risk stratification of lethal ventricular arrhythmias and sudden cardiac death after myocardial infarction. *J Arrhythm* 2014; 30:230–4.

120. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:687–97.
121. Kanovsky MS, Falcone RA, Dresden CA, Josephson ME, Simson MB. Identification of patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction: signal-averaged electrocardiogram, Holter monitoring, and cardiac catheterization. *Circulation* 1984; 70:264–70.
123. Buxton AE, Simson MB, Falcone RA, Marchlinski FE, Doherty JU, Josephson ME. Results of signal-averaged electrocardiography and electrophysiologic study in patients with nonsustained ventricular tachycardia after healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60:80–5.
124. Schmitt C, Barthel P, Ndrepepa G, Schreieck J, Plewan A, Schömig A, et al. Value of programmed ventricular stimulation for prophylactic internal cardioverter-defibrillator implantation in postinfarction patients preselected by noninvasive risk stratifiers. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1901–7.
125. Freedman RA, Alderman EL, Sheffield LT, Saporito M, Fisher LD. Bundle branch block in patients with chronic coronary artery disease: angiographic correlates and prognostic significance. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:73-80.
126. Zimetbaum PJ, Buxton AE, Batsford W, Fisher JD, Hafley GE, Lee KL, et al. Electrocardiographic predictors of arrhythmic death and total mortality in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation* 2004; 110:766-9.
127. Buxton AE, Sweeney MO, Wathen MS, Josephson ME, Otterness MF, Hogan-Miller E, et al. QRS duration does not predict occurrence of ventricular tachyarrhythmias in patients with implanted cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:310–16.
128. Huikuri HV, Raatikainen MJ, Moerch-Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J, et al. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009; 30:689-98.

129. Yerra L, Anavekar N, Skali H, Zelenkofske S, Velazquez E, McMurray J, et al. Association of QRS duration and outcomes after myocardial infarction: the VALIANT trial. *Heart Rhythm* 2006; 3:313-6.
130. Jain R, Singh R, Yamini S, Das MK. Fragmented ECG as a risk marker in cardiovascular diseases. *Curr Cardiol Rev* 2014; 10:277–286.
131. Arsenos P, Trikas A, Gatzoulis K, Stefanadis C. Risk stratification for sudden cardiac death in heart failure. *Heart Failure* 2006; 2: 99-119.
132. Kolettis, T. M. Ventricular arrhythmias during acute ischemia/infarction: Mechanisms and management. In A. S. Kibos, B. P. Knight, V. Essebag, S. B. Fishberger, M. Slevin, & I. C. Tintoiu (Eds.), *Cardiac arrhythmias: From basic mechanism to state-of-the-art management*. London: Springer-Verlag. 2014. pp. 237–251.
133. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, Pires LA, Fisher JD, Gold MR, et al. Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1150–7.
134. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, Potvin L, Warnica W, Davies RF, et al. Myocardial infarction patients in the 1990s--their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1119-27.
135. Chatterjee, N.A.; Moorthy, M.V.; Pester, J.; Schaecter, A.; Panicker, G.K.; Narula, D.; Lee, D.C.; Goldberger, J.J.; Kadish, A.; Cook, N.R.; et al. Sudden Death in Patients with Coronary Heart Disease Without Severe Systolic Dysfunction. *JAMA Cardiol*. 2018, 3, 591–600.
136. Haanschoten DM, Elvan A, Ramdat Misier AR, Delnoy P, Smit JJJ, Adiyaman A, et al. Long-Term Outcome of the Randomized DAPA Trial. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol* 2020; 13:e008484.
137. Dagres N, Hindricks G. Risk stratification after myocardial infarction: is left ventricular ejection fraction enough to prevent sudden cardiac death? *Eur Heart J*. 2013; 34:1964–1971.

138. Bauer A, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Müller A, Joeinig A, et al. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur Heart J* 2009; 30:576–83.
139. Exner DV, 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; 50:2275– 84.
140. 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 Eng J Med* 2005; 352:2581–2588.
141. Wellens HJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, Buxton AE, Goldberger JJ, Hohnloser SH, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur Heart J* 2014; 35:1642-51.
142. Ross AM, Coyne KS, Moreyra E, Reiner JS, Greenhouse SW, Walker PL, et al. Extended mortality benefit of early postinfarction reperfusion. GUSTO-I Angiographic Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries Trial. *Circulation* 1998; 97:1549-56.
143. La Rovere MT , Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators *Lancet* 1998; 351:478-84.
144. Kostis JB, McCrone K, Moreyra AE, Gotzoyannis S, Aglitz NM, Natarajan N, et al. Premature ventricular complexes in the absence of identifiable heart disease. *Circulation* 1981; 63:1351-6.
145. Marcus GM. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes. *Circulation* 2020; 141:1404-1418.
146. Gerstenfeld EP, Marco TD. Premature Ventricular Contractions. *Circulation* 2019; 140:624–626.

147. Tran CT, Calkins H. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: an emerging entity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016; 14:1227-1234.
148. Massing MW, Simpson RJ Jr, Rautaharju PM, Schreiner PJ, Crow R, Heiss G, et al. Usefulness of ventricular premature complexes to predict coronary heart disease events and mortality (from the Atherosclerosis Risk In Communities cohort-ARIC). *Am J Cardiol* 2006; 98:1609-12.
149. Lee V, Hemingway H, Harb R, Crake T, Lambiase P. The prognostic significance of premature ventricular complexes in adults without clinically apparent heart disease: a meta-analysis and systematic review. *Heart* 2012; 98:1290-8.
150. Ataklte F, Erqou S, Laukkanen J, Kaptoge S. Meta-analysis of ventricular premature complexes and their relation to cardiac mortality in general populations. *Am J Cardiol* 2013; 112:1263-70.
151. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson Jr A, et al. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:912– 48.
152. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, Rovelli F, Santoro E, Staszewsky L, et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* 1993; 87:312–322.
153. Hartikainen JE, Malik M, Staunton A, Poloniecki J, Camm AJ. Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:296–304.
154. Arsenos P, Gatzoulis K, Dilaveris P, Manis G, Tsiachris D, Archontakis S, et al. Arrhythmic sudden cardiac death: substrate, mechanisms and current risk stratification strategies for the post-myocardial infarction patient. *Hellenic J Cardiol* 2013; 54:301–15.

155. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, et al. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349:667–74.
156. Smilde TD, van Veldhuisen DJ, van den Berg MP. Prognostic value of heart rate variability and ventricular arrhythmias during 13-year follow-up in patients with mild to moderate heart failure. *Clin Res Cardiol* 2009; 98:233-239.
157. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, Pascual-Figal D, Grigorian-Shamagian L, Pavon R, et al. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2009; 30:1088-96.
158. Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, Borggrefe M, Della-Bella P, Dickfeld T, et al. EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm* 2014; 11:e166–e196.
159. Natale A, Raviele A, Al-Ahmad A, Alfieri O, Aliot E, Almendral J, et al. Venice chart international consensus document on ventricular tachycardia/ventricular fibrillation ablation: special article. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21:339–379.
160. Hynes BJ, Luck JC, Wolbrette DL, Boehmer J, Naccarelli GV. Arrhythmias in Patients with Heart Failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2002; 4:467-485.
161. Dean JW, Lab MJ. Arrhythmia in heart failure: role of mechanically induced changes in electrophysiology. *Lancet* 1989; 1:1309-12.
162. Koilpillai C, Quiñones MA, Greenberg B, Limacher MC, Shindler D, Pratt CM, et al. Relation of ventricular size and function to heart failure status and ventricular dysrhythmia in patients with severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77:606-11.
163. Gottlieb SS, Baruch L, Kukin ML, Bernstein JL, Fisher ML, Packer M. Prognostic importance of the serum magnesium concentration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:827-31.

164. Hofsten D, Wachtell K, Lund B, Mølgaard H, Egstrup K. DANAMI-2 Investigators. Prevalence and prognostic implications of non-sustained ventricular tachycardia after revascularization with either fibrinolysis or primary angioplasty. *Eur. Heart J* 2007; 28:407–14.
165. Denes P, Gillis AM, Pawitan Y, Kammerling JM, Wilhelmsen L, Salerno DM. Prevalence, characteristics and significance of ventricular premature complexes and ventricular tachycardia detected by 24-hour continuous electrocardiographic recording in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. CAST Investigators. *Am. J. Cardiol* 1991; 68:887–96.
166. Cheema AN, Sheu K, Parker M, Kadish AH, Goldberger JJ. Nonsustained ventricular tachycardia in the setting of acute myocardial infarction: Tachycardia characteristics and their prognostic implications. *Circulation* 1998; 98:2030–2036.
167. Bui AH, Cannon CP, Steg PG, Storey RF, Husted S, Guo J, et al. Relationship between early and late nonsustained ventricular tachycardia and cardiovascular death in patients with acute coronary syndrome in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016; 9:e002951.
168. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Zabel M, Schopperl M, Mauss O. Prevalence, characteristics and prognostic value during long-term follow-up of 164 nonsustained ventricular tachycardia after myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1895-902.
169. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S, Kucin ML, Eichhorn EJ, Francis G, et al. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. *Circulation* 2000; 101:40-6.
170. Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, Raatikainen P, Mäkikallio TH, Airaksinen KEJ, et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:652-8.

171. Scirica BM, Braunwald E, Belardinelli L, Hedgepeth CM, Spinar J, Wang W, et al. Relationship between nonsustained ventricular tachycardia after non-ST-elevation acute coronary syndrome and sudden cardiac death: observations from the metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation* 2010; 122:455-62.
172. Hashimoto K, Amino M, Yoshioka K, Kasamaki Y, Kinoshita T, Ikeda T. Combined evaluation of ambulatory-based late potentials and nonsustained ventricular tachycardia to predict arrhythmic events in patients with previous myocardial infarction: A Japanese noninvasive electrocardiographic risk stratification of sudden cardiac death (JANIES) substudy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2021; 26:e12803.
173. Thomsen PEB, Jons, Raatikainen CMJP, Joergensen RM, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J, et.al. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. *Circulation* 2010; 122:1258-64.
174. Zareba W, Moss AJ, le Cessie S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 74:550–553.
175. Haigney MC, Zareba W, Gentlesk PJ, Goldstein RE, Illovsky M, McNitt S, et al. QT interval variability and spontaneous ventricular tachycardia or fibrillation in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1481-1487.
176. Coudercj JP. Measurement and regulation of cardiac ventricular repolarization: from the QT interval to repolarization morphology. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2009; 367:1283–1299.
177. Lepschkin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation* 1992; 6:378-388.

178. Monitillo F, Leone M, Rizzo C, Passantino A, Iacoviello M. Ventricular repolarization measures for arrhythmic risk stratification. *World J Cardiol* 2016; 8: 57–73.
179. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation* 1991; 83:1888-1894.
180. Straus SMJM, Kors JA, De Bruin ML, van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J, et al. Prolonged QTc Interval and Risk of Sudden Cardiac Death in a Population of Older Adults. *J. Am. Coll of Cardiol* 2006; 47:362-367.
181. Nielsen JB, Graff C, Rasmussen PV, Pietersen A, Lind B, Olesen MS, et al. Risk prediction of cardiovascular death based on the QTc interval: evaluating age and gender differences in a large primary care population. *Eur Heart J* 2014; 35:1335-1344.
182. Zhang Y, Post WS, Blasco-Colmenares E, Dalal D, Tomaselli GF, Guallar E, et al. Electrocardiographic QT abnormality: a meta-analysis. *Epidemiology* 2011; 22:660-70.
183. Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978; 57:1074–77.
184. Peters RW, Byington RP, Barker AH, Yusuf S. Prognostic value of prolonged ventricular repolarization following myocardial infarction: the BHAT experience. *J. Clin. Epidemiol* 1990; 43:167–72.
185. Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, Thomas CD, Richartz BM, Radovancevic B. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107:1764-1769.
186. Brendorp B, Elming H, Jun L, Køber L, Malik M, Jensen GB, et al., Diamond Study Group. QTc interval as a guide to select those patients with congestive heart failure and reduced left ventricular systolic function who will benefit from antiarrhythmic treatment with dofetilide. *Circulation* 2001; 103:1422–7.

187. Bogun F, Chan KK, Harvey M, Goyal R, Castellani M, Niebauer M, et al. QT dispersion in nonsustained ventricular tachycardia and coronary artery disease. *The Am J Cardiol* 1996; 77:256-9.
188. Arsenos P, Gatzoulis KA, Dilaveris P, Gialernios T, Sideris S, Lazaros G, et al. The rate-corrected QT interval calculated from 24-hour Holter recordings may serve as a significant arrhythmia risk stratifier in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2011; 147:321-3.
189. Verrier RL, Klingenhoben T, Malik M, El-Sherif N, Exner DV, Hohnloser SH, et al. Microvolt T-wave alternans physiological basis, methods of measurement, and clinical utility--consensus guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1309-24.
190. Verrier RL, Kumar K, Nearing BD. Basis for sudden cardiac death prediction by T-wave alternans from an integrative physiology perspective. *Heart Rhythm* 2009; 6:416-422.
191. Narayan SM. T-wave alternans and the susceptibility to ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:269.
192. Walker ML, Rosenbaum DS. Cellular alternans as mechanism of cardiac arrhythmogenesis. *Heart Rhythm* 2005; 2:1383-6.
193. Lewek J, Ptaszynski P, Klingenhoben T, Cygankiewicz I. The clinical value of T-wave alternans derived from Holter monitoring. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2017;19:529-534.
194. Verrier RL, Nearing BD, La Rovere MT, Pinna GD, Mittleman MA, Bigger Jr JT, et al. Ambulatory electrocardiogram-based tracking of T wave alternans in postmyocardial infarction patients to assess risk of cardiac arrest or arrhythmic death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:705-711.
195. Narayan SM. Is T-wave alternans as good or better than programmed ventricular stimulation? *Heart Rhythm* 2007; 4:913-915.

196. Ikeda T, Yusu S, Nakamura K, Yoshino H. Risk stratification for sudden cardiac death. *Circ J* 2007; 71 Suppl A: A106-14.
197. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, Gomes JA. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:75-82.
198. Ikeda T, Sakata T, Takami M, Kondo N, Tezuka N, Nakae T, et al. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. A prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:722-30.
199. Ikeda T, Saito H, Tanno K, Shimizu H, Watanabe J, Ohnishi Y, et al. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89:79-82.
200. Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, Booth T, Schloss EJ, Waller T, et al. Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1820-7.
201. Chow T, Kereiakes DJ, Onufer J, Woelfel A, GURSOY S, Peterson BJ, et al. Does microvolt T-wave alternans testing predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators? The MASTER (Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1607-15.
202. Yu H, Pi-Hua F, Yuan W, Xiao-Feng L, Jun L, Zhi L, et al. Prediction of sudden cardiac death in patients after acute myocardial infarction using T-wave alternans: a prospective study. *J Electrocardiol* 2012; 45:60-5.
203. Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, Lerman BB, Baker 2nd JH, Sethuraman H, et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:471-9.
204. Rubart M, Zipes DP. Genesis of cardiac arrhythmias: electrophysiologic considerations. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, et al, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:748-815.

205. Porges SW. The polyvagal theory: new insights into adaptive reactions of the autonomic nervous system. *Cleve Clin J Med* 2009; 76 (Suppl 2):S86-S90.
206. Kannel WB, Gagnon DR, Cupples LA. Epidemiology of sudden coronary death: population at risk. *Can J Cardiol* 1990; 6:439-444.
207. Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med* 1999; 159:585-592.
208. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and leftventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2008; 372:817-21.
209. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993; 70: 49-55.
210. Zuanetti G, Mantini L, Hernández-Bernal F, Barlera S, di Gregorio D, Latini R, et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 results. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl F: F19-26.
211. Arsenos P, Gatzoulis K, Gialernios T, et al. Turbulence onset of heart rate predicts total mortality in heart failure patients (APRET). *Europace* (2011) 13 (suppl 1): i47-i82. doi: 10.1093/europace/euq492.
212. Kjekshus J. Heart rate reduction--a mechanism of benefit? *European heart journal* 1987; 8 Suppl L:115-22.
213. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, Malik M, Huikuri HV, Peng GK, et al. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015; 17:1341-53.
214. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996; 17: 354-381.

215. Schwartz PJ, Billmann GE, Stone HL. Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction. An experimental preparation for sudden cardiac death. *Circulation* 1984; 69:790-800.
216. Kolman BS, Verrier RL, Lown B. The effect of vagus nerve stimulation upon vulnerability of the canine ventricle: role of sympathetic-parasympathetic interactions. *Circulation* 1975; 52:578-585.
217. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256-262.
218. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:164-171.
219. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213:220-222.
220. Reed MJ, Robertson CE, Addison PS. Heart rate variability measurements and the prediction of ventricular arrhythmias. *QJM* 2005; 98:87-95.
221. Whang W, Bigger JT Jr. Comparison of the prognostic value of RR-interval variability after acute myocardial infarction in patients with versus those without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2003; 92:247-51.
222. Janszky I, Ericson M, Mittleman MA, Wamala S, Al-Khalili F, Schenck-Gustafsson K, et al. Heart rate variability in long-term risk assessment in middle-aged women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *J Intern Med* 2004; 255:13-21.
223. Zuanetti G, Neilson JM, Latini R, Santoro E, Maggioni AP, Ewing DJ. Prognostic significance of heart rate variability in postmyocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico. *Circulation* 1996; 94:432-436.

224. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998; 98:1510-6.
225. Erdogan A, Coch M, Bilgin M, Parahuleva M, Tillmanns H, Waldecker B, et al. Prognostic value of heart rate variability after acute myocardial infarction in the era of immediate reperfusion. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2008; 19:161-8.
226. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:729-36.
227. Stein PK, Domitrovich PP, Kleiger RE, CAST Investigators. Including patients with diabetes mellitus or coronary artery bypass grafting decreases the association between heart rate variability and mortality after myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 147:309-16.
228. Camm AJ, Pratt CM, Schwartz PJ, Al-Khalidi HR, Spyt MJ, Holroyde MJ, et al. Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification. *Circulation* 2004; 109:990–996.
229. Huikuri HV, Exner DV, Kavanagh KM, Aggarwal SG, Mitchell LB, Messier MD, et al. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmic events. *Heart Rhythm* 2010; 7:229–235.
230. Klingenhöben T, Hohnloser SH. Usefulness of risk stratification for future cardiac events in infarct survivors with severely depressed versus near-normal left ventricular function: results from a prospective long-term follow-up study. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8:68–74.
231. Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, Hull SS Jr, Foreman RD, Schwartz PJ. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res* 1991; 68:1471-1481.

232. Arsenos P, Gatzoulis K, Manis G, et al. Reduced deceleration capacity of heart rate risk stratifies patients presenting with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF>35%) for sudden cardiac death. *Europace* (2011) 13 (suppl 3): NP. doi: 10.1093/europace/eur229.
233. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Mañkikallio T, Ulm K, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet* 2006; 367:1674–1681.
234. Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeier H, Cygankiewicz I, et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1353-1365.
235. Bauer A, Schmidt G. Heart rate turbulence. *J Electrocardiol* 2003; 36 Suppl: 89-93.
236. Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, Schmidt G, Bigger Jr JT, Camm AJ, et al., ATRAMI Investigators. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy). *Am J Cardiol* 2002; 89:184 –90.
237. Hohnloser SH, Klingenhöben T, van de Loo A, Hablawetz E, Just H, Schwartz PJ. Reflex versus tonic vagal activity as a prognostic parameter in patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Circulation* 1994; 89:1068-1073.
238. Stein PK. Heart rate turbulence: explorations of an emerging risk factor. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:453-4.
239. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353:1390-1396.
240. Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Schömig A, et al. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 2003; 108:1221-1226.

241. Au-Yeung WT, Reinhall PG, Poole JE, Anderson J, Johnson G, Fletcher RD, et al. SCD-HeFT: Use of R-R interval statistics for long-term risk stratification for arrhythmic sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2015; 12:2058-66.
242. Disertori M, Mase M, Rigoni M, Nollo G, Ravelli F. Heart Rate Turbulence Is a Powerful Predictor of Cardiac Death and Ventricular Arrhythmias in Postmyocardial Infarction and Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2016;9:e004610.
243. Arsenos P, Gatzoulis K, Gialernios T, et al. Mean heart rate from 24-hour Holter recordings predicts total mortality in heart failure patients. *Europace*. 2011; 13 (Suppl 1): i18-i19.
244. Zaman S , Sivagangabalan G, Narayan A, Thiagalingam A, Ross DL, Kover P. Outcomes of early risk stratification and targeted implantable cardioverter-defibrillator implantation after ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2009; 120:194-200.
245. Fogoros RN. *Electrophysiologic Testing*. 3rd Edition. Massachusetts, USA: Blackwell Science; 1999: 75-81
246. Buxton E. Alfred., Programmed Ventricular Stimulation, Not Dead. *Circulation* 2014; 129:831–833.
247. Daubert JP, Zareba W, Hall WJ. Predictive Value of Ventricular Arrhythmia Inducibility for Subsequent Ventricular Tachycardia or Ventricular Fibrillation in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II Patients *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47:98-107.
248. Dorian P, Hohnloser SH, Thorpe KE, Roberts RS, Kuck KH, Gent M, et al. Mechanisms Underlying the Lack of Effect of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy on Mortality in High-Risk Patients with Recent Myocardial Infarction: Insights from the Defibrillation in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT) *Circulation* 2010; 122:2645–2652.
249. Zaman S, Narayan A, Thiagalingam A, Sivagangabalan G, Thomas S, Ross DL, et al. Long-term arrhythmia-free survival in patients with severe left ventricular dysfunction and no inducible ventricular tachycardia post myocardial infarction. *Circulation* 2014; 129:848–54.

250. De Ferrari GM, Rordorf R, Frattini F, Petracci B, De Filippo P, Landolina M. Predictive value of programmed ventricular stimulation in patients with ischaemic cardiomyopathy: implications for the selection of candidates for an implantable defibrillator. *Europace* 2007; 9:1151–7.
251. Zaman S, Taylor AJ, Stiles M, Chow C, Kovoov P. Programmed Ventricular Stimulation to Risk Stratify for Early Cardioverter-Defibrillator Implantation to Prevent Tachyarrhythmias following Acute Myocardial Infarction (PROTECT-ICD): Trial Protocol, Background and Significance. *Heart, Lung Circ* 2016; 25:1055-62.
252. Kuchar DL, Thorburn CW, Sammel NL. Prediction of serious arrhythmic events after myocardial infarction: signal-averaged electrocardiogram, Holter monitoring and radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:531–38.
253. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001; 103:2072–77.
254. Goldberger JJ, Basu A, Boineau R, Buxton AE, Cain ME, Canty JM Jr., Zoloth L. Risk stratification for sudden cardiac death: A plan for the future. *Circulation* 2014; 129:516–526.
255. Kolettis TM, Saksena S. Prophylactic implantable cardioverter defibrillator therapy in high-risk patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1994; 127:1164–70.
256. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, Moss AJ, Wang H, He H, et al. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 51:288–96.
257. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, Moss AJ, Wang H, He H, et al. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:288–96.
258. Kanovsky MS, Falcone RA, Dresden CA, Josephson ME, Simson MB. Identification of patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction: signal-averaged electrocardiogram, Holter monitoring, and cardiac catheterization. *Circulation* 1984; 70:264–70.

259. Schmitt C, Barthel P, Ndrepepa G, Schreieck J, Plewan A, Schömig A, et al. Value of programmed ventricular stimulation for prophylactic internal cardioverter-defibrillator implantation in postinfarction patients preselected by noninvasive risk stratifiers. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1901–7.
260. Iles L, Pflugler H, Lefkovits L, Butler MJ, Kistler PM, Kaye DM, et al. Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:821–828.
261. Natalia A. Trayanova Learning for Prevention of Sudden Cardiac Death *Circulation Research*. 2021; 128:185–187.
262. Okada DR, Miller J, Chrispin J, Prakosa A, Trayanova N, Jones S, et al. Substrate spatial complexity analysis for the prediction of ventricular arrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020; 13:e007975.
263. Plati DK, Tripoliti EE, Bechlioulis A, Rammos A, Dimou I, Lakkas L, et al. Machine Learning Approach for Chronic Heart Failure Diagnosis *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11:1863.
264. Rogers AJ, Selvalingam A, Alhousseini MI, Krummen DE, Corrado C, Abuzaid F, et al. Machine learned cellular phenotypes predict outcome in ischemic cardiomyopathy. *Circ Res* 2021; 128:172–184.
265. Giudicessi JR, Schram M, Bos JM, Galloway CD, Shreibati JB, Johnson PW, et al. Artificial Intelligence-Enabled Assessment of the Heart Rate Corrected QT Interval Using a Mobile Electrocardiogram Device *Circulation* 2021; 143:1274-1286.
266. Attia ZI, Kapa S, Lopez-Jimenez F, McKie PM, Ladewig DJ, Satam G, et al. Screening for cardiac contractile dysfunction using an artificial intelligence-enabled electrocardiogram. *Nat Med* 2019; 25:70-74.
267. Tung R, Josephson ME. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death: An Argument for Restraint. *Card Electrophysiol Clin* 2009; 1:105-16.

268. Betts TR, Sadarmin PP, Tomlinson DR, Rajappan K, Wong KC, de Bono JP, et al. Absolute risk reduction in total mortality with implantable cardioverter defibrillators: analysis of primary and secondary prevention trial data to aid risk/benefit analysis. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology.* 2013; 15:813-9.
269. Deyell MW, Krahn AD, Goldberger JJ. Sudden cardiac death risk stratification. *Circulation research* 2015; 116:1907-18.
270. Gatzoulis KA, Antoniou CK, Dilaveris P, Chrysohoou C, Arsenos P, Trachanas K, et al. Ventricular arrhythmogenic potential assessment in an asymptomatic ischemic cardiomyopathy patient with a normal ejection fraction. *Hellenic J Cardiol* 2017; 58:443-5.
271. Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Moretti M, Driussi M, Aleksova A, et al. Prognostic role of non-sustained ventricular tachycardia in a large cohort of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Italian heart journal : official journal of the Ital Heart J* 2005; 6721-7.
272. De Sousa MR, Morillo CA, Rabelo FT, Nogueira Filho AM, Ribeiro AL. Non-sustained ventricular tachycardia as a predictor of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:1007-14.
273. Gatzoulis KA, Arsenos P, Trachanas K, Dilaveris P, Antoniou C, Tsiachris D, et al. Signal-averaged electrocardiography: Past, present, and future. *J Arrhythmia* 2018; 34:222-9.
274. Gomes JA, Horowitz SF, Millner M, Machac J, Winters SL, Barreca P. Relation of late potentials to ejection fraction and wall motion abnormalities in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:1071-4.
275. Xenogiannis I, Gatzoulis KA, Flevari P, Ikonomidis I, Iliodromitis E, Trachanas K, et al. Temporal changes of noninvasive electrocardiographic risk factors for sudden cardiac death in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: Insights from the PRESERVE-EF study. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2020; 25:e12701.

276. Arsenos P, Gatzoulis KA, Doundoulakis I, Dilaveris P, Antoniou CK, Soulaïdopoulos S, et al. Arrhythmic risk stratification in heart failure mid-range ejection fraction patients with a non-invasive guiding to programmed ventricular stimulation two-step approach. *J Arrhythmia* 2020; 36:890-8.
277. Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, Tanno K, Shimizu H, Watanabe J, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2268–2274.
278. Trachanas K, Sideris S, Arsenos P, Tsiachris D, Antoniou CK, Dilaveris P, et al. Noninvasive risk factors for the prediction of inducibility on programmed ventricular stimulation in post-myocardial infarction patients with an ejection fraction $\geq 40\%$ at risk for sudden cardiac arrest: Insights from the PRESERVE-EF study. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2021; e12908.
279. G. Manis, P. Arsenos, K. A. Gatzoulis, K. Trachanas, M. Economakou, S. Soulaïdopoulos, P. Dilaveris, K. Tsimos, P. Korantzopoulos, Th. M. Kolettis, K. Tsioufis. Artificial intelligence methods for prediction of inducibility on Programmed Ventricular Stimulation in post-myocardial infarction patients with an Ejection Fraction $\geq 40\%$ at risk for Sudden Cardiac Arrest. Ελεύθερη ανακοίνωση στο 42ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, 21-23 Οκτωβρίου 2021, Αθήνα.
280. Hsia J, Jablonski KA, Rice MM, Sabatine MS, Zabalgoitia M, Maggioni A, et al. Sudden cardiac death in patients with stable coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2008; 101:457–461.
281. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225–237.
282. Solomon SD, Wang D, Finn P, Skali H, Zornoff L, McMurray JJ, et al. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: The Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2004; 110:2180–2183.

283. Zile MR, Gaasch WH, Anand IS, Haass M, Little WC, Miller AB, et al. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: Results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) trial. *Circulation* 2010; 121:1393–1405.
284. Vaduganathan M, Claggett BL, Chatterjee NA, Anand IS, Sweitzer NK, Fang JC, et al. Sudden Death in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Competing Risks Analysis From the TOPCAT Trial. *JACC Heart Fail* 2018; 6:653–661.
285. Adabag S, Rector TS, Anand IS, McMurray JJ, Zile M, Komajda M, et al. A prediction model for sudden cardiac death in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2014; 16:1175–1182.
286. van Veldhuisen DJ, vanWoerden G, Gorter TM, van Empel VPM, Manintveld OC, Tieleman RG, et al. Ventricular tachyarrhythmia detection by implantable loop recording in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the VIP-HF study. *Eur J Heart Fail* 2020; 22:1923-1929.
287. Kariki O, Antoniou CK, Mavrogeni S, Gatzoulis KA. Updating the Risk Stratification for Sudden Cardiac Death in Cardiomyopathies: The Evolving Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging. An Approach for the Electrophysiologist. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(8):541.
288. Yalin K, Golcuk E, Buyukbayrak H, Yilmaz R, Arslan M, Dursun M, et al. Infarct Characteristics by CMR Identifies Substrate for Monomorphic VT in Post-MI Patients with Relatively Preserved Systolic Function and ns-VT. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:447-53.
289. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. *N Engl J Med* 2005; 352:225-37.
290. Wu KC, Wongvibulsin S, Tao S, Ashikaga H, Stillabower M, Dickfeld TM, et al. Baseline and dynamic risk predictors of appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Am Heart Assoc* 2020; 9:e017002.

