



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ
Α΄ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΚΑΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΜΟΝΙΜΟΥ
ΑΠΙΝΙΔΙΣΤΗ**

ΣΟΦΙΑ Π. ΠΛΑΚΟΥΤΣΗ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2025



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ
Α΄ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΚΑΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΜΟΝΙΜΟΥ
ΑΠΙΝΙΔΙΣΤΗ**

ΣΟΦΙΑ Π. ΠΛΑΚΟΥΤΣΗ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2025

«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 της κ. Πλακούτση Σοφίας: 1-11-2019

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 908α/17-12-2019

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων: Κοραντζόπουλος Παναγιώτης Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη: Μηλιώνης Χαράλαμπος, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Σκαπινάκης Πέτρος, Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού του θέματος: 15-01-2020

«Μελέτη Ψυχολογικών παραμέτρων και βιοδεικτών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εμφύτευση μόνιμου απινιδιστή»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1157α/10-07-2025

1. Κοραντζόπουλος Παναγιώτης, Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Μηλιώνης Χαράλαμπος, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Σκαπινάκης Πέτρος, Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Κατσούρας Χρήστος, Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Λιάμης Γεώργιος, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Καλαμπόκης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Πετρίκης Πέτρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 20-10-2025

Ιωάννινα 21-11-2025

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



Στη μνήμη του πατέρα μου...

«Αύγουστο αποφάσισε μαζί του να σε πάρει να μου στερήσει τη χαρά που σ' είχα για λιμάνι. Πατέρα μου κι αν έφυγες στη σκέψη πάντα σ' έχω γιατί πετώ με τα φτερά που μου 'δωσες να έχω»

Στους γιους μου Δημήτρη, Πέτρο και Αλέξανδρο...

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

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Οι εμφυτεύσιμοι καρδιομετατροπείς απινιδιστές (ICDs) αντιπροσωπεύουν μια καθιερωμένη θεραπευτική στρατηγική για την πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (ΑΚΘ), μειώνοντας τη θνησιμότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF) καθώς και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με μυοκαρδιοπάθειες ή πρωτοπαθή σύνδρομα αρρυθμιών. Οι ICDs παρέχουν πολύ αποτελεσματική προστασία έναντι κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών παρέχοντας μια αίσθηση «ασφάλειας» στους περισσότερους από τους ασθενείς που λαμβάνουν τη θεραπεία. Ωστόσο μπορεί να επηρεάσουν την ψυχολογική κατάσταση των ασθενών, ενώ φαίνεται να υπάρχουν διαφορές σε διάφορους πληθυσμούς. Υπάρχουν ετερογενή δεδομένα σχετικά με την κατάθλιψη και το άγχος σε αυτό το περιβάλλον και περιορισμένα δεδομένα για τη διακύμανσή τους με την πάροδο του χρόνου. Σκοπός λοιπόν αυτής της μελέτης ήταν να ερευνήσουμε τα σχετικά στοιχεία σε Έλληνες ενήλικες ασθενείς που δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς ή δεν έχουν μελετηθεί καθόλου.

Για την ολοκλήρωση αυτής της μελέτης θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, κ. Κοραντζόπουλο Παναγιώτη, επιβλέποντα της παρούσας διατριβής ο οποίος είχε την ιδέα για την συγκεκριμένη μελέτη που πραγματοποιήσαμε. Η εμπιστοσύνη που μου έδειξε, η συμβολή του και η στήριξη του τις ήταν καθοριστική καθ' όλη τη διάρκεια, καθώς με τις γνώσεις του, την και τη συνεχή του παρουσία συνέβαλε στην τελειοποίηση και ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης. Καθημερινά με ενέπνεε με την καλοσύνη και το δυναμισμό που τον χαρακτηρίζει σαν άνθρωπο να συνεχίζω και σε στιγμές δύσκολες που κυριαρχούσε το αίσθημα της απογοήτευσης ήταν πάντα εκεί να με ενθαρρύνει.

Η πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης θα ήταν αδύνατη, χωρίς την ουσιαστική συμβολή και τις εύστοχες παρεμβάσεις του Καθηγητή Ψυχιατρικής του

Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κ. Σκαπινάκη Πέτρου, τον οποίον και ευχαριστώ θερμά.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Διευθυντή της Α' Καρδιολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Κατσούρα Χρήστο.

Επίσης ευχαριστώ τον αγαπημένο μου ειδικευόμενο ιατρό της Α' Καρδιολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, κ. Σφαιρόπουλο Δημήτρη για την πολύτιμη βοήθεια του στην περάτωση της μελέτης.

Τέλος, ευχαριστώ θερμά και τον Καθηγητή και Διευθυντή της Α' Παθολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κ. Χαράλαμπο Μηλιώνη που μετά την περάτωση του μεταπτυχιακού μου (Master) με στήριξε και με προέτρεψε να συνεχίσω την έρευνα ακόμη πιο πέρα.

Σοφία Πλακούτση

Οκτώβριος 2025

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΑΚΘ αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

ΑΝΣ αυτόνομο νευρικό σύστημα

ΚΑ καρδιακή ανεπάρκεια

ΑΚ αριστερή κοιλία

αΜΕΑ αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης

ΕΚΣ έκτακτες κοιλιακές συστολές

ΕΜ έμφραγμα του μυοκαρδίου

ΗΚΓ ηλεκτροκαρδιογράφημα

ΗΦΕ ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος

ΚΕΑΚ κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας

ΚΜ κοιλιακή μαρμαρυγή

ΚΤ κοιλιακή ταχυκαρδία

ΟΣΣ οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

ΣΝ στεφανιαία νόσος

ΣΚΣ στροβιλισμός της καρδιακής συχνότητας

CABG Coronary Artery Bypass Graft Surgery

CHF congestive heart failure

CRTD Cardiac Resynchronization Therapy with Defibrillator

ESC Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία

HF_rEF Heart failure with reduced ejection fraction

HF_pEF Heart failure with preserved ejection fraction

HF_{mr}EF Heart failure with mildly reduced ejection fraction

HRT Heart rate turbulence

HRQoL Health Related Quality of Life

HFA Heart Focused Anxiety

ICD Implantable Cardioverter Defibrillator

LVEF Left ventricular ejection fraction

NYHA New York Heart Association

QoL Quality of Life

TWA T wave alternans

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΜΦΥΤΕΥΣΙΜΟΙ ΑΠΙΝΙΔΙΣΤΕΣ.....	1
1.1. Εισαγωγή.....	1
1.2. Ιστορικά στοιχεία.....	6
1.3. Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος.....	7
1.4. Γενετικοί παράγοντες.....	10
1.5. Επιδημιολογία.....	11
1.6. Αιτίες αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.....	13
1.7. Αντιμετώπιση αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.....	14
1.8. Κοιλιακές ταχυαρρυθμίες.....	14
2. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....	18
2.1. Κλινική Ταξινόμηση Καρδιακής Ανεπάρκειας.....	19
2.2. Παράγοντες κινδύνου.....	21
2.3. Επιδημιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας.....	22
2.4. Θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας.....	25
2.5. Αντιμετώπιση – Θεραπεία με εμφυτεύσιμες συσκευές.....	27
3. ΓΕΝΙΚΗ ΘΕΩΡΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ ΕΜΦΥΤΕΥΣΙΜΩΝ ΚΑΡΔΙΟΜΕ- ΤΑΤΡΟΠΕΩΝ-ΑΠΙΝΙΔΙΣΤΩΝ.....	28

4. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ, ΑΓΧΟΣ, ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΜΦΥΤΕΥΣΙΜΟΥΣ ΑΠΙ- ΝΙΔΙΣΤΕΣ.....	47
4.1. Γενικά στοιχεία ποιότητας ζωής, άγχους, κατάθλιψης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.....	47
4.2. Άγχος στην καρδιακή ανεπάρκεια.....	48
4.3. Κατάθλιψη στην καρδιακή ανεπάρκεια.....	49
4.4. Άγχος και κατάθλιψη πριν την εμφύτευση απινιδιστών.....	51
4.5. Άγχος και κατάθλιψη μετά την εμφύτευση απινιδιστών.....	53
4.6. Άγχος -Κατάθλιψη μετά από απινιδωτικές θεραπείες.....	58
5. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΤΙΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ.....	59
6. ΑΓΧΟΣ - ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ.....	64
7. ΑΓΧΟΣ - ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ.....	65

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

8. ΠΡΩΤΗ ΜΕΛΕΤΗ - ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΑΓΧΟΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΕΜΦΥΤΕΥ- ΣΙΜΟ ΑΠΙΝΙΔΙΣΤΗ ΚΑΙ ΔΕΝ ΕΛΑΒΑΝ ΑΠΙΝΙΔΩΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΠΑΡΑΚΟ- ΛΟΥΘΗΣΗΣ 12 ΜΗΝΩΝ.....	68
8.1. Εισαγωγή.....	68
8.2. Πρωτόκολλο Μελέτης – Πληθυσμός – Μέθοδοι – Στατιστική ανάλυση.....	69
8.3. Αποτελέσματα.....	72
8.4. Συζήτηση.....	78
8.5. Συμπεράσματα.....	83

9. ΔΕΥΤΕΡΗ ΜΕΛΕΤΗ - ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟ- ΝΤΑΙ ΣΕ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΑΠΙΝΙΔΙΣΤΗ.....	84
9.1 Εισαγωγή και Σκοπός.....	84
9.2 Πρωτόκολλο – Ασθενείς – Μέθοδοι.....	85
9.3 Αποτελέσματα.....	86
9.4 Συζήτηση – Συμπεράσματα.....	87
 ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ.....	 89
 ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	 90
 ABSTRACT.....	 92
 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	 94
 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	 127

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΜΦΥΤΕΥΣΙΜΟΙ ΑΠΙΝΙΔΙΣΤΕΣ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο εμφυτεύσιμος καρδιομετατροπέας - απινιδιστής, [Implantable Cardioverter-Defibrillator] (ICD) εφευρέθηκε και αναπτύχθηκε από τους Mirowski και Mower (Εικόνα 1), οι οποίοι με την πρωτοποριακή τους έρευνα απέδειξαν και ανέδειξαν τη χρηστικότητα και την αποτελεσματικότητά του όσον αφορά τη θεραπεία των κακοήθων κοιλιακών ταχυαρρυθμιών και την πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (ΑΚΘ) [1].



Εικόνα 1. Οι πρωτοπόροι εφευρέτες του εμφυτεύσιμου καρδιομετατροπέα απινιδιστή. Michel Mirowski (δεξιά) and Morton Mower (αριστερά).

Από την εισαγωγή του στην κλινική πράξη το 1980, ο ICD έχει εξελιχθεί αρκετά μέχρι σήμερα και αποτελεί την κύρια θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με απειλητικές για τη ζωή κοιλιακές αρρυθμίες ή με αυξημένο κίνδυνο ΑΚΘ [2]. Πάνω από 200.000 ICD εμφυτεύονται παγκοσμίως κάθε χρόνο, με ραγδαία διευρυμένες εφαρμογές στη σύγχρονη κλινική πράξη [3]. Παρότι έχουν περάσει πάνω από 40 έτη

από την πρώτη εμφύτευση στον άνθρωπο, οι ICDs όχι μόνο εξελίσσονται τεχνικά (Εικόνα 2), αλλά και οι κλινικές ενδείξεις τοποθέτησής τους συνεχίζουν να αναπτύσσονται [4].



Εικόνα 2. Εξέλιξη του μεγέθους της γεννήτριας των εμφυτεύσιμων απινιδιστών. Σε κάθε σειρά φαίνονται μοντέλα διαφόρων εταιρειών και η εξέλιξη από τα παλαιότερα (αριστερά) ως τα νεότερα (δεξιά).

Η θεραπεία με ICD είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική όσον αφορά την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη του ΑΚΘ σε ένα ευρύ φάσμα κλινικών καταστάσεων. Σημειωτέο ότι η πλειονότητα των ασθενών που λαμβάνουν ICD πάσχουν από συστολική καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) με σοβαρά επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) [5]. Πράγματι, ο συγκεκριμένος πληθυσμός είναι σε αυξημένο κίνδυνο για ΑΚΘ, όμως πρέπει να σημειωθεί ότι μεγάλος αριθμός των ασθενών που εμφανίζουν ΑΚΘ στον γενικό πληθυσμό δεν

έχουν σοβαρά επηρεασμένη λειτουργικότητα της ΑΚ [5]. Είναι γεγονός ότι η διαστρωμάτωση κινδύνου των υποψήφιων ασθενών για λήψη ICD είναι ιδιαίτερα σημαντική ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη σχέση οφέλους/κινδύνου και κόστους/οφέλους [5].

Συγκεκριμένα, Οι ICDs προσφέρουν αποτελεσματική προστασία έναντι των κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών, αλλά από την άλλη μεριά δυνητικές επιπλοκές σχετιζόμενες με αυτούς όπως λοιμώξεις, προβλήματα με τα ενδοφλέβια καλώδια και απρόσφορες εκφορτίσεις, μπορεί να περιορίσουν ακόμα και να αναιρέσουν εν μέρει τα αναμενόμενα από αυτούς οφέλη. Πρέπει να ειπωθεί ότι η πλειονότητα των ασθενών που λαμβάνουν ICD αφορά περιπτώσεις πρωτογενούς πρόληψης ΑΚΘ. Λιγότερο συχνά, οι ICDs εμφυτεύονται στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης ΑΚΘ, όπως σε ασθενείς με αποτραπέντα ΑΚΘ ή εμμένουσες κοιλιακές ταχυκαρδίες. Εκτός από τους ασθενείς με ΚΑ με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης που έχουν αυξημένο κίνδυνο ΑΚΘ, οι ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από διάφορες αρρυθμιογόνες καρδιομυοπάθειες ή διαυλοπάθειες είναι επίσης υποψήφιοι για εμφύτευση ICD ανάλογα με τον υποκείμενο αρρυθμικό κίνδυνο (Εικόνα 3). Σε αυτό πλαίσιο, έχουν αναπτυχθεί αρκετές μέθοδοι διαστρωμάτωσης κινδύνου με στόχο την υποβοήθηση της λήψης κλινικών αποφάσεων κατά περίπτωση [5].

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΕΜΦΥΤΕΥΣΙΜΩΝ ΑΠΙΝΙΔΙΣΤΩΝ (ICDs) ΠΡΟΛΗΨΗ ΑΙΦΝΙΔΙΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ

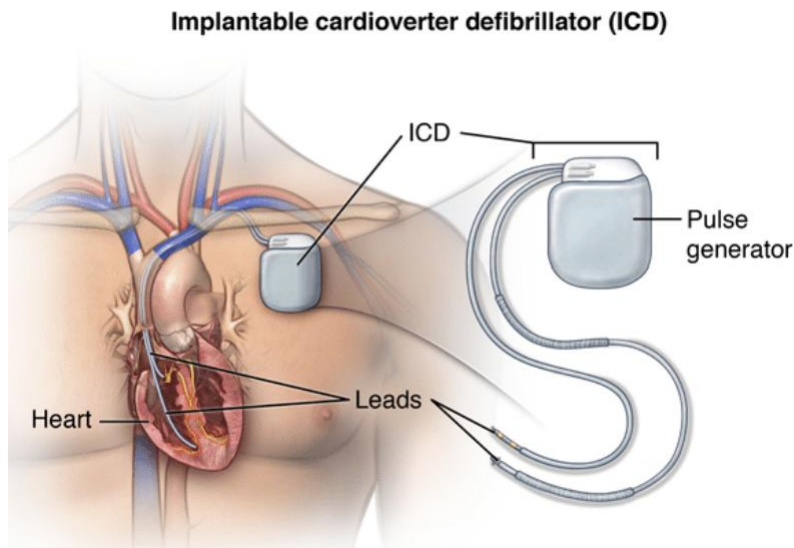
Δευτερογενής πρόληψη (εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, αιφνίδιος θάνατος- καρδιακή ανακοπή / κοιλιακή μαρμαρυγή)

Πρωτογενής πρόληψη

- Καρδιακή ανεπάρκεια (ισχαιμική, μη-ισχαιμική/διατατική)
- Άλλες δομικές καρδιομυοπάθειες (υπερτροφική καρδιομυοπάθεια, αρρυθμιογόνος καρδιομυοπάθεια της δεξιάς κοιλίας)
- Καναλοπάθειες (σ. Brugada, Long-QT syndrome, κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία, short QT syndrome)

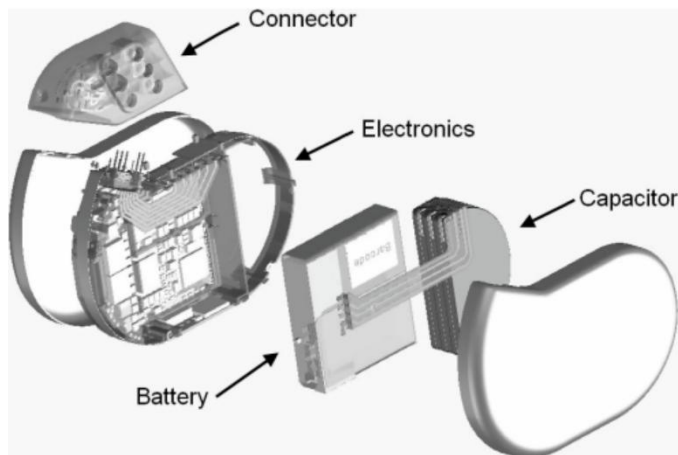
Εικόνα 3. Κλινικές εφαρμογές των εμφυτεύσιμων απινιδιστών στην πρόληψη του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου.

Οι ICDs είναι πολύπλοκες πολυπρογραμματιζόμενες συσκευές ικανές να παρέχουν υψηλής ενέργειας απινίδωση, αντιταχυκαρδιακή βηματοδότηση για κοιλιακή ταχυκαρδία καθώς και βηματοδότηση για βραδυαρρυθμίες. Οι μοντέρνες συσκευές έχουν όγκο <40 mL και εμφυτεύονται διαφλεβίως με τεχνικές παρόμοιες με αυτές που χρησιμοποιούνται για τους τυπικούς βηματοδότες (Εικόνα 4).



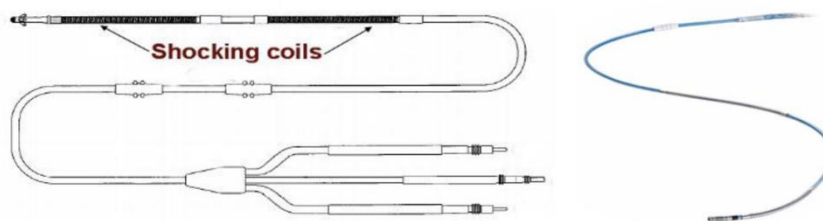
Εικόνα 4. Σχηματική απεικόνιση του απινιδιστή (ICD) με την γεννήτρια (pulse generator) / κυρίως συσκευή και τα καλώδια (leads) που δια του φλεβικού συστήματος του άνω άκρου τοποθετούνται στο δεξιό κόλπο και τη δεξιά κοιλία.

Η εμφυτεύσιμη γεννήτρια του απινιδιστή περιέχει ηλεκτρονικά κυκλώματα, πηγή ενέργειας / γεννήτρια (τυπική μπαταρία λιθίου/ιωδίου), πυκνωτή και μονάδα μνήμης (Εικόνα 5). Ένας μικροεπεξεργαστής συντονίζει την αλληλεπίδραση μεταξύ των διαφόρων μερών του συστήματος. Τα γενικά λειτουργικά χαρακτηριστικά της συσκευής καθώς και τα προγραμματιζόμενα και διαγνωστικά δεδομένα αποθηκεύονται στη μνήμη.



Εικόνα 5. Η εσωτερική κατασκευή της συσκευής του απινιδιστή.

Τα καλώδια απινίδωσης έχουν περίπλοκο σχεδιασμό από την ανάγκη για συνδυασμένη αίσθηση, βηματοδότηση και των απινιδωτικών λειτουργιών [6]. Ως γνωστόν, τα καλώδια στερεώνονται στο ενδοκάρδιο είτε παθητικά με άγκυρα, είτε ενεργητικά με βίδα. Παρόμοια με έναν βηματοδότη, ένας ICD αποτελείται από τη συσκευή- γεννήτρια και τα ICD καλώδια βηματοδότησης /απινίδωσης, τα οποία συνδέονται με τη γεννήτρια / αποινιδωτική συσκευή (Εικόνα 6).



Εικόνα 6. Απινιδωτικά καλώδια που συνδέονται με την απινιδωτική συσκευή.

Σε αντίθεση με τα καλώδια του βηματοδότη, τα καλώδια ICD έχουν επίσης 1-2 σπειράματα (coils) ενσωματωμένα στο σώμα του ηλεκτροδίου για να επιτυγχάνεται η απινίδωση (Εικόνα 6). Η γεννήτρια ICD είναι γενικά μεγαλύτερη από μια γεννήτρια βηματοδότη για να φιλοξενήσει το πρόσθετο μέγεθος μπαταρίας και το ηλεκτρικό κύκλωμα με τον πυκνωτή που απαιτείται για την αποθήκευση ενέργειας και τη λειτουργία απινίδωσης. Οι ICDs εμφυτεύονται μέσω της υποκλειδιάς ή της κεφαλικής φλέβας και σπανιότερα μέσω της μασχαλιαίας φλέβας. Το απινιδωτικό καλώδιο που εμφυτεύεται στη δεξιά κοιλία χρησιμεύει για αίσθηση και

βηματοδότηση και για την εξασφάλιση αποτελεσματικής απινίδωσης. ICDs ικανοί για βηματοδότηση διπλής εστίας (διεστιακοί) απαιτούν επιπλέον βηματοδότηση στον δεξιό κόλπο. Η γεννήτρια εμφυτεύεται σε έναν υποδόριο ή υπομυϊκό θύλακα (θήκη) στη θωρακική περιοχή (υποκλείδια χώρα). Συνήθως προτιμάται η αριστερή πλευρά λόγω της ομαλότερης φλεβικής οδού προς την καρδιά. Πάντοτε διενεργείται διεγχειρητικός έλεγχος για να επιβεβαιωθούν οι κατάλληλες παράμετροι βηματοδότησης και η επαρκή αίσθηση των ενδοκαρδιακών καλωδίων [7].

1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Οι ICDs αρχικά σχεδιάστηκαν για την πρόληψη από τον ΑΚΘ και τη μείωση της θνητότητας σε ασθενείς με ΚΑ και χαμηλό κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ), φέρνοντας επανάσταση στη φροντίδα των συγκεκριμένων ασθενών [4]. Αργότερα η χρήση τους επεκτάθηκε και σε ασθενείς με καρδιομυοπάθειες και καναλοπάθειες και υψηλό κίνδυνο ΑΚΘ [4,5]. Πριν την εμφάνιση του ICD οι απειλητικές για τη ζωή κοιλιακές αρρυθμίες αντιμετωπίζονταν αποκλειστικά με αντιαρρυθμική φαρμακευτική αγωγή εφόσον δεν είχε αναπτυχθεί ούτε η κατάλυση (ablation) κοιλιακών ταχυαρρυθμιών. Η ιδέα ενός εμφυτεύσιμου απινιδιστή για την πρόληψη του ΑΚΘ δημοσιεύτηκε για πρώτη φορά από τον Michel Mirowski το 1970 [8]. Ο Mirowski με συνεφευρέτη τον Morton Mower, είναι κάτοχος του διπλώματος ευρεσιτεχνίας No.4.202.340, για τον πρώτο ICD [9]. Όπως αναφέρεται, στη δεκαετία του 1960 εμπνεύστηκε την εφεύρεση του ICD όταν ο φίλος και μέντορας του καθηγητής Heller πέθανε την ώρα ενός δείπνου από κοιλιακή ταχυαρρυθμία [4,10].

Εκείνη την εποχή οι εξωτερικοί απινιδωτές ζύγιζαν 30-40 λίβρες, δηλ. 15-18 κιλά και η ιδέα της μικρογραφίας μιας τέτοιας συσκευής στο μέγεθος ενός κουτιού τσιγάρων φαινόταν αδύνατη. Αν και ο Mirowski δεν υποστηρίχτηκε από την ιατρική κοινότητα και κατηγορήθηκε ότι προσπάθησε να κατασκευάσει “μια βόμβα μέσα στο σώμα” ηγήθηκε μιας ομάδας στο νοσοκομείο Johns Hopkins των ΗΠΑ, που σχεδίασε και δοκίμασε τον πρώτο ICD αρχικά σε ένα σκύλο [4,10]. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκαν περαιτέρω βελτιώσεις στη συσκευή ώστε να είναι κατάλληλη για εμφύτευση σε άνθρωπο. Ο Mirowski έχοντας τη θερμή υποστήριξη των συναδέλφων του, του καρδιοχειρουργού Myron Weisfeldt και του

ηλεκτροφυσιολόγου Philip Reed προχώρησαν στην πρώτη εμφύτευση ICD που πραγματοποιήθηκε με επιτυχία στο νοσοκομείο Johns Hopkins των ΗΠΑ το Φεβρουάριο του 1980 [2].

Η πρώτη ασθενής ήταν μια 57χρονη γυναίκα με σοβαρή στεφανιαία νόσο (ΣΝ) και υποτροπιάζουσα κοιλιακή αρρυθμία μη ανταποκρινόμενη στην αντιαρρυθμική φαρμακευτική αγωγή που της χορηγούνταν [4,11]. Ο ICD κατάφερε επιτυχώς να ανατάξει την κοιλιακή ταχυκαρδία (ΚΤ) που προκλήθηκε κατά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (ΗΦΜ) που έγινε δύο εβδομάδες αργότερα. Δεύτερος ασθενής ήταν ένα 16χρονο αγόρι με ανθεκτική κοιλιακή αρρυθμία όπου και εκεί ανατάχθηκαν με επιτυχία πέντε επεισόδια ΚΤ μετά την εμφύτευση ICD [12].

Σημειωτέο, ότι οι συσκευές δεύτερης γενιάς παρουσιάστηκαν το 1982, ενώ η έγκριση αυτών έγινε το 1985 από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) [4,8]. Είναι γεγονός ότι από την πρώτη εμφύτευση ICD το 1980 έχουν γίνει χιλιάδες εμφυτεύσεις σε ασθενείς σε όλο τον κόσμο [4,13]. Σήμερα είναι δύσκολο να φανταστεί κανείς τη σύγχρονη καρδιαγγειακή ιατρική χωρίς τη θεραπεία με ICD [4].

1.3 ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας ως «αιφνίδιος θάνατος» ορίζεται το μη αναμενόμενο, μη τραυματικό, θανατηφόρο γεγονός που εκδηλώνεται με αιφνίδια απώλεια αισθήσεων εντός μίας ώρας από την εμφάνιση των συμπτωμάτων σε ένα κατά τα φαινόμενα υγιές άτομο [14]. Ο όρος ΑΚΘ χρησιμοποιείται όταν μια συγγενής ή επίκτητη δυνητικά θανατηφόρα καρδιακή κατάσταση ήταν γνωστό ότι υπήρχε κατά τη διάρκεια της ζωής, ή όταν η νεκροψία/νεκροτομή έχει αναγνωρίσει μια καρδιακή ή αγγειακή ανωμαλία ως την πιθανή αιτία του συμβάντος, ή όταν δεν έχουν εντοπιστεί προφανείς εξω-καρδιακές αιτίες μετά από νεκροτομική εξέταση και ως εκ τούτου ένα αρρυθμικό συμβάν είναι η πιθανότερη αιτία θανάτου [14,15]. Αυτός ο ορισμός ενσωματώνει τα βασικά στοιχεία του φυσικού, γρήγορου και το πιο σημαντικό, απροσδόκητου θανάτου από καρδιακή αιτία ή μηχανισμό. Τα αίτια του ΑΚΘ μπορούν να χωριστούν σε αρρυθμιολογικά και μη αρρυθμιολογικά. 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 [16].

Αίτια αιφνιδίου μη αρρυθμιολογικού θανάτου είναι η καρδιογενής καταπληξία, καρδιακός επιπωματισμός, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, μαζική πνευμονική εμβολή, οξεία θρόμβωση μεταλλικής ή βιολογικής βαλβίδας και άλλα. Στα κύρια υποκείμενα αίτια αιφνιδίου αρρυθμιολογικού καρδιακού θανάτου είναι η ΣΝ (αποτελεί κύριο παράγοντα κινδύνου καθώς το 80% των θυμάτων πάσχουν από αυτήν), οι μυοκαρδιοπάθειες, οι βαλβιδοπάθειες, οι 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 μέχρι και σήμερα μια σημαντική πρόκληση [17]. Επίσης, μπορεί να προϋπάρχει καρδιακή νόσος αλλά ο χρόνος και ο τρόπος θανάτου να είναι απρόσμενος [18]. Σημειωτέο, ότι σημαντικό ποσοστό των θυμάτων του ΑΚΘ (45-50%) δεν έχουν προηγούμενο ιστορικό καρδιακής νόσου [19]. Είναι γεγονός ότι οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ΣΝ, ενώ στις νεότερες ηλικίες σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι μυοκαρδιοπάθειες και οι διαυλοπάθειες.

Ειδική κατηγορία αποτελούν οι θάνατοι χωρίς την παρουσία μαρτύρων, όπως αυτοί που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια του ύπνου. Σε αυτές τις περιπτώσεις η κατηγοριοποίηση είναι σχεδόν αδύνατη αφού δε δύναται να οριστεί η ύπαρξη πρόδρομων συμπτωμάτων καθώς και η χρονική τους διάρκεια [20].

Πρέπει να ειπωθεί ότι σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, αλλά με διατηρημένη τη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, αρκετές παράμετροι του ΗΚΓ προβλέπουν την εμφάνιση ΑΚΘ. Αυτή η ομάδα των ασθενών έχει ιδιαίτερη σημασία, δεδομένου ότι αποτελεί το 30-40% του συνόλου των ΑΚΘ. Ειδικότερα, παράμετροι του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ) όπως ο στροβιλισμός της καρδιακής συχνότητας [heart rate turbulence] (HRT) ή η ικανότητα επιβράδυνσης (heart rate deceleration) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την διαστρωμάτωση των ασθενών με διατηρημένη τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας που έχουν κίνδυνο ΑΚΘ [21]. Ομοίως η εναλλαγή του κύματος T [T wave alternans] (TWA) φαίνεται να

έχει προγνωστική αξία σε ασθενείς με διατηρημένη τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Επίσης, σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και επηρεασμένη τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, παράμετροι όπως η διάρκεια του QRS (ιδιαίτερα η παρουσία αποκλεισμού του αριστερού σκέλους), η HRT και η TWA είναι ανεξάρτητοι δείκτες σχετιζόμενοι με αυξημένο κίνδυνο για ΑΚΘ. Η τελευταία μπορεί να έχει μια ιδιαίτερα υψηλή αρνητική προγνωστική αξία, δυνητικά χρήσιμη για την επιλογή των ασθενών που είναι λιγότερο πιθανό να ωφεληθούν από τη εμφύτευση ICD [22].

Η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας που αντικατοπτρίζεται κυρίως από το ΚΕΑΚ, όπως και η λειτουργική κατάσταση του ασθενούς, εκφραζόμενη με διάφορες παραμέτρους (ταξινόμηση κατά NYHA, μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου, διάρκεια άσκησης, κλπ.) σχετίζονται άμεσα με τη συνολική θνητότητα και τον ΑΚΘ σε ασθενείς με οργανική καρδιακή νόσο [23]. Το ΚΕΑΚ που θεωρείται εύκολα μετρούμενος δείκτης, αλλά με σημαντικούς περιορισμούς, καταλαμβάνει κεντρική θέση στις κατευθυντήριες οδηγίες για χρήση ICD όσον αφορά την πρωτογενή πρόληψη ΑΚΘ. Μάλιστα το ΚΕΑΚ τροποποιεί σημαντικά την επίδραση άλλων μεταβλητών που έχουν σχέση με την συνολική θνητότητα και στον κίνδυνο ΑΚΘ. Παρ' όλα αυτά υπάρχουν πολλοί περιορισμοί για «θολά σημεία» στη χρήση του ΚΕΑΚ ως του μόνου καθοριστικού παράγοντα αυξημένου κινδύνου. Συγκεκριμένα: 1) ο πληθυσμός με ΚΑ και ΚΕΑΚ<30-35% είναι το 20% των συνολικών ΑΚΘ, 2) δεν υπάρχει άμεση συσχέτιση με την πρόκληση κοιλιακών ταχυαρρυθμιών, 3) το ΚΕΑΚ παρουσιάζει σχετική μεταβλητότητα σε ορισμένους ανθρώπους, ενώ 4) η μέτρηση του στην πράξη είναι λιγότερο από ακριβής και επηρεάζεται από το προφόρτιο και τις συνθήκες φόρτισης/πλήρωσης της ΑΚ [24]. Επιπλέον, αρκετά δεδομένα καταδεικνύουν ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΑΚΘ δεν είχαν προηγουμένως καταγεγραμμένα μειωμένο ΚΕΑΚ και δεν ήταν υποψήφιοι για εμφύτευση ICD [25]. Για όλους αυτούς τους λόγους το ΚΕΑΚ παρουσιάζει χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα στην πρόγνωση του κινδύνου για ΑΚΘ.

Ακόμη μια σημαντική επισήμανση είναι ότι δεν οφείλονται όλοι οι ΑΚΘ σε αρρυθμία. Μη οφειλόμενα σε αρρυθμία αίτια, αποκαλύπτονται σε νεκροτομικά ευρήματα στο 50% των περιπτώσεων των ΑΚΘ σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ ευρήματα συμβατά με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) στη

νεκροτομή υπάρχει στο 54% όλων των περιπτώσεων ΑΚΘ σε ασθενείς με ΣΝ και 5% σε ασθενείς χωρίς ΣΝ [26]. Δυστυχώς, παρότι το 50% ΑΚΘ συμβαίνουν σε ασθενείς με ΚΑ και ΚΕΑΚ >35%, δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα σε αυτή την ομάδα ασθενών και δεν έχουν αποκαλυφθεί μέχρι σήμερα σαφείς προγνωστικοί δείκτες για την ανίχνευση αυτών των ασθενών.

Νεότεροι βιοδείκτες έχουν πρόσφατα περιγραφεί στην βιβλιογραφία, αλλά αναμένεται η ακριβής εκτίμηση της προγνωστικής τους αξίας σε προοπτικές μελέτες. Πρέπει να σημειωθεί ότι μεμονωμένοι παράγοντες κινδύνου σε αυτό τον πληθυσμό έχουν μικρή χρησιμότητα ενώ ο συνδυασμός πολλών παραγόντων κινδύνου παρέχει πολύ καλύτερη προγνωστική αξία για την συνολική θνητότητα και τον ΑΚΘ (πολυπαραγοντικά μοντέλα). Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο μοντέλο είναι το Seattle Heart Failure Model [27]. Ο αλγόριθμος αυτός χρησιμοποιεί μερικές εύκολα υπολογιζόμενες κλινικές παραμέτρους για τον καθορισμό της πρόγνωσης. Ο δείκτης αυτός χρησιμοποιήθηκε αναδρομικά σε μεγάλο αριθμό ασθενών που μετείχαν σε 6 κλινικές μελέτες ΚΑ και κατέδειξε αυξημένη προγνωστική αξία στην ολική θνητότητα, αλλά είχε μειωμένη ακρίβεια για να προβλέψει τον ΑΚΘ [28]. Με όλους τους προαναφερόμενους περιορισμούς, εκτός του ΚΕΑΚ και της κλινικής ταξινόμησης κατά NYHA, ο συνδυασμός με άλλους παράγοντες κινδύνου πρέπει να εκτιμηθεί καλύτερα και σε μεγαλύτερους πληθυσμούς προοπτικά. Αυτό ισχύει και για ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο ή διατηρημένο ΚΕΑΚ.

1.4 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ο γενετικός έλεγχος μπορεί να συνεισφέρει στον εντοπισμό και την αναγνώριση ατόμων με αυξημένο κίνδυνο για ΑΚΘ. Μερικές έννοιες χρειάζονται διευκρίνιση πριν εξεταστεί ο ρόλος του γενετικού ελέγχου σε γενετικά καθοριζόμενες διαταραχές, σε ασθενείς με ισχαιμία του μυοκαρδίου και στο γενικό πληθυσμό. Οι γενετικές παραλλαγές (genetic variations) μπορεί να είναι σπάνιες (<1/1.000), συνήθεις (>1/100) ή με ενδιάμεση συχνότητα [29]. Η μεγαλύτερη επίδραση και επομένως χειρότερη έκβαση προκαλείται από σπάνιες παραλλαγές (μεταλλάξεις), ενώ οι πιο συχνές (single nucleotide polymorphisms, SNPs) σχετίζονται με μικρές ή μετρίου βαθμού επιδράσεις.

Γενετικά καθορισμένες ασθένειες όπως τα σύνδρομα μακρού QT (LQTS), το σύνδρομο Brugada, η κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία, οφείλονται σε μεταλλάξεις, ενώ σε πιο σύνθετες καταστάσεις όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή η ΚΑ, το αρρυθμογόνιο υπόστρωμα (ουλή, διατεταμένη αριστερή κοιλία, κοιλιακή αναδιαμόρφωση), αλληλεπιδρά με διάφορα SNPs, καθένα από τα οποία συμβάλει στην μείωση ή αύξηση της καρδιακής ηλεκτρικής σταθερότητας. Αυτές οι σχετικά συχνές γενετικές παραλλαγές ικανές να τροποποιήσουν την επιρρέπεια για επικίνδυνες για τη ζωή αρρυθμίες, αναφέρονται ως «τροποποιητικά γονίδια». Οι επιδράσεις αυτών ίσως βοηθήσουν στην κατανόηση του γιατί ασθενείς με την ίδια νόσο και παρόμοιες κλινικές παραμέτρους μπορεί είτε να ζήσουν για αρκετά χρόνια, είτε να πεθάνουν αιφνίδια.

Παρ' ότι αναγνωρίζεται η ύπαρξη ισχυρού γενετικού παράγοντα σε άτομα <40 ετών με ισχαιμία ή έμφραγμα του μυοκαρδίου που εκδηλώνουν ΑΚΘ, οι υποκείμενες γενετικές παραλλαγές παραμένουν άγνωστες [30]. Συμπερασματικά, ο γονιδιακός έλεγχος έχει υψηλή πιθανότητα να βοηθήσει στην εύρεση ατόμων με αυξημένο κίνδυνο για ΑΚΘ, όπως έχει ήδη αποδειχθεί, σε γενετικά κληρονομούμενα νοσήματα. Με την χρήση των νέων τεχνολογιών και ομοιογενών φαινοτύπων υπάρχει σοβαρό ενδεχόμενο να περιμένουμε ανάλογες εξελίξεις και για το θέμα του ΑΚΘ στο γενικό πληθυσμό [31].

1.5 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιφνίδια καρδιακή ανακοπή και ο ΑΚΘ (Εικόνα 7) θεωρούνται σημαντικά προβλήματα δημόσιας υγείας μιας και αποτελούν μια από τις βασικότερες αιτίες φυσικού θανάτου, καθώς ευθύνονται για το 50% περίπου όλων των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα, με τουλάχιστον το 50% να είναι η πρώτη εκδήλωση καρδιακής νόσου [32]. Γενικά θεωρείται ότι η παγκόσμια επίπτωση του ΑΚΘ είναι 0,36-1,28 περιπτώσεις ανά 1.000 άτομα ανά έτος [33].



Εικόνα 7. Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος.

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 [34]. Πάντως επιδημιολογικά παρατηρείται σταδιακή μείωση της συχνότητας εμφάνισης ΑΚΘ τις τελευταίες δεκαετίες αφού μειώθηκε κατά περίπου 50% κατά το δεύτερο μισό του προηγούμενου αιώνα. Σημειωτέο, ότι ο λόγος πίσω από αυτή τη μείωση θεωρείται η βελτίωση στην πρόληψη και τη διαχείριση της ΣΝ [35].

Τα τελευταία 20-30 χρόνια ο ΑΚΘ αντιπροσωπεύει περίπου 230.000 έως 350.000 θανάτους ετησίως στις ΗΠΑ, με εύρος <170.000 έως > 450.000 ανάλογα με τις επιδημιολογικές μεθόδους, τις πηγές δεδομένων και τα κριτήρια ένταξης ενώ στην Ευρώπη τα περιστατικά φτάνουν τις 700.000 κάθε χρόνο. Η ΣΝ ευθύνεται για το 75% τουλάχιστον των ΑΚΘ στις Δυτικές χώρες συνεπώς η επιδημιολογία του ΑΚΘ σχετίζεται με αυτή της ΣΝ [36]. Γενικότερα, έρευνες καταδεικνύουν ότι οι καρδιαγγειακές ασθένειες είναι υπεύθυνες για περίπου 17.000.000 θανάτους παγκοσμίως κάθε χρόνο ενώ το 25% αυτών είναι ΑΚΘ. Επίσης, μελέτες έχουν δείξει ότι πάνω από το 50% των θανάτων από ΣΝ, οφείλονται σε ΑΚΘ. Είναι γεγονός ότι έχει παρατηρηθεί σημαντική πρόοδος στην πρωτογενή και τη δευτερογενή πρόληψη, η οποία έχει οδηγήσει σε μείωση των θανάτων από ΣΝ τα τελευταία 30 χρόνια. Παρά ταύτα τα ποσοστά ΑΚΘ έχουν μειωθεί αλλά σε μικρότερο βαθμό. Η επίπτωση του ΑΚΘ στην Ελλάδα είναι παρόμοια με αυτή των άλλων ανεπτυγμένων χωρών της

Δύσης. Σε μελέτη στη Βορειοδυτική Ελλάδα (Ηπειρος) φάνηκε ετήσια συχνότητα 18,6 περιστατικών ανά 100.000 κατοίκους, ενώ 4.1% των ΑΚΘ ήταν σε ασθενείς < 35 ετών [37].

Ιδανικά, περιπτώσεις ύποπτες για ΑΚΘ θα πρέπει να επιβεβαιώνονται από διάφορες πηγές και να υποβάλλονται σε νεκροψία-νεκροτομή, η οποία απαιτείται για τον αποκλεισμό μη καρδιακών αιτίων ΑΚΘ. Είναι γνωστό ότι η συχνότητα εμφάνισης ΑΚΘ αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία. Έχοντας πολύ χαμηλή συχνότητα εμφάνισης κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία (1 ανά 100.000 άτομα) η επίπτωση είναι περίπου 50 ανά 100.000 άτομα σε άτομα μέσης ηλικίας (στην πέμπτη έως την έκτη δεκαετία της ζωής). Στην όγδοη δεκαετία της ζωής φτάνει την ετήσια επίπτωση των 200 ανά 100.000 άτομα. Σε οποιαδήποτε ηλικία, οι άνδρες έχουν υψηλότερα ποσοστά ΑΚΘ σε σύγκριση με τις γυναίκες, ακόμη και μετά από σχετική διόρθωση για παράγοντες κινδύνου ΣΝ [38]. Το εθνικό υπόβαθρο φαίνεται να έχει επίσης μεγάλες επιπτώσεις. [39]. Εκτιμάται ότι το 10-20% των θανάτων στην Ευρώπη είναι από ΑΚΘ. Περίπου 300.000 άνθρωποι στην Ευρώπη παρουσιάζουν εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή που αντιμετωπίζεται από τα ιατρικά συστήματα έκτακτης ανάγκης και επειγόντων κάθε χρόνο [40]. Ενώ, όπως προαναφέρθηκε, τα σύγχρονα στοιχεία δείχνουν ότι η συχνότητα εμφάνισης ΑΚΘ μειώνεται αλλά ο κίνδυνος για ΑΚΘ ως αναλογία των συνολικών θανάτων από καρδιαγγειακά μπορεί να έχει αυξητικές τάσεις.

1.6 ΑΙΤΙΕΣ ΑΙΦΝΙΔΙΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ

Οι καρδιακές παθήσεις που σχετίζονται με ΑΚΘ ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία του ατόμου. Στους νέους κυριαρχούν οι μυοκαρδιοπάθειες, καθώς και η μυοκαρδίτιδα και οι εκ γενετής στεφανιαίες ανωμαλίες [41]. Ωστόσο οι μισές περιπτώσεις ΑΚΘ κατά την τέταρτη δεκαετία της ζωής σχετίζονται με ΣΝ ιδιαίτερα με ΟΣΣ [42]. Πιθανότατα κληρονομικές ηλεκτροφυσιολογικές ανωμαλίες / διαυλοπάθειες ή δομικές μη ισχαιμικές ασθένειες μπορεί να προκαλούν περισσότερο από το 50% των ΑΚΘ σε νεαρά άτομα. Στα ηλικιωμένα άτομα κυριαρχούν οι χρόνιες

δομικές παθήσεις όπως ΣΝ είτε μέσω οξέων στεφανιαίων επεισοδίων, είτε χρόνιων στενώσεων στεφανιαίων αγγείων, βαλβιδοπάθειες και ΚΑ [43].

1.7 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΙΦΝΙΔΙΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ

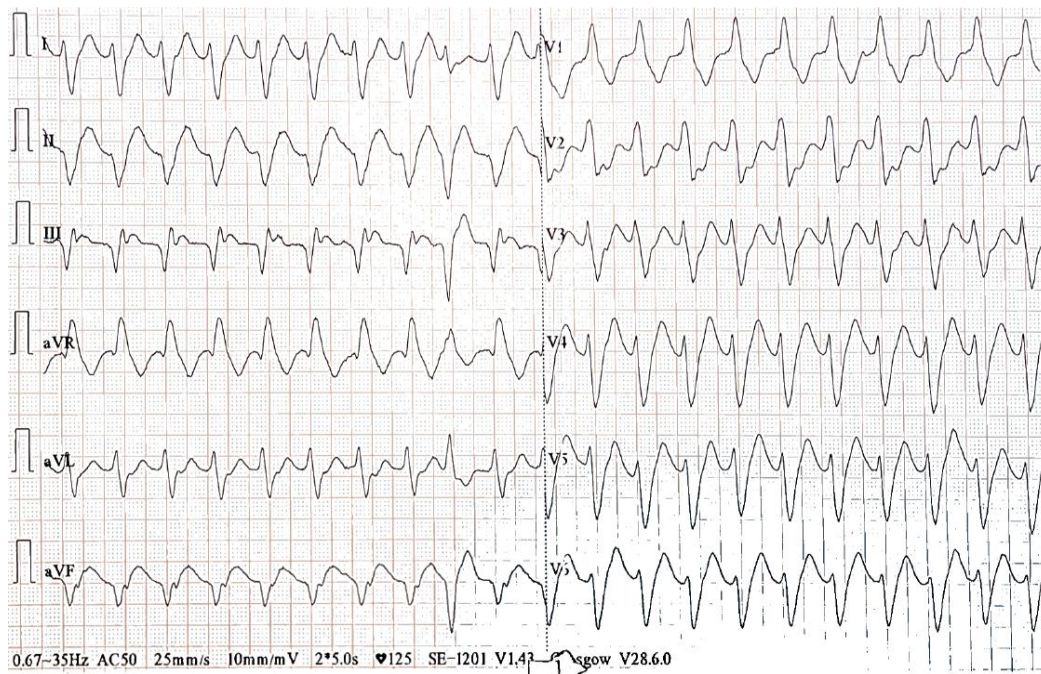
Στις τελευταίες δεκαετίες που είναι η εποχή των συσκευών καρδιακού ρυθμού βλέπουμε την αξιοσημείωτη αύξηση και ανάπτυξη των ICDs και των αμφικοιλιακών απινιδιστών (CRTDs). Η κύρια λειτουργία τους είναι να προστατεύουν τον ασθενή από το αιφνίδιο θάνατο λόγω κοιλιακής ταχυαρρυθμίας, παρέχοντας απινίδωση ή/και βηματοδότηση υπερκέρασης κατά της ταχυκαρδίας με βάση τον προγραμματισμό της συσκευής. Επίσης, οι ICDs προλαμβάνουν το θάνατο από βραδυκαρδία. Όπως έχει προαναφερθεί η πλειονότητα των ασθενών που λαμβάνουν ICD αφορούν περιπτώσεις πρωτογενούς πρόληψης ΑΚΘ. Λιγότερο συχνά, εμφυτεύονται στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης όπως σε ασθενείς με αποτραπέντα ΑΚΘ ή εμμένουσες κοιλιακές ταχυκαρδίες. Πρέπει να τονισθεί ότι οι τρέχουσες ενδείξεις εμφύτευσης ICD για πρωτογενή πρόληψη ΑΚΘ βασίζονται σε κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν πριν από 15-20 χρόνια [44].

1.8 ΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΤΑΧΥΑΡΡΥΘΜΙΕΣ

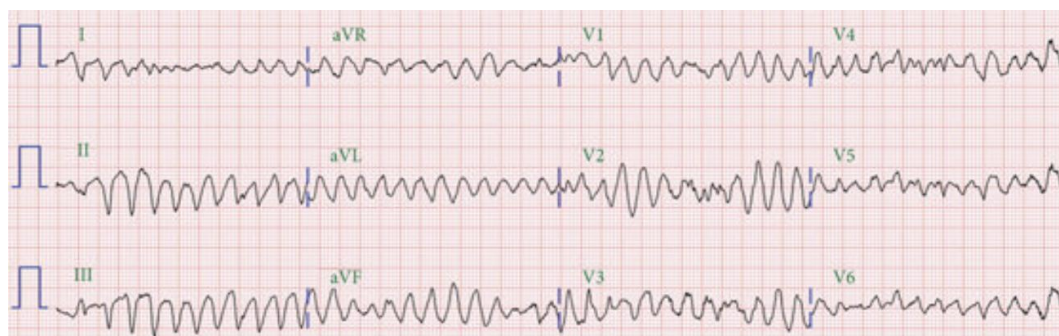
Οι κοιλιακές αρρυθμίες που κυμαίνονται από τις ασυμπτωματικές έκτακτες κοιλιακές συστολές (ΕΚΣ) έως την κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ), είναι συχνές σε ασθενείς με ΚΑ και μυοκαρδιοπάθειες [45]. Αυτές οι αρρυθμίες χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

- Κακοήθεις ή πιθανές θανατηφόρες αρρυθμίες, συμπεριλαμβανομένων της εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας και της ΚΜ.
- Μη εμμένουσες ή αιμοδυναμικά ανεκτές κοιλιακές αρρυθμίες, συμπεριλαμβανομένων των ΕΚΣ και της μη εμμένουσας ΚΤ.

Η ΚΤ αποτελεί μια διαταραχή του φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού που χαρακτηρίζεται από ταχύ ρυθμό (>100 σφύξεις / λεπτό) προερχόμενη από το κοιλιακό μυοκάρδιο. Διακρίνεται σε μονόμορφη (Εικόνα 8) και πολύμορφη (Εικόνα 9).



Εικόνα 8. Μονόμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία



Εικόνα 9. Πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία.

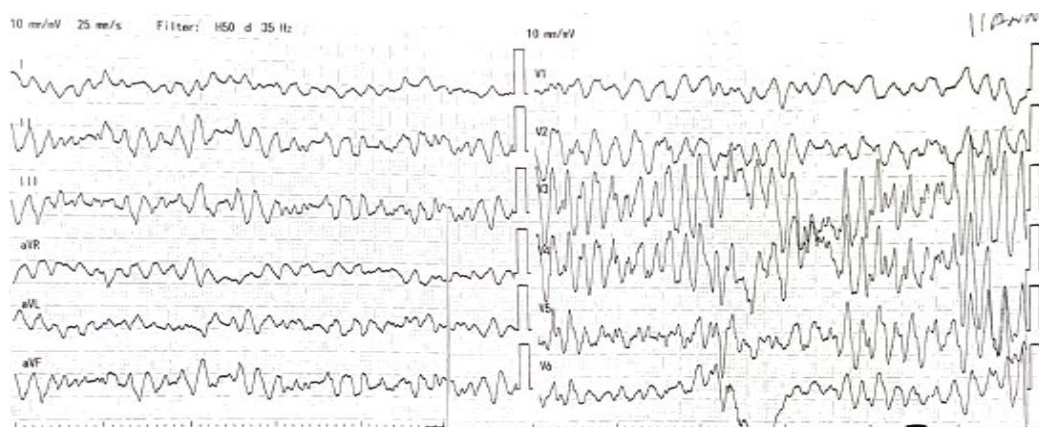
Σε καταγραφές ασθενών μέσω ICD, 80% των συνολικών καταγραφών οι οποίες αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς από την συσκευή αποτελούν μονόμορφη ΚΤ [46]. Το αν η ΚΤ προκαλέσει αιμοδυναμική επιβάρυνση εξαρτάται από τη συχνότητα της (σφύξεις/λεπτό), την υποκείμενη συστολική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, τον

αγγειακό τόνο και άλλους παράγοντες. Όμως συνήθως για να προκληθεί ΑΚΘ θα πρέπει, είτε να μεταπέσει σε ΚΜ ή σε πολύμορφη ΚΤ, είτε να συνυπάρχουν ειδικές καταστάσεις που προκαλούν αιμοδυναμική κατάρριψη [47].

Η πολύμορφη ΚΤ εκτιμάται ότι είναι ο υποκείμενος ρυθμός στο 20-25% των ΑΚΘ και σχετίζεται ισχυρά με την μυοκαρδιακή ισχαιμία όπως σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) [48]. Η αρρυθμία Torsade de pointes ή ριπιδιοειδής ΚΤ αποτελεί μια ειδική μορφή πολύμορφης ΚΤ που χαρακτηρίζεται από εναλλαγή του ηλεκτρικού άξονα του QRS γύρω από την ισοηλεκτρική γραμμή. Η αρρυθμία αυτή σχετίζεται με καταστάσεις που παρατείνουν την επαναπόλωση όπως η ισχαιμία του μυοκαρδίου, η ύπαρξη κληρονομικής καρδιακής πάθησης, όπως το σύνδρομο μακρού QT, ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υπομαγνησισαιμία, υποκαλιαιμία) ή φάρμακα που επιμηκύνουν το QT διάστημα.

Η εμμένουσα ΚΤ ορίζεται ως συνεχής ΚΤ για > 30 δευτερόλεπτα ή που προκαλεί αιμοδυναμική κατάρριψη (ανεξαρτήτως διάρκειας) και απαιτεί παρέμβαση για τερματισμό, δηλαδή καρδιοανάταξη. Η μη εμμένουσα ΚΤ είναι μια αλληλουχία τριών ή περισσότερων διαδοχικών κοιλιακών συστολών /εκπολώσεων, που ξεκινούν κάτω από τον κολποκοιλιακό κόμβο, με συχνότητα > 100-120 ανά λεπτό και διάρκειας μικρότερης των 30 δευτερολέπτων.

Η ΚΜ (Εικόνα 10) αποτελεί μια θανάσιμη (ασύμβατη με τη ζωή) καρδιακή αρρυθμία που χαρακτηρίζεται από χαώδη ηλεκτρικά και μηχανικά κοιλιακό ρυθμό. Με άλλα λόγια, το κοιλιακό μυοκάρδιο να εκπολώνεται ασύγχρονα και ακανόνιστα οδηγώντας τις κοιλίες στην απώλεια της οργανωμένης μηχανικής συστολής. Η ΚΜ εμφανίζεται ως ρυθμός καταγραφής περίπου στο 30% των περιπτώσεων εξωνοσοκομειακών καρδιακών ανακοπών [49]. Πρέπει να σημειωθεί ότι μπορεί να εμφανιστεί ως εκφύλιση της ΚΤ είτε ακόμα και ως πρωταρχική αρρυθμία σε μια σειρά παθολογικών καταστάσεων όπως σε οξεία ισχαιμία μυοκαρδίου και σε σύνδρομο Brugada.



Εικόνα 10. Κοιλιακή μαρμαρυγή

Η βραδυαρρυθμία και η άσφυγη ηλεκτρική δραστηριότητα, που παλιότερα ονομαζόταν ηλεκτρομηχανικός διαχωρισμός, αποτελούν σπανιότερα αίτια εκδήλωσης του ΑΚΘ. Συνήθως με την παρουσία βραδυαρρυθμίας προκαλείται ενδογενής απελευθέρωση κατεχολαμινών η οποία ευοδώνει την δημιουργία ρυθμού διαφυγής, διατηρώντας έτσι, έστω πρόσκαιρα, την αιμοδυναμική σταθερότητα του ασθενούς. Σε σπάνιες περιπτώσεις που ο ρυθμός διαφυγής δεν επιτυγχάνεται και η βραδυκαρδία είναι εκσεσημασμένη (<25-30 σφύξεις ανά λεπτό) μπορεί να εκδηλωθεί ΑΚΘ. Η βραδυαρρυθμία εκτιμάται ότι ευθύνεται για το 10-15% των ΑΚΘ συνολικά. Η άσφυγη ηλεκτρική δραστηριότητα χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη ηλεκτροκαρδιογραφικής δραστηριότητας που όμως δεν επιτυγχάνει να δημιουργήσει αποτελεσματική μηχανική συστολή του μυοκαρδίου και συνήθως εμφανίζεται επί εδάφους εκτεταμένης μυοκαρδιακής ισχαιμίας / υποξίας και άλλων καταστάσεων όπως σοβαρών ηλεκτρολυτικών διαταραχών και οξέωσης [50].

Τέλος, στους μη αρρυθμολογικούς μηχανισμούς ταξινομούνται οι μηχανικές επιπλοκές του εμφράγματος του μυοκαρδίου, που κυρίως παρουσιάζονται μετά την οξεία φάση. Οι επιπλοκές αυτές είναι η ρήξη μεσοκοιλιακού διαφράγματος, η ελεύθερη ρήξη του κοιλιακού μυοκαρδίου, η οξεία ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας καθώς επίσης η επανεμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου. Οι καταστάσεις αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε ΑΚΘ μέσα από οξεία ΚΑ είτε και καρδιοαναπνευστική ανακοπή. Ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηρίζονται κυρίως με

την παρουσία βραδυκαρδίας, άσφυγμής ηλεκτρικής δραστηριότητας ή ασυστολίας [51].

2. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η ΚΑ αποτελεί κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας των ασθενών παγκοσμίως, με αυξανόμενο επιπολασμό. Είναι ένα κλινικό σύνδρομο που μπορεί να προκύψει από οποιαδήποτε ανωμαλία της καρδιακής δομής ή λειτουργίας και μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα της κοιλίας να εξωθεί αίμα ή να γεμίζει με αίμα, με αποτέλεσμα μειωμένη καρδιακή παροχή η οποία είναι ανεπαρκής για να καλύψει τις απαιτήσεις του σώματος, είτε σε κατάσταση ηρεμίας είτε κατά την άσκηση [52].

Όπως προαναφέρθηκε η ΚΑ μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα σχεδόν οποιασδήποτε δομικής ανωμαλίας, μηχανικής δυσλειτουργίας ή ανώμαλης ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς (μυοκαρδιακή νόσο, ανωμαλίες των βαλβίδων, περικαρδίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, διαταραχή καρδιακού ρυθμού, κ.ά.). Κάθε μία από αυτές τις ανωμαλίες απαιτεί διαφορετική θεραπεία, συνεπώς είναι επιτακτική η ανάγκη εντοπισμού του υποκείμενου καρδιακού προβλήματος. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΚΑ έχουν συμπτώματα που προκύπτουν από διαταραχή της μυοκαρδιακής λειτουργίας της ΑΚ [53]. Κλινικά, η ΚΑ είναι ένα σύνθετο κλινικό σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από τυπικά συμπτώματα (π.χ. δύσπνοια, οίδημα στα κάτω άκρα, κόπωση και περιορισμένη αντοχή στην άσκηση) και κλινικά σημεία (π.χ. αυξημένη φλεβική σφαγιτιδική πίεση, υγρούς ρόγχους πνευμόνων και περιφερικό οίδημα). Ο όρος «σύνδρομο» περιγράφει απλώς ένα σύνολο συμπτωμάτων και σημείων και επομένως η ΚΑ δεν αποτελεί διάγνωση αυτή κάθε αυτή. Επιπλέον, τα συμπτώματα και τα σημεία της ΚΑ είναι μη ειδικά, καθιστώντας κλινικά δύσκολη την σαφή διάγνωση του συνδρόμου [54, 55]. Αν και έχει αποδειχθεί δύσκολο να συμφωνήσουμε σε ένα απλό ορισμό της ΚΑ, η πιο ρεαλιστική και συνοπτική κλινική προσέγγιση έχει περιγραφεί από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC) στις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες [54, 55]. Σημειωτέο ότι αυτός ο ορισμός της ΚΑ περιορίζεται σε συμπτωματικά στάδια. Με βάση την έναρξη των συμπτωμάτων και

τη πορεία στην πάροδο του χρόνου, η ΚΑ μπορεί να είναι χρόνια ή οξεία (de novo ή οξεία αντιρρόπηση της χρόνιας ΚΑ) [55].

Αντικειμενικά η ΚΑ είναι ένα πολύπλευρο και απειλητικό για τη ζωή σύνδρομο, που συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα, κακή λειτουργική ικανότητα και ποιότητα ζωής, καθώς και υψηλό κόστος θεραπειών και νοσηλείων [56]. Όπως προαναφέρθηκε η ΚΑ παραδοσιακά ορίζεται ως μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από τη μειωμένη ικανότητα της καρδιάς να αντλεί ή να γεμίζει με αίμα, ή εναλλακτικά ως ανωμαλία της καρδιακής δομής και λειτουργίας, που οδηγεί σε ανεπαρκή καρδιακή παροχή ή σε επαρκή καρδιακή παροχή δευτερογενή σε αντισταθμιστική νευροορμονική ενεργοποίηση και αυξημένη πίεση πλήρωσης της ΑΚ. Όμως το 2021, μεγάλοι παγκόσμιοι επιστημονικοί φορείς πρότειναν σε ένα κείμενο ομοφωνίας έναν καθολικό ορισμό και ταξινόμηση της ΚΑ [54]. Έτσι τελικά ορίστηκε ως κλινικό σύνδρομο με συμπτώματα ή και σημεία που προκαλούνται από δομική ή και λειτουργική καρδιακή ανωμαλία και τεκμηριώνονται από αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων ή αντικειμενική απόδειξη πνευμονικής ή συστηματικής συμφόρησης. Με βάση το ΚΕΑΚ, η ΚΑ ταξινομήθηκε σε τρεις κατηγορίες: Συγκεκριμένα ΚΑ με μειωμένο ΚΕΑΚ, ήπια μειωμένο ΚΕΑΚ και διατηρημένο ΚΕΑΚ, με αντίστοιχα ΚΕΑΚ $\leq 40\%$, 41–49% και $\geq 50\%$ [55]. Επιπλέον, με βάση τη μεταβολή του ΚΕΑΚ με την πάροδο του χρόνου, η ΚΑ με βελτιωμένο ΚΕΑΚ, εισήχθη και ορίστηκε ως ΚΑ με βασική τιμή ΚΕΑΚ $\leq 40\%$ με ≥ 10 μονάδες αύξηση ΚΕΑΚ από την αρχική τιμή και μια δεύτερη μέτρηση ΚΕΑΚ $> 40\%$ [55].

2.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Οι ταξινομήσεις των American College of Cardiology Foundation/American Heart Association και της New York Heart Association (NYHA) είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα συστήματα κλινικής ταξινόμησης της ΚΑ. Όμως η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη ταξινόμηση του λειτουργικού περιορισμού που σχετίζεται με την ΚΑ είναι η λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA που περιγράφει και κατηγοριοποιεί τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της ΚΑ. Μια βασική διαφορά μεταξύ των δύο είναι ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες ACCF/AHA αναγνωρίζουν τόσο τους παράγοντες κινδύνου

όσο και τις δομικές ανωμαλίες στο σύστημα ταξινόμησης τους, ενώ η κλίμακα κατά NYHA δεν το κάνει [55].

Συγκεκριμένα οι ασθενείς με ΚΑ χωρίζονται στις εξής κατηγορίες κατά NYHA [56,57]:

NYHA I: Χωρίς περιορισμούς στη σωματική δραστηριότητα. Η συνηθισμένη δραστηριότητα δεν προκαλεί ασυνήθιστη δύσπνοια, κόπωση ή αίσθημα παλμών.

NYHA II: Ελαφρύς περιορισμός στη φυσιολογική σωματική δραστηριότητα. Η έντονη δραστηριότητα έχει ως αποτέλεσμα ασυνήθιστη δύσπνοια, κόπωση ή αίσθημα παλμών.

NYHA III: Σημαντικός περιορισμός στη σωματική δραστηριότητα. Λιγότερη από τη συνηθισμένη δραστηριότητα οδηγεί σε ασυνήθιστη δύσπνοια, κόπωση ή αίσθημα παλμών.

NYHA IV: Αδυναμία συμμετοχής σε οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα. Συνήθως υπάρχουν συμπτώματα και σε κατάσταση ηρεμίας.

Επίσης, υπάρχει και η ταξινόμηση ΚΑ που αφορά την εξέλιξη της νόσου σταδιακά από το Α έως το Δ σύμφωνα με την Αμερικάνικη ταξινόμηση (ACC/AHA) [58]. Συγκεκριμένα:

Στάδιο Α: Ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο να αναπτύξουν ΚΑ. Χωρίς συμπτώματα αλλά με παράγοντες κινδύνου.

Στάδιο Β: Ασθενείς με δομική καρδιακή νόσο και αυξημένες πιέσεις πλήρωσης αλλά χωρίς κλινικά σημεία και συμπτώματα.

Στάδιο Γ: Ασθενείς συμπτωματικοί.

Στάδιο Δ: Ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ που έχουν επηρεασμένη καθημερινή δραστηριότητα και που συχνά χρειάζονται νοσηλεία.

Βέβαια για πρακτικούς σκοπούς, οι πιο σημαντικές διακρίσεις είναι αυτές μεταξύ οξείας και χρόνιας ΚΑ και μεταξύ ασθενών με ΚΑ με μειωμένο (<40%) ΚΕΑΚ και εκείνων με ΚΑ με διατηρημένο (>50%) ΚΕΑΚ [59].

2.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της ΚΑ, ενώ ο επιπολασμός της αυξάνεται με την ηλικία και επιπλέον παρατηρείται μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στους άνδρες [59-62]. Η υπέρταση φαίνεται να είναι ο πιο σημαντικός τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου αντιπροσωπεύοντας πολύ συχνή αιτία για ανάπτυξη ΚΑ [63]. Στη μελέτη OPTIMIZE-HF, η υπέρταση αναδείχθηκε ως η κύρια υποκείμενη αιτία για ΚΑ στο 17%, 22% και 31% των ασθενών με HFrEF, HFmrEF και HFpEF, αντίστοιχα. Επιπλέον, ο ρόλος της υπέρτασης ως αιτιολογικού παράγοντα στην ΚΑ ενισχύεται από το γεγονός ότι η θεραπεία της υπέρτασης μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης ΚΑ. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΑ λόγω υπέρτασης αυξάνεται επειδή τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης αυξάνονται καθώς ο ασθενής γερνάει καθώς και λόγω της παρατεταμένης υπέρτασης. Η μακροχρόνια θεραπεία της υπέρτασης μπορεί να μειώσει αυτόν τον κίνδυνο κατά περίπου 50% [64].

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) και το μεταβολικό σύνδρομο αποτελούν επίσης παράγοντες κινδύνου και αυξάνουν 2 έως 5 φορές τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ κυρίως στις γυναίκες [65]. Επίσης, με κάθε 1% αύξηση της αιμοσφαιρίνης A1C, υπάρχει αύξηση 8% έως 16% στον κίνδυνο νοσηλείας για επιδείνωση της ΚΑ [66]. Επιπλέον ο ΣΔ σχετίζεται με την ΚΑ μέσω της αθηρωμάτωσης και της παχυσαρκίας [67].

Η βαλβιδική και η ρευματική καρδιοπάθεια σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΚΑ προκαλώντας αιμοδυναμική υπερφόρτωση των κοιλιών (υπερφόρτωση όγκου ή πίεσης) με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου [68]. Η παχυσαρκία έχει επίσης αποδειχθεί ότι αποτελεί σημαντικό καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου και προδιάθεσης για ΚΑ συμβάλλοντας στη δημιουργία αθηρωμάτωσης [69]. Άλλοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ΚΑ είναι η υπερβολική πρόσληψη αλκοόλ

και η χρήση κοκαΐνης ή μεθαμφεταμίνης προκαλώντας άμεση τοξικότητα στο μυοκάρδιο [70-71]. Σπανιότερες αιτίες περιλαμβάνουν οικογενείς ή γενετικές μυοκαρδιοπάθειες. Επίσης, αμυλοείδωση, καρδιοτοξικότητα θεραπειών για καρκίνο αποτελούν αιτίες ΚΑ [72]. Άλλα αίτια που έχουν περιγραφεί περιλαμβάνουν την παρατεταμένη και ανεξέλεγκτη ταχυκαρδία, την χρόνια βηματοδότηση της δεξιάς κοιλίας, μυοκαρδιοπάθειες που προκαλούνται από στρες, μυοκαρδιοπάθεια περί τον τοκετό, μυοκαρδίτιδα, αυτοάνοσα νοσήματα, σαρκοείδωση, υπερφόρτωση σιδήρου (συμπεριλαμβανομένης της αιμοχρωμάτωσης), παθήσεις του θυρεοειδούς και άλλα σπάνια ενδοκρινικά, μεταβολικά και διατροφικά αίτια [73].

Είναι γεγονός ότι με την καρδιακή απεικόνιση και τους βιοδείκτες, η μυοκαρδιακή βλάβη ή οι καρδιακές δυσπροσαρμοστικές δομικές αλλαγές μπορούν να ανιχνευθούν σε πρωιμότερες φάσεις με υψηλότερη ευαισθησία, ακόμη και απουσία σοβαρής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας ή συμπτωμάτων.

2.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Η επιδημιολογία της ΚΑ αποτελεί αντικείμενο συνεχούς ενδιαφέροντος από τότε που χαρακτηρίστηκε ως η νέα επιδημία το 1997 [74]. Αυτός ο χαρακτηρισμός βασίστηκε στην παρατήρηση μιας εκθετικής αύξησης των νοσηλειών με ΚΑ και δημιούργησε μια προκλητική υπόθεση που εξετάστηκε σε διάφορες επιδημιολογικές έρευνες. Αυτές οι έρευνες έδειξαν πειστικά ότι από τα μέσα του 20ου αιώνα η συχνότητα της ΚΑ δεν είχε αυξηθεί στους λευκούς πληθυσμούς και ότι η αύξηση των νοσηλειών σχετιζόταν με τη βελτίωση της επιβίωσης μετά τη διάγνωση της ΚΑ οδηγώντας σε αύξηση του πληθυσμού των ατόμων που ζουν με ΚΑ και των υποψηφίων για επαναλαμβανόμενες νοσηλείες [75-76]. Επιπλέον, η ετερογένεια του συνδρόμου της ΚΑ έγινε ευρέως γνωστή, συμπεριλαμβανομένου του γεγονότος ότι η ΚΑ θα μπορούσε να εμφανιστεί με διατηρημένο ή μειωμένο ΚΕΑΚ [77]. Το διατηρημένο ΚΕΑΚ αντιπροσωπεύει το $\approx 50\%$ όλων των περιπτώσεων ΚΑ στις περισσότερες μελέτες και οι θεραπευτικές κλινικές δοκιμές απέτυχαν να αναδείξουν αποτελεσματικές θεραπείες για την ΚΑ με διατηρημένο ΚΕΑΚ [78]. Επίσης, αρκετές ανασκοπήσεις υπογράμμισαν σημαντικά

κενά στις γνώσεις μας για την επιδημιολογία της ΚΑ σε διαφορετικούς πληθυσμούς [79].

Η αύξηση των θανάτων που σχετίζονται με ΚΑ στις ΗΠΑ και παγκοσμίως υποδεικνύει την επιτακτική ανάγκη για κριτική και επιμελή ανασκόπηση των πιο σύγχρονων δεδομένων σχετικά με την επιδημιολογία της ΚΑ, με στόχο να ρίξει περισσότερο φως στους αιτιολογικούς και προγνωστικούς παράγοντες. Τέτοιοι παράγοντες που θα μπορούσαν να οδηγούν σε αύξηση της επίπτωσης (περισσότερες νέες περιπτώσεις) πρέπει να μας κατευθύνουν στην εντατικοποίηση της πρωτογενούς πρόληψης και την ανάπτυξη πιο αποτελεσματικής θεραπείας και διαχείρισης. Πράγματι, η ΚΑ παραμένει μια αυξανόμενη παγκόσμια επιδημία με εκτιμώμενο επιπολασμό >37,7 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως [80-81]. Από το 2011, μόνο στις ΗΠΑ, υπολογίζεται ότι 5,7 εκατομμύρια άτομα ζουν με ΚΑ και 870.000 νέες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο [82].

Πολλά αναπτυσσόμενα έθνη βρίσκονται στη μέση μιας επιδημιολογικής μετάβασης, καθώς το βάρος των ασθενειών μετατοπίζεται γρήγορα από ασθένειες που σχετίζονται με διατροφικές ελλείψεις και λοιμώξεις σε εκφυλιστικές χρόνιες ασθένειες που παρατηρούνται στον ηλικιωμένο πληθυσμό [83]. Εξαιρουμένης της Υποσαχάριας Αφρικής, τα ποσοστά θανάτων από μη μεταδοτικές ασθένειες όπως η ΚΑ αυξάνονται παγκοσμίως. Στοιχεία από τη Μελέτη Παγκόσμιου Φορτίου Νόσων δείχνουν ότι περίπου 17,3 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν από καρδιαγγειακά αίτια το 2013, ποσοστό που αντιστοιχεί σε αύξηση 41% από τον αριθμό των θανάτων που αποδίδονται σε καρδιαγγειακά νοσήματα το 1990 [84].

Η αύξηση του φορτίου των καρδιαγγειακών παθήσεων οφείλεται κατά κύριο λόγο στις δημογραφικές αλλαγές, δηλαδή στον αυξανόμενο γηρασμένο παγκόσμιο πληθυσμό [85]. Η ολοένα αυξανόμενη επίπτωση της ΚΑ παγκοσμίως ήδη από τη δεκαετία του 1970 έως σήμερα έχει περιγραφεί ως επιδημία [86-87]. Μάλιστα, ο αριθμός των νοσηλειών που περιλάμβαναν ΚΑ ως διάγνωση στις ΗΠΑ τριπλασιάστηκε από 1,27 εκατομμύρια το 1979 σε 3,86 εκατομμύρια το 2004 υποδηλώνοντας μια σημαντική οικονομική επιβάρυνση για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης [88]. Αν και η διάγνωση της ΚΑ προμηνύει αυξημένη θνησιμότητα και απώλεια προσαρμοσμένων στην ποιότητα ζωής ετών, η πρόοδος στις θεραπείες που βασίζονται σε αποδείξεις (evidence-based) και η ποιότητα της περίθαλψης στη

σύγχρονη εποχή έχουν βελτιώσει σημαντικά τις εκβάσεις για τους ασθενείς. Για παράδειγμα, μεταξύ 1979 και 2000 στις ΗΠΑ, το απόλυτο ποσοστό 5ετούς επιβίωσης για την ΚΑ αυξήθηκε κατά 9% [89].

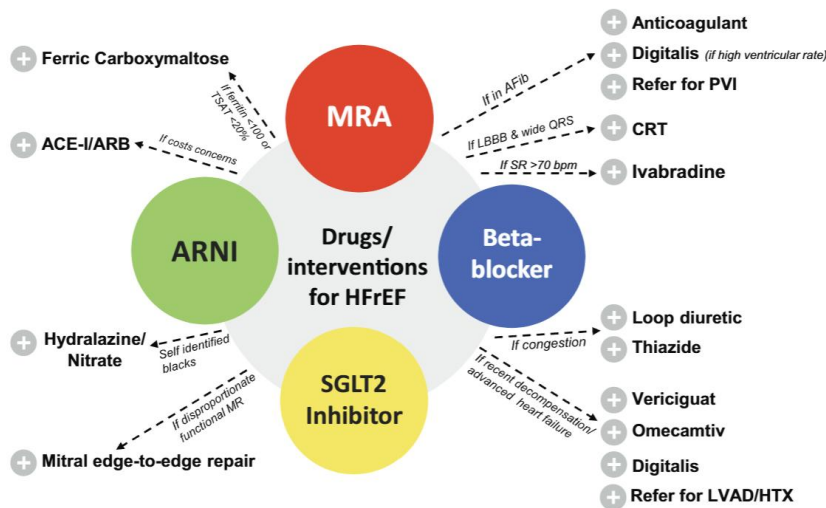
Τις τελευταίες δεκαετίες η επίπτωση της ΚΑ στις ΗΠΑ έχει σταθεροποιηθεί και τα ποσοστά, προσαρμοσμένα στην ηλικία, πιστεύεται ότι μειώνονται [90]. Μεταξύ 1950 και 1999, η επίπτωση της ΚΑ σε γυναίκες από τη μελέτη Framingham μειώθηκε από 420 σε 327 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα-έτη [60]. Ωστόσο, αυτή η μείωση δεν παρατηρήθηκε για τους άνδρες, των οποίων η συχνότητα ΚΑ παρέμεινε σε περίπου 564 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα-έτη. Μεταξύ 2000 και 2010, η προσαρμοσμένη ως προς την ηλικία και το φύλο επίπτωση της ΚΑ μειώθηκε από 315,8 σε 219,3 ανά 100.000 κατοίκους στη μελέτη της κομητείας Olmsted, μια μείωση 37,5% κατά τη διάρκεια της δεκαετίας. Μεγαλύτερη μείωση της συχνότητας της ΚΑ παρατηρήθηκε στις γυναίκες (43%) από ότι στους άνδρες (29%) [91]. Πρέπει να σημειωθεί ότι η συχνότητα της ΚΑ ποικίλλει μεταξύ διαφορετικών εθνοτικών ομάδων. Η Πολυεθνική Μελέτη της Αθηροσκλήρωσης [92], ανέφερε τα υψηλότερα ποσοστά περιστατικών ΚΑ μεταξύ των Αφροαμερικανών ατόμων, ενδιάμεσα ποσοστά μεταξύ των λευκών και των ισπανόφωνων ατόμων και τα χαμηλότερα ποσοστά μεταξύ των Κινεζοαμερικανών ατόμων. Οι διαφορές στους παράγοντες κινδύνου (συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης και του σακχαρώδους διαβήτη), καθώς και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, συμβάλλουν σε αυτήν την εθνοτική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης ΚΑ [92].

Επί του παρόντος, η συχνότητα της ΚΑ στην Ευρώπη είναι περίπου 3/1.000 ανθρώπους ανά έτος (όλες οι ηλικιακές ομάδες) ή περίπου 5/1.000 ανθρώπους ανά έτος σε ενήλικες [94]. Ο επιπολασμός της ΚΑ φαίνεται να είναι 1–2% στους ενήλικες [95]. Καθώς οι μελέτες συνήθως περιλαμβάνουν μόνο διαγνωσμένες περιπτώσεις ΚΑ, ο πραγματικός επιπολασμός είναι πιθανό να υποεκτιμάται και να είναι υψηλότερος [96]. Σημλιωτέο ότι ο επιπολασμός όπως προαναφέρθηκε αυξάνεται με την ηλικία: από περίπου 1% για άτομα ηλικίας <55 ετών σε >10% σε άτομα ηλικίας 70 ετών και άνω [97]. Γενικά πιστεύεται ότι, από τα άτομα με ΚΑ, περίπου το 50% έχει HF_rEF και το 50% έχει HF_rEF / HF_mrEF, κυρίως με βάση μελέτες σε νοσηλευόμενους ασθενείς [98].

2.4 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ΚΑ επιτρέπει σε κάποιον να προσεγγίσει καλύτερα τους στόχους της θεραπείας, οι οποίοι είναι η ανακούφιση από τα συμπτώματα, η αποφυγή εισαγωγών στο νοσοκομείο και η παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης. Η φαρμακευτική θεραπεία είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας για την ΚΑ και βασίζεται στη συνδυασμένη χορήγηση φαρμάκων [99].

Ωστόσο η θεραπεία για τη ΚΑ αποτελείται από συνδυασμό φαρμακολογικών και μη φαρμακολογικών θεραπειών, όπου οι βασικές θεραπευτικές παρεμβάσεις στη HFrEF περιλαμβάνουν τον αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος για την πρόληψη των μακροχρόνιων επιπλοκών της ΚΑ και τη μείωση της θνητότητας (Εικόνα 11) [53, 100]. Με άλλα λόγια, η θεραπεία συχνά επικεντρώνεται σε συνδυασμό μείωσης μεταφορτίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) ή ανταγωνιστές αλδοστερόνης, μείωση των κατεχολαμινών με β- αναστολείς και μείωση του προφορτίου με διουρητικά [101].



Εικόνα 11. Σχηματική αναπαράσταση της σύγχρονης θεραπευτικής αντιμετώπισης της HFrEF.

Όπως προαναφέρθηκε οι νευροορμονικοί ανταγωνιστές αποτελούν τη ραχοκοκαλιά της ιατρικής θεραπείας της HFrEF και περιλαμβάνουν αΜΕΑ, αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARBs), B- αποκλειστές, ανταγωνιστές υποδοχέων αλατοκορτικοειδών (MRAs) ή ανταγωνιστές αλδοστερόνης [102]. Με βάση πιο πρόσφατα δεδομένα, οι ανταγωνιστές υποδοχέα αγγειοτενσίνης και της νεπριλυσίνης (ARNIs), έχουν συσχετιστεί με μείωση στις εισαγωγές ασθενών στο νοσοκομείο και ελαττωμένη θνησιμότητα από ΚΑ σε σύγκριση με αΜΕΑ/ARBs και οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν πλέον την αντικατάσταση των αΜΕΑ ή των ARBs με ARNIs (Εικόνα 11) [103]. Περαιτέρω μείωση της καρδιακής συχνότητας με ιβαμπραντίνη ενδείκνυται σε ασθενείς με ΚΕΑΚ<35%, επίμονα συμπτώματα και φλεβοκομβικό ρυθμό με > 70 παλμούς / λεπτό παρά τις μέγιστες ανεκτές δόσεις β-αναστολέα [101, 104].

Επιπλέον, σημαντική εξέλιξη αποτελούν μερικές μοντέρνες αντιδιαβητικές θεραπείες που μπορεί να βελτιώσουν περαιτέρω τις κλινικές εκβάσεις σε ασθενείς με ΚΑ. Πρόσφατα, η χρήση των γλιφλοζινών (Εικόνα 11) έδειξε εξαιρετικά σημαντική μείωση των νοσηλειών και της νοσηρότητας, όπως επίσης και βελτίωση της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με HFrEF και HFpEF [105]. Επίσης, η βελτιωμένη ασφάλεια των συσκευών υποβοήθησης αριστερής κοιλίας οδηγεί στη συχνότερη χρήση αυτών σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΚΑ [106]. Νέα φάρμακα με νέους μηχανισμούς δράσης, όπως οι ενεργοποιητές καρδιακής μυοσίνης, βρίσκονται υπό έρευνα για ασθενείς με ΚΑ με μειωμένο ΚΕΑΚ [107].

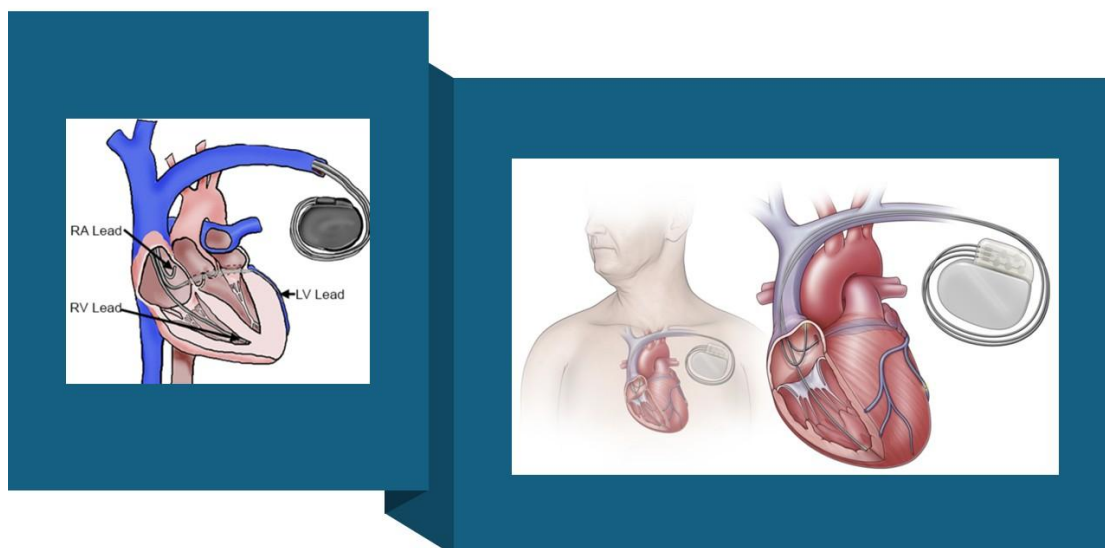
Από την άλλη μεριά, η ΚΑ με διατηρημένο ΚΕΑΚ είναι ετερογενής διαταραχή που παραμένει ελλιπώς κατανοητή και θα συνεχίσει να αυξάνεται σε επιπολασμό με την γήρανση του πληθυσμού. Αν και ορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η σπιρονολακτόνη μπορεί να βελτιώσει τις εκβάσεις σε αυτούς τους ασθενείς, γενικότερα οι παραπάνω θεραπείες της HFrEF δεν έχουν θετικές επιδράσεις με εξαίρεση τις γλιφλοζίνες.

Η θεραπεία της ΚΑ έχει υποστεί μια αξιοσημείωτη εξέλιξη τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες. Πριν από τη δεκαετία του 1980, η κατάκλιση και ο περιορισμός υγρών καθώς και η χορήγηση διουρητικών και δακτυλίτιδας ήταν τα χαρακτηριστικά της μη φαρμακολογικής θεραπείας της ΚΑ. Οι δεκαετίες του 1980 και του 1990 αντιπροσωπεύουν τη «φαρμακολογική εποχή» όπου κατευθυνόταν από τη θεραπεία

με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες με στόχο την αγγειοδιαστολή και τη νευροορμονική καταστολή. Ο αποκλεισμός της ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και αργότερα του συμπαθητικού αποδείχτηκε ιδιαίτερα αποτελεσματικός.

2.5 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ - ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΕΜΦΥΤΕΥΣΙΜΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ

Για την HFrEF υπάρχουν καθιερωμένες φαρμακευτικές θεραπείες που βελτιώνουν τα συμπτώματα, τον κίνδυνο ΑΚΘ και την επιβίωση. Παρόλα αυτά παραμένει σημαντικός υπολειπόμενος κίνδυνος κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών και ΑΚΘ. Επίσης, αρκετοί ασθενείς με HFrEF έχουν ηλεκτρικό και μηχανικό δυσσυγχρονισμό. Η περαιτέρω αντιμετώπιση με ICDs και συστήματα θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) βελτιώνει την επιβίωση και την ποιότητα ζωής σε επιλεγμένους ασθενείς με HFrEF [108]. Επιπλέον, όπως θα αναλυθεί παρακάτω, υπάρχουν ομάδες ασθενών χωρίς ΚΑ αλλά με μυοκαρδιοπάθειες ή καναλοπάθειες που λόγω χαρακτηριστικών υψηλού κινδύνου για ΑΚΘ ωφελούνται από εμφυτεύσεις ICD. Γενικότερα οι θεραπευτικές συσκευές αντιμετώπισης της ΚΑ στοχεύουν στην πρόληψη του ΑΚΘ, τη βελτίωση της καρδιαγγειακής αποτελεσματικότητας και τη μείωση της συμπαθητικής δραστηριοποίησης. Καθώς η ΚΑ υποδηλώνει αυξημένο κίνδυνο αρρυθμιών και ΑΚΘ και η εξάλειψη των αρρυθμιών με φαρμακευτική αγωγή έχει αποδειχθεί μη αποτελεσματική, οι ICDs είναι αποτελεσματικοί για τη θεραπεία κακοήθων αρρυθμιών. Επίσης η φαρμακευτική αγωγή βελτιώνει τη συσταλτικότητα της (ΑΚ) αλλά για να βελτιωθούν τα συμπτώματα και η πρόγνωση, τα φάρμακα από μόνα τους δεν μπορούν να διορθώσουν τα μηχανικά μειονεκτήματα, π.χ. ο κοιλιακός δυσσυγχρονισμός, αποτέλεσμα καθυστέρησης της αγωγής που παρατηρείται συνήθως στην ΚΑ και έχει επιβλαβή μηχανική επίδραση στην κοιλία. Επομένως όλο αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη της θεραπείας του CRT (Εικόνα 12), τη ρύθμιση καρδιακής συσταλτικότητας και την ανάπτυξη συσκευών επισκευής μιτροειδούς βαλβίδας διακαθετηριακά.



Εικόνα 12. Συσκευή θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού.

3. ΓΕΝΙΚΗ ΘΕΩΡΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ ΕΜΦΥΤΕΥΣΙΜΩΝ ΚΑΡΔΙΟ-ΜΕΤΑΤΡΟΠΕΩΝ-ΑΠΙΝΙΔΙΣΤΩΝ

Δευτερογενής πρόληψη

Παρά τις τρέχουσες ενδείξεις εμφύτευσης ICD με βάση τις αρχές τις αποδεικτικής ιατρικής, πολλές πτυχές της χρήσης των συσκευών αυτών παραμένουν αμφιλεγόμενες και ασαφείς, ενώ συνεχίζουν να υπάρχουν ανεπίλυτα ζητήματα και λιγότερο σαφείς ενδείξεις [109-113]. 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 [114]. Ειδικά οι ασθενείς με εκτεταμένη ίνωση και σοβαρά επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ) βρίσκονται σε πολύ υψηλό κίνδυνο θανάτου ή επαναλαμβανόμενων κοιλιακών αρρυθμιών [115]. Με βάση τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι τα πλεονεκτήματα της θεραπείας με ICD είναι περισσότερο εμφανή

και εκσεσημασμένα στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης αιφνιδίου καρδιακού θανάτου.

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν με έμφαση την εμφύτευση ICD σε ασθενείς με αποτραπέντα αιφνίδιο καρδιακό θάνατο μετά από κοιλιακή μαρμαρυγή ή εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία επί της απουσίας αναστρέψιμων αιτιών (Πίνακας 1) [109, 110].

Πίνακας 1. Συστάσεις εμφύτευσης ICDs στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης

Ασθενείς με αποτραπέντα αιφνίδιο καρδιακό θάνατο εξαιτίας κοιλιακής μαρμαρυγής ή εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας επί απουσίας αναστρέψιμων αιτιών¹

Ασθενείς με δομική καρδιοπάθεια και εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία

Ασθενείς χωρίς δομική καρδιοπάθεια και εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία/κοιλιακή μαρμαρυγή

Ασθενείς με συγκοπή καρδιακής αιτιολογίας και ΚΕΑΚ $\leq 35\%$.

Ασθενείς με συγκοπή, ισχαιμική ή μη-ισχαιμική καρδιομυοπάθεια και θετική ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση).

Ασθενείς με εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία/κοιλιακή μαρμαρυγή >48 ώρες μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς υποτροπή της ισχαιμίας και χωρίς ύπαρξη αναστρέψιμων αιτιών.

¹Μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη κοόρτης δείχνει σημαντικό όφελος της θεραπείας με ICD σε ασθενείς με αναταχθείσα καρδιακή ανακοπή που οφείλεται σε αναστρέψιμα αίτια εκτός του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Αυτή η σύσταση βασίζεται στα αποτελέσματα τριών τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, και συγκεκριμένα στις Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), και Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH), οι οποίες συνέκριναν την αποτελεσματικότητα των ICDs και της αντιαρρυθμικής φαρμακευτικής θεραπείας (αποτελούμενης κυρίως από αμιωδαρόνη) όσον αφορά τις εκβάσεις του υποτροπιάζοντα ΑΚΘ και της θνητότητας και κατέδειξαν ξεκάθαρα την υπεροχή της θεραπείας με ICD [116-118]. Είναι επίσης σημαντικό να αναφερθεί ότι μία μετα-ανάλυση των παραπάνω τριών μελετών ανέδειξε 50% μείωση του σχετικού κινδύνου για θάνατο από αρρυθμιολογική αιτία καθώς και 28% μείωση της ολικής θνητότητας σε ασθενείς που έλαβαν ICD [119]. Τέλος, μία μετα-ανάλυση υποπληθυσμών με βάση το ΚΕΑΚ έδειξε μεγαλύτερη μείωση του απόλυτου κινδύνου (Absolute Risk Reduction, ARR) μετά από τρία χρόνια

στους ασθενείς με ΚΕΑΚ<35% [ARR: 11.4%, Number Needed to Treat (NNT): 9] σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΚΕΑΚ>35% (ARR: 2.2%, NNT: 45) [120].

Οι αναστρέψιμες αιτίες αιφνίδιας καρδιακής ανακοπής αποτελούν περίπου το 50% των αναφερόμενων περιπτώσεων. Αυτές περιλαμβάνουν σημαντικές ηλεκτρολυτικές και μεταβολικές διαταραχές, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή γενικότερα τη σοβαρή μυοκαρδιακή ισχαιμία, την προαρρυθμική δράση συγκεκριμένων φαρμάκων συμπεριλαμβανομένων των αντιαρρυθμικών και την παρουσία κοιλιακής προδιέγερσης. Σε ασθενείς με αναστρέψιμο αίτιο αιφνίδιας καρδιακής ανακοπής εμφύτευση ICD γίνεται σε περίπου 40% των επιζώντων, χωρίς να υπάρχουν ξεκάθαρα στοιχεία από τυχαιοποιημένες μελέτες που να δικαιολογούν αυτή την πρακτική [121]. Παρόλα αυτά, μια ανάλυση από το AVID Registry έδειξε ότι οι ασθενείς οι οποίοι διαγιγνώσκονται με “παροδικά” ή “δυσνητικά διορθώσιμα” αίτια απειλητικής για τη ζωή κοιλιακής ταχυκαρδίας/κοιλιακής μαρμαρυγής βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο θανάτου [122]. Πράγματι, αυτοί οι ασθενείς μπορεί να υποκρύπτουν ένα υπόστρωμα το οποίο τους καθιστά σε συνεχή και αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές αρρυθμίες [122]. Σε συμφωνία με αυτή την υπόθεση, η ομάδα του Saba και συν. πραγματοποίησε πρόσφατα μια αναδρομική μελέτη κοόρτης δείχνοντας ότι σε ασθενείς με αναστρέψιμες αιτίες αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, πέραν εκείνης του εμφράγματος του μυοκαρδίου, η θεραπεία με ICD σχετίζεται με αύξηση της επιβίωσης έως 39% την πρώτη τετραετία μετά το αρχικό συμβάν [123, 124]. Διευκρινιστικά πρέπει να αναφερθεί ότι οι ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου είχαν υποβληθεί σε πλήρη στεφανιαία επαναγγείωση [123]. Σε αυτό το πλαίσιο, φάνηκε ότι οι ασθενείς με ICD και αναστρέψιμα αίτια πέραν του εμφράγματος του μυοκαρδίου υπέστησαν πολύ περισσότερες πρόσφορες θεραπείες κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης [125]. Συμπερασματικά, μια υποτιθέμενη αναστρέψιμη αιτία μπορεί να αποκαλύψει προδιάθεση για ηλεκτρική αστάθεια της καρδιάς σε έναν υποπληθυσμό ασθενών εξαιτίας ενός παθολογικού υποστρώματος. Επομένως, παρά την έλλειψη αποδεικτικών τεκμηρίων από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, η θεραπεία με ICD σε ασθενείς που έχουν επιβιώσει από αιφνίδια καρδιακή ανακοπή που οφείλεται σε αναστρέψιμα αίτια πέραν της μυοκαρδιακής ισχαιμίας μπορεί να είναι σε θέση να προσφέρει σημαντικά κλινικά οφέλη [123, 125]. Τέλος, η εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας/κοιλιακής μαρμαρυγής κατά τη διάρκεια των

πρώτων 48 ωρών μετά την επαναγγείωση σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου δεν φαίνεται να σχετίζεται με αρνητική πρόγνωση καθώς οι αρρυθμίες αυτές θεωρούνται “αρρυθμίες επαναγγείωσης”. Πρέπει να τονιστεί ότι προς το παρόν η πιο συνετή προσέγγιση όσον αφορά την εμφύτευση ICD σε συγκεκριμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου με εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία/κοιλιακή μαρμαρυγή που αποδόθηκε σε “αναστρέψιμο αίτιο” φαίνεται να είναι εκείνη η οποία βασίζεται στην εξατομίκευση.

Πρωτογενής Πρόληψη

Η πλειονότητα των ασθενών λαμβάνουν ICD στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Αρκετές μελέτες-ορόσημο όπως η Multicenter Automatic Defibrillator Trial (MADIT I και MADIT II), 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 τον ρόλο της θεραπείας με ICD όσον αφορά την πρόληψη του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με ισχαιμική και μη-ισχαιμική καρδιομυοπάθεια [126-130]. Βασιζόμενες στα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την εμφύτευση ICD στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου λαμβάνουν υπόψιν μόνο το ΚΕΑΚ και τη λειτουργική κατάσταση του ασθενούς με καρδιακή ανεπάρκεια (Πίνακας 2). Ουσιαστικά, όλοι οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά επηρεασμένο ΚΕΑΚ είναι υποψήφιοι για εμφύτευση ICD (Πίνακας 2) [109, 110].

Πίνακας 2. Συστάσεις εμφύτευσης ICD στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης ασθενών με επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας

Ασθενείς με συμπτωματική ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-III) και KEAK $\leq 35\%$ οι οποίοι λαμβάνουν βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή τουλάχιστο για 3 μήνες και έχουν προσδόκιμο επιβίωσης τουλάχιστον ενός έτους*

Ασθενείς με συμπτωματική (NYHA I) ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια και KEAK $\leq 30\%$ οι οποίοι λαμβάνουν βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία τουλάχιστο για 3 μήνες και έχουν προσδόκιμο επιβίωσης τουλάχιστον ενός έτους*

Ασθενείς με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια, KEAK $\leq 40\%$, μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, και πρόκληση εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας κατά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη*

Ασθενείς με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια και KEAK $\leq 40\%$, **<40 ημέρες** μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή **<90 ημέρες** μετά επαναγγείωση και πρόκληση εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας κατά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη

Επιλεγμένοι ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια NYHA IV και KEAK $\leq 35\%$, τουλάχιστο 3 μήνες σε βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και προσδόκιμο επιβίωσης τουλάχιστον ενός έτους με ένδειξη βηματοδότησης ή συγκοπή εξαιτίας κοιλιακής ταχυκαρδίας*

Ασθενείς με συμπτωματική μη-ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-III) και KEAK $\leq 35\%$ οι οποίοι είναι υπό βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία για τουλάχιστον 3 μήνες και έχουν προσδόκιμο επιβίωσης τουλάχιστον ενός έτους

Ασθενείς κατά τη διάρκεια των πρώτων 40 ημερών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου οι οποίοι έχουν ένδειξη μόνιμης βηματοδότησης και πληρούν τα κριτήρια της πρωτογενούς πρόληψης του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου**

Ασθενείς κατά τη διάρκεια των πρώτων 40 ημερών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου με συγκοπή η οποία πιθανότατα οφείλεται σε κοιλιακή ταχυαρρυθμία**

Πιθανό όφελος σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με KEAK $\leq 40\%$, **<40 ημέρες μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου και πρόκληση εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας κατά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη****

Πιθανό όφελος σε μετεμφραγματικούς επαναγγειωμένους ασθενείς με KEAK $>40\%$ με θετικούς μη επεμβατικούς ηλεκτροκαρδιογραφικούς δείκτες και θετική προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση

*Σε ισχαιμικούς ασθενείς τουλάχιστον 40 ημέρες μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή 90 ημέρες μετά την επαναγγείωση.

**Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν επαναγγειωθεί

Παρόλα αυτά, η διαστρωμάτωση κινδύνου με βάση τις παραπάνω οδηγίες είναι κάθε άλλο παρά ιδανική. Σε αυτό το πλαίσιο, πολλοί ειδικοί υποστηρίζουν ότι η χρήση του KEAK ως μοναδικού μέσου για τη διαστρωμάτωση κινδύνου των εν λόγω ασθενών είναι ανεπαρκής και μπορεί να οδηγήσει σε άσκοπη ή υπερβολική χρήση των ICDs [131, 132]. Πράγματι, σε μελέτες όπου η επιλογή των ασθενών βασίσθηκε αποκλειστικά και μόνο στο KEAK 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 NNT σχετικά μεγάλο (11 και 18 στις μελέτες MADIT II SCD-HeFT, αντίστοιχα) [120]. Από την άλλη μεριά, σε μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν και επιπλέον εργαλεία για τη διαστρωμάτωση κινδύνου όπως η προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση (Programmed Ventricular Stimulation, PVS), 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 PVS, 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) [120]. Όμως, σε μια πρόσφατη συστηματική ανάλυση για την αξία της PVS στους ασθενείς με προηγηθέν έμφραγμα του μυοκαρδίου και LVEF $\leq 40\%$ χωρίς όμως μη-εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, η ευαισθησία της PVS για την πρόγνωση αρρυθμιολογικών συμβάντων ήταν 58.1% και ειδικότητά της 69.5% [133]. Πέραν της PVS, αρκετοί μη επεμβατικοί δείκτες περιλαμβανομένων ηλεκτροκαρδιογραφικών [κοιλιακή εκτοπία, όψιμα δυναμικά, παρατεταμένο διάστημα QTc, εναλλαγή του κύματος T (T-wave alternans), μη φυσιολογική μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (heart rate variability), μη φυσιολογική διακύμανση του του καρδιακού ρυθμού μετά από έκτακτες κοιλιακές συστολές (heart rate turbulence)], βιοδεικτών όπως το BNP, απεικονιστικών δεικτών ενδεικτικών ίνωσης και γενετικών δεικτών όπως συγκεκριμένες μεταλλάξεις έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και μπορεί να φανούν χρήσιμοι για την επιλογή των υποψήφιων ασθενών για θεραπεία με ICD [134-137]. Όσον αφορά το ηλεκτροκαρδιογράφημα και τους ηλεκτροκαρδιογραφικούς δείκτες, όταν χρησιμοποιούνται μεμονωμένα έχουν χαμηλή θετική προγνωστική αξία η οποία όμως αυξάνεται σημαντικά όταν χρησιμοποιούνται συνδυαστικά [135]. Φαίνεται ότι μια πολυπαραγοντική προσέγγιση η οποία θα περιλαμβάνει πολλαπλές μεθόδους διαστρωμάτωσης (μη επεμβατικές και επεμβατικές) ίσως τελικά προσφέρει καλύτερη διαστρωμάτωση κινδύνου αυξάνοντας το σχετικό όφελος των ICDs [135, 136]. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να συνυπολογίζεται και η επίδραση των συνυπαρχουσών συνοσηροτήτων. 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 [135]. Πράγματι, η προχωρημένη ηλικία

και συννοσηρότητες όπως η νεφρική ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, εξασθενούν το όφελος των ICDs [138-143]. Σημειωτέον, έχουν αναπτυχθεί αρκετά σκορ διαστρωμάτωσης κινδύνου για εξατομικευμένη πρόβλεψη του κλινικού οφέλους της θεραπείας με ICD. Τα μοντέλα αυτά περιλαμβάνουν δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, συννοσηρότητες και υπερηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους, αλλά όχι αρρυθμιολογικούς δείκτες [113, 141-143].

Λαμβάνοντας υπόψιν ότι η θεραπεία με ICD συσχετίζεται με δυνητικές επιπλοκές όπως λοιμώξεις, προβλήματα με τα καλώδια και απρόσφορες εκφορτίσεις, η δόκιμη επιλογή των υποψήφιων προς εμφύτευση ασθενών ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη σχέση κόστους/οφέλους είναι πολύ σημαντική. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 18 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών ανέδειξε ένα συνολικό ποσοστό επιπλοκών 9.1% τους πρώτους 16 μήνες μετά την εμφύτευση ICD [144]. Επιπλέον, πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η μακροπρόθεσμη επίπτωση των μηχανικών επιπλοκών και των λοιμώξεων των καλωδίων ίσως να είναι στην ‘πραγματική ζωή’ αρκετά μεγαλύτερη από ότι στις κλινικές μελέτες [145]. Πιο συγκεκριμένα, στην εν λόγω κοόρτη, οι μηχανικές επιπλοκές και οι λοιμώξεις των καλωδίων έφθασαν το 24% σε βάθος 10 ετών [145].

Παρότι οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρονται στους ασθενείς με ΚΕΑΚ<40%, είναι ευρέως γνωστό ότι συγκεκριμένοι ασθενείς με LVEF >40% μπορεί επίσης να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Παρομοίως, ο απόλυτος αριθμός των ασθενών με LVEF >30% οι οποίοι εμφανίζουν αιφνίδιο καρδιακό θάνατο στον γενικό πληθυσμό είναι πολύ μεγαλύτερος από τον αριθμό των ασθενών “υψηλού κινδύνου” με LVEF <30%. Στην αρκετά πρόσφατη Ελληνική πολυκεντρική μελέτη Post Myocardial Infarction Risk Stratification for Sudden Cardiac Death in Patients with Preserved Ejection Fraction (PRESERVE-EF) μελετήθηκαν 575 μετεμφραγματικοί και πλήρως επαναγγειωμένοι ασθενείς με LVEF >40% από 40 ημέρες έως και τρία χρόνια μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου [146]. Ως υψηλού κινδύνου θεωρήθηκαν οι ασθενείς οι οποίοι είχαν τουλάχιστον έναν θετικό ηλεκτροκαρδιογραφικό μη επεμβατικό παράγοντα κινδύνου, όπως έκτακτες κοιλιακές συστολές, μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, θετικά όψιμα δυναμικά, παρατεταμένο διάστημα QTc, αυξημένη εναλλαγή του κύματος T (T-wave alternans),

μειωμένη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού (heart rate variability), παθολογική επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού μετά από έκτακτες κοιλιακές συστολές (heart rate turbulence) [146]. Οι ασθενείς αυτοί υπεβλήθησαν σε PVS και σε όσους η πρόκληση ήταν θετική τοποθετήθηκε ICD. Τελικά, 37 ασθενείς έλαβαν ICD, και μετά από μια μέση περίοδο παρακολούθησης 32 μηνών, 9 ICDs (1.57% του συνόλου του ελεγχόμενου πληθυσμού) ενεργοποιήθηκαν με πρόσφορο τρόπο. Σημαντικά, ο παραπάνω αλγόριθμος δύο επιπέδων απέδωσε 100% ευαισθησία, 93.8% ειδικότητα, και 100% αρνητική προγνωστική αξία όσον αφορά τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο/κοιλιακή ταχυαρρυθμία ή/και την πρόσφορη ενεργοποίηση των ICDs [146].

Η πρώιμη εμφύτευση ICD σε ασθενείς με σημαντικά επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας αμέσως μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου γενικά αποθαρρύνεται από τις τρέχουσες οδηγίες [109-111]. Δυο σημαντικές μελέτες, οι Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT) και Immediate Risk Stratification Improves Survival (IRIS), απέτυχαν να δείξουν βελτίωση της επιβίωσης σε ασθενείς με εμφύτευση ICD τις πρώτες 40 ημέρες μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου παρά τη σημαντική μείωση του αρρυθμικού θανάτου [147, 148]. Αυτό φαίνεται να εξηγείται από την ταυτόχρονη αύξηση της θνητότητας που οφείλεται σε μη αρρυθμικές αιτίες όπως η καρδιακή ανεπάρκεια ‘αντλίας’ και σε μηχανικές επιπλοκές του εμφράγματος [147-149]. Σε αντίθεση με τα παραπάνω, μία ερευνητική ομάδα από την Αυστραλία υποστηρίζει ότι η πρώιμη διαστρωμάτωση αρρυθμολογικού κινδύνου με PVS ίσως να είναι ωφέλιμη σε μετεμφραγματικούς επαναγγειωμένους ασθενείς με LVEF $\leq 40\%$. Πράγματι, μια αρνητική PVS (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 [150]. Αντίθετα, μια θετική πρώιμη PVS, ακόμη και αν αυτή επιτευχθεί σε μια δεύτερη προσπάθεια μετά από μια πρώτη αρνητική PVS, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου ή κακοήθους αρρυθμίας [151]. Σε αυτό το πλαίσιο, η εν εξελίξει προοπτική μελέτη PROTECT-ICD εξετάζει το κατά πόσο μια πρώιμη ηλεκτροφυσιολογική μελέτη τις πρώτες 40 ημέρες μετά από το έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί να καθοδηγήσει την προφυλακτική τοποθέτηση ICD, μελετώντας το κατά πόσο μια τέτοια στρατηγική μπορεί να οδηγήσει στη μείωση του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και των κακοήθων

αρρυθμιών [152]. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες ήδη προτείνουν την πρώιμη PVS μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (εντός 10 ημερών) σε ασθενείς με LVEF $\leq 40\%$ με ένδειξη IIb [110].

Είναι ευρέως γνωστό ότι τα οφέλη της θεραπείας με ICD σε ασθενείς με μη-ισχαιμική καρδιομυοπάθεια είναι λιγότερο ισχυρά σε σχέση με την ισχαιμική καρδιομυοπάθεια. Παρόλα αυτά, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν την τοποθέτηση ICD στους ασθενείς λειτουργικής κλάσης NYHA II-III με LVEF $\leq 35\%$ (Πίνακας 2). Η αξία της θεραπείας με ICD σε ασθενείς με μη-ισχαιμική καρδιομυοπάθεια αμφισβητήθηκε πρόσφατα εξαιτίας των αποτελεσμάτων της μελέτης DANISH η οποία απέτυχε να δείξει σημαντική μείωση της ολικής θνητότητας παρά τη σημαντική μείωση του αιφνίδιου αρρυθμικού καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με μη-ισχαιμική καρδιομυοπάθεια και LVEF $\leq 35\%$ [153]. Όμως, πρέπει να σημειωθεί ότι η αυξημένη εφαρμογή βέλτιστης φαρμακευτικής θεραπείας καρδιακής ανεπάρκειας καθώς και η υψηλή επίπτωση θεραπείας καρδιακού επανασυχρονισμού στον πληθυσμό της μελέτης ίσως μείωσε τον κίνδυνο του θανάτου και ειδικότερα του αρρυθμικού θανάτου, περιορίζοντας τα πλεονεκτήματα της θεραπείας με ICD. Επιπρόσθετα, πρέπει να τονιστεί ότι σε ασθενείς < 68 ετών, η ολική θνητότητα ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα που έλαβε ICD [153]. Αυτό το εύρημα υποδεικνύει ότι η αυξημένη ηλικία και πιθανόν οι σχετιζόμενες συννοσηρότητες μετριαζουν την επίδραση της θεραπείας με ICD στην ολική θνητότητα. Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει το γεγονός ότι πρόσφατες μετα-αναλύσεις οι οποίες συμπεριέλαβαν τα αποτελέσματα της μελέτης DANISH ανέδειξαν σημαντική μείωση της ολικής θνητότητας, συμπεριλαμβανομένου του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, σε ασθενείς με μη-ισχαιμική καρδιομυοπάθεια που είχαν λάβει ICD [134, 154, 155]. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, τα επιπλέον επεμβατικά και μη επεμβατικά εργαλεία διαστρωμάτωσης αρρυθμιολογικού κινδύνου φαίνεται να προσφέρουν ιδιαίτερη βοήθεια, ειδικά στην περίπτωση της μη-ισχαιμικής καρδιομυοπάθειας. Οι αρρυθμικοί δείκτες κινδύνου, η ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση, η ανίχνευση συγκεκριμένων γονιδιακών μεταλλάξεων και η ύπαρξη μυοκαρδιακής ίνωσης που είναι ανιχνεύσιμη με τη μαγνητική τομογραφία καρδιάς βοηθούν στο να αναγνωριστεί ο πραγματικός πληθυσμός “υψηλού κινδύνου” που θα ωφεληθεί περισσότερο από την τοποθέτηση ICD [134].

Ο ρόλος της PVS όσον αφορά τη διαστρωμάτωση του αρρυθμιολογικού κινδύνου σε ασθενείς με μη-ισχαιμική καρδιομυοπάθεια παραμένει αμφιλεγόμενος. Οι Αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίζουν ότι θα πρέπει να γίνεται ηλεκτροφυσιολογική μελέτη μόνο στην περίπτωση της συγκοπής αγνώστου αιτιολογίας [109]. Από την άλλη μεριά, οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν ότι η PVS μπορεί να χρησιμοποιείται ως μέσο διαστρωμάτωσης αρρυθμιολογικού κινδύνου σε ασθενείς με διατακτική καρδιομυοπάθεια με ένδειξη κλάσης IIb [110]. Η πιθανή αξία της PVS στους ασθενείς με διατακτική καρδιομυοπάθεια ενισχύθηκε πρόσφατα από μια προοπτική μελέτη 157 ασθενών η οποία, κατά τη διάρκεια της μακρόχρονης παρακολούθησης, έδειξε ότι οι πρόσφορες θεραπείες των ICDs ή οι περιπτώσεις αιφνίδιου καρδιακού θανάτου ήταν σημαντικά περισσότερες στους ασθενείς με θετική PVS [156].

Το θέμα της βέλτιστης φαρμακευτικής θεραπείας στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια χρήζει ιδιαίτερης προσοχής. Η αυξανόμενη εφαρμογή των σύγχρονων θεραπειών με βάση τις αρχές της αποδεικτικής ιατρικής οδηγεί στη μείωση του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου όπως φάνηκε στις μεγάλες κλινικές μελέτες-ορόσημο της καρδιακής ανεπάρκειας. Ειδικότερα, μια πρόσφατη ανάλυση 12 κλινικών μελετών από το 1995 έως το 2014 ανέδειξε μείωση του αιφνίδιου θανάτου της τάξης του 44% [157]. Επομένως, τα κριτήρια εμφύτευσης ICD στην εποχή των σύγχρονων φαρμακευτικών θεραπειών πρέπει να είναι αυστηρότερα, κάτι που ίσως πρέπει να εφαρμόζεται περισσότερο στην περίπτωση της μη-ισχαιμικής καρδιομυοπάθειας. Πρέπει ακόμη να αναφερθεί ότι οι σύγχρονες φαρμακευτικές θεραπείες καθώς και άλλοι παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν στην αύξηση του LVEF μετά την εμφύτευση ICD. Πράγματι, οι Zhang και συν. 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 [158]. Πρέπει λοιπόν να γίνει αντιληπτό ότι η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια δυναμική ασθένεια και ως εκ τούτου η περιοδική αξιολόγηση του αρρυθμιολογικού κινδύνου συμπεριλαμβανομένων των προαναφερθέντων παραμέτρων πέραν του ΚΕΑΚ θεωρείται επιβεβλημένη. Σε συμφωνία με τα παραπάνω, οι Kiri και συν. έδειξαν ότι περίπου 25% των ασθενών που λαμβάνουν ICD για πρωτογενή πρόληψη μπορεί να μην πληρούν τις ενδείξεις τοποθέτησης με βάση τις κατευθυντήριες

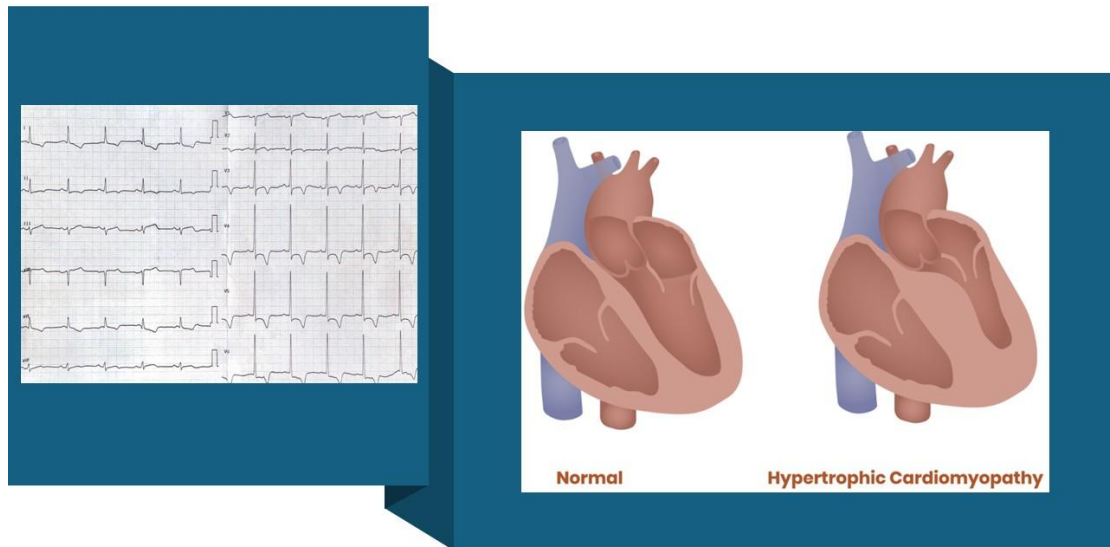
οδηγίες τη στιγμή της αλλαγής γεννήτριας και αυτοί οι ασθενείς στη συνέχεια έχουν σημαντικά λιγότερες θεραπείες από τους ICDs [159]. Ωστόσο, μια απόφαση για στέρηση του ICD σε ασθενείς με βελτιωμένο ΚΕΑΚ θα συνεπαγόταν και πάλι κάποιο κίνδυνο καθώς έχει δεχθεί ότι πρόσφορες εκφορτίσεις μπορούν να προκύψουν και μετά της αλλαγής της γεννήτριας στους ασθενείς αυτούς [160]. Επομένως, είναι λογικό να υποθέσουμε ότι μια πολυπαραγοντική εξατομικευμένη εκτίμηση του κινδύνου είναι η πιο κατάλληλη τακτική σε αυτές τις περιπτώσεις.

Κληρονομικές Καρδιομυοπάθειες και Διαυλοπάθειες

Γενικά, οι ασθενείς με κληρονομικές καρδιομυοπάθειες και διαυλοπάθειες που λαμβάνουν ICD είναι νεότεροι από τους αντίστοιχους με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια. Επίσης, μακροπρόθεσμα οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν πιο συχνά επιπλοκές όπως προβλήματα με τα καλώδια και απρόσφορες εκφορτίσεις [161-163]. Σε αυτές τις περιπτώσεις και ειδικά όταν δεν υπάρχει βραδυκαρδιακή ένδειξη βηματοδότητησης, φαίνεται να είναι προτιμότερη η τοποθέτηση μονοεστιακών ICDs εξαιτίας της μείωσης του μακροπρόθεσμου κινδύνου των λοιμώξεων και άλλων επιπλοκών που σχετίζονται με τα καλώδια. Παρά την απουσία κολπικού καλωδίου το οποίο δυνητικά προσφέρει καλύτερη διάκριση των αρρυθμιών και με κατάλληλο προγραμματισμό των συσκευών, δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των μονοεστιακών και διεστιακών ICDs όσον αφορά τις απρόσφορες θεραπείες και τη θνητότητα [164]. Η δυνητική χρήση υποδόριων απινιδιστών είναι μια ακόμη επιλογή για αυτή την κατηγορία ασθενών και συζητείται διεξοδικότερα παρακάτω.

Υπερτροφική Καρδιομυοπάθεια

Η υπερτροφική καρδιομυοπάθεια είναι μια κληρονομική καρδιομυοπάθεια η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και κοιλιακών αρρυθμιών κυρίως κατά τη διάρκεια της άσκησης (Εικόνα 13).



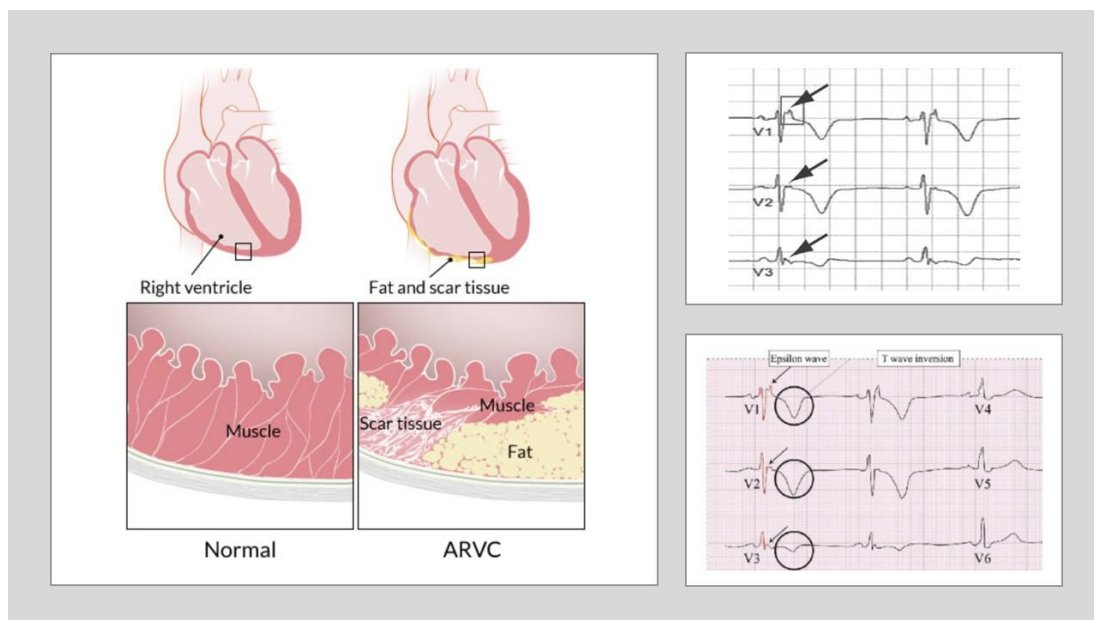
Εικόνα 13. Ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα και σχηματική απεικόνιση τυπικής υπερτροφικής καρδιομυοπάθειας με ασύμμετρη υπερτροφία στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα.

Πολλοί παράγοντες κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο έχουν κατά καιρούς περιγραφεί στη βιβλιογραφία. Μείζονες παράγοντες κινδύνου αποτελούν ο αποτραπέντας αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, η εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, το οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, η συγκοπή (πλην της αντανakλαστικής), η εκσεσημασμένη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (≥ 30 mm), τα πολλαπλά/επαναλαμβανόμενα επεισόδια μη εμμένουσας ΚΤ, το ανεύρυσμα της κορυφής της αριστερής κοιλίας, οι τιμές ΚΕΑΚ $< 50\%$, και η εκτεταμένη καθυστέρηση ενίσχυσης γαδολινίου στη μαγνητική τομογραφία καρδιάς (ύπαρξη εκτεταμένης ίνωσης) [112, 165]. Η θεραπεία με ICD θα πρέπει να εφαρμόζεται άμεσα σε όλες τις περιπτώσεις δευτερογενούς πρόληψης. Σε ασθενείς με ≥ 1 μείζονες παράγοντες κινδύνου θα πρέπει γίνεται εμφύτευση ICD στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης [165]. Επιπλέον άλλοι 'τροποποιητές' κινδύνου όπως η υποτασική απάντηση στην άσκηση, η σημαντική απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας κατά την ηρεμία και η ηλικία < 60 έτη θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν [165]. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν προτείνουν ούτε τον γενετικό έλεγχο, ούτε την PVS ως μέσα διαστρωμάτωσης κινδύνου [109]. Τέλος, οι υποδόριοι

απινιδωτές μπορεί να πλεονεκτούν ως επιλογή στους νέους ασθενείς (βλέπε παρακάτω) [165].

Αρρυθμιογόνος Καρδιομυοπάθεια της Δεξιάς Κοιλίας

Η αρρυθμιογόνος καρδιομυοπάθεια της δεξιάς κοιλίας είναι μια κληρονομική καρδιομυοπάθεια η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και κοιλιακών αρρυθμιών κυρίως κατά τη διάρκεια της άσκησης (Εικόνα 14) [166, 167].



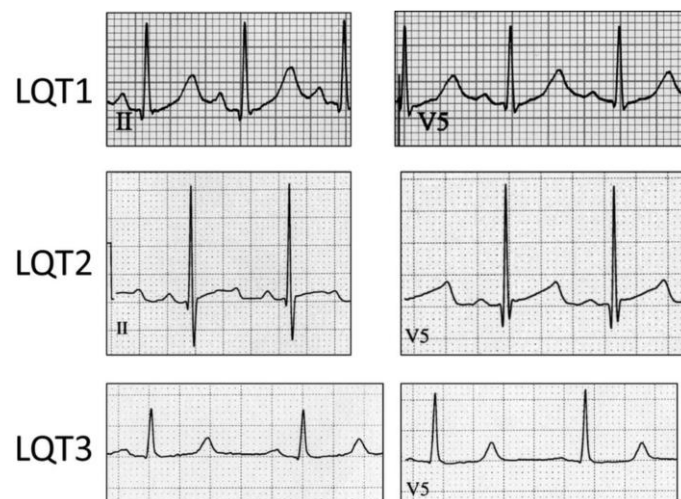
Εικόνα 14. Απεικόνιση των δομικών ανωμαλιών και ειδικών ηλεκτροκαρδιογραφικών ανωμαλιών στην αρρυθμιογόνο καρδιομυοπάθεια της δεξιάς κοιλίας.

Όπως και σε άλλες περιπτώσεις, έτσι και σε ασθενείς με αρρυθμιογόνο καρδιομυοπάθεια της δεξιάς κοιλίας με ιστορικό αποτραπέντος αιφνίδιου καρδιακού θανάτου ή εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας προτείνεται με έμφαση η εμφύτευση ICD στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης. Μείζονες παράγοντες κινδύνου για αρρυθμιολογικά συμβάντα σε αυτούς τους ασθενείς αποτελούν η αγνώστου αιτιολογίας συγκοπή, τα επεισόδια μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας και η μέτρια ή σοβαρή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής ή της δεξιάς κοιλίας. Σε

κείμενο ομοφωνίας η διεθνής ομάδα εργασίας για τη θεραπεία της αρρυθμογόνου δυσπλασίας της δεξιάς κοιλίας υποστηρίζει ότι η παρουσία οποιουδήποτε από τους παραπάνω μείζονες παράγοντες κινδύνου αποτελεί ένδειξη κλάσης IIa για την τοποθέτηση ICD στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης [166, 167]. Παρόλα αυτά, οι πιο πρόσφατες Αμερικανικές οδηγίες δεν προτείνουν την εμφύτευση ICD για πρωτογενή πρόληψη σε ασθενείς με αρρυθμογόνο δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας και μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία [109]. Ακόμη, κάθε φορά θα πρέπει να συνυπολογίζεται η σχέση οφέλους και κόστους καθώς οι πιθανές επιπλοκές όπως τα προβλήματα με τη συσκευή ή τα καλώδια και οι απρόσφορες εκφορτίσεις ξεπερνούν το επίπεδο του 8% ασθενών/έτος [166, 167].

Σύνδρομο Μακρού QT

Τα συγγενή σύνδρομα μακρού QT (Long QT Syndromes - LQTS) είναι μια οικογένεια πρωτοπαθών ηλεκτρικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από αυξημένη διάρκεια και ετερογένεια της κοιλιακής επαναπόλωσης και προδιαθέτουν σε πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes) και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (Εικόνα 15) [168, 169].



Εικόνα 15. Ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα των τριών πιο συχνών τύπων συνδρόμου μακρού QT.

Όπως είναι γνωστό, η συμπαθητική δραστηριότητα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση των αρρυθμιών αυτών και επομένως οι β-αποκλειστές αποτελούν την κύρια θεραπεία σε ασθενείς με LQTS και QTc ≥ 470 msec [109, 112, 168]. Εκτός από τους ασθενείς με αναταχθείσα καρδιακή ανακοπή, θα πρέπει ίσως να γίνεται εμφύτευση ICD και στους ασθενείς με LQTS και επαναλαμβανόμενα συγκοπτικά επεισόδια που βρίσκονται σε θεραπεία με β-αποκλειστή [109, 168, 170]. Η τοποθέτηση κολπικού καλωδίου μπορεί να είναι απαραίτητη σε αυτούς τους ασθενείς (τοποθέτηση διεστιακού ICD) καθώς η συνεχής κολπική βηματοδότηση με σχετικά υψηλή συχνότητα μπορεί να βραχύνει το διάστημα QT.

Σύνδρομο Βραχέος QT

Το σύνδρομο του βραχέος QT (Short QT Syndrome - SQTS) είναι μια σπάνια διαυλοπάθεια που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με SQTS βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο συγκοπής, ακόμη και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, που φθάνει το επίπεδο του 40% έως την ηλικία των 40 ετών [171]. Η τοποθέτηση ICD έχει ξεκάθαρη ένδειξη σε ασθενείς με αναταχθείσα καρδιακή ανακοπή ή εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία / κοιλιακή μαρμαρυγή [109, 168, 171]. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με SQTS δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την τοποθέτηση ICD. Όσον αφορά τους ασθενείς με SQTS και ισχυρό οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου καρδιακού θανάτου υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σύμφωνα με τα οποία η τοποθέτηση ICD θα πρέπει να εξετάζεται [171].

Σύνδρομο Brugada

Το σύνδρομο Brugada (BrS) είναι μια πρωτοπαθής ηλεκτρική διαταραχή που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου εξαιτίας κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών (Εικόνα 16).



Εικόνα 16. Τυπική ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα συνδρόμου Brugada (μοτίβο τύπου I με χαρακτηριστικές ανσπάσεις ST σε V1-V2).

Στους συμπτωματικούς ασθενείς, δηλαδή εκείνους με αποτραπέντα αιφνίδιο καρδιακό θάνατο/εμμένουσα ΚΤ, συγκοπή, ή νυχτερινή αγωνιώδη αναπνοή, θα πρέπει να εμφυτεύεται ICD σε όλες τις περιπτώσεις [168]. Σε αντίθεση με την παραπάνω σαφή σύσταση, η διαστρωμάτωση κινδύνου και η αντιμετώπιση των ασυμπτωματικών περιπτώσεων παραμένει αμφιλεγόμενη [172, 173]. Πολλοί κλινικοί, ηλεκτροκαρδιογραφικοί και επεμβατικοί δείκτες έχουν συσχετισθεί με αυξημένο αρρυθμικό κίνδυνο. Αυτοί περιλαμβάνουν την ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα του αυτόματου τύπου I Brugada μοτίβου (Εικόνα 16), το κατακερματισμένο QRS, την πρώιμη επαναπόλωση στις κατωτεροπλάγιες απαγωγές, το ευρύ και/ή μεγάλο κύμα S στην απαγωγή I, τη δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου, το αυξημένο διαστήμα Tpeak-Tend, το αυξημένο διάστημα PQ ≥ 170 msec στην απαγωγή V1, το παρατεταμένο διάστημα QTc, την αυξημένη εναλλαγή του κύματος T (T-wave alternans), την ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής, την πρώιμη ανάσπαση του τμήματος ST κατά τη φάση αποκατάστασης της δοκιμασίας κόπωσης, την βραχεία κοιλιακή δραστική ανερέθιστη περίοδο (< 200 msec) και την πρόκληση ΚΤ / ΚΜ κατά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη [172, 173]. Παρότι η αξία της PVS όσον αφορά τη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασυμπτωματικών ασθενών με BrS αμφισβητείται, υπάρχουν δεδομένα που συνηγορούν υπέρ της προγνωστικής της αξίας για μελλοντικά αρρυθμικά επεισόδια και ειδικότερα όταν χρησιμοποιούνται λιγότερο επιθετικά πρωτόκολλα (έως δύο έκτακτα ερεθίσματα) [173-176]. Επομένως, η εμφύτευση ICD είναι εύλογη στις περιπτώσεις με ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα αυτόματου ή επαγόμενου με το εμπύρετο τύπου I Brugada και ταυτόχρονη ύπαρξη

επιπλέον κλινικών και ηλεκτροκαρδιογραφικών παραμέτρων υψηλού κινδύνου ή θετική PVS [172-176].

Κατεχολαμινεργική Πολύμορφη Κοιλιακή Ταχυκαρδία

Η κατεχολαμινεργική πολύμορφη ΚΤ (Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia - CPVT) είναι μια σπάνια κακοήθης διαυλοπάθεια που σχετίζεται με υψηλή επίπτωση αιφνίδιου καρδιακού θανάτου κυρίως κατά τη διάρκεια της παιδικής και εφηβικής ηλικίας [168, 177]. Στην αρρυθμιολογική αυτή οντότητα το φυσικό και ψυχολογικό στρες μπορούν να επάγουν πολύμορφη ή αμφίδρομη (bidirectional) ΚΤ [177]. Γενικά το βασικό ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι φυσιολογικό. Έχει επισημανθεί ότι η εικόνα πρώιμης επαναπόλωσης σε ασθενείς με CPVT σχετίζεται με συγκοπή και ότι στα πλαίσια της συγκοπής η ύπαρξη πρώιμης επαναπόλωσης αποτελεί παράγοντα κινδύνου [178]. Σε ασθενείς με CPVT που θεραπεύονται με επαρκείς ή μέγιστες ανεκτές δόσεις β-αποκλειστών και συνεχίζουν να παρουσιάζουν επαναλαμβανόμενα επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας ή συγκοπής προτείνεται η εντατικοποίηση της θεραπείας με εφαρμογή συνδυαστικής θεραπευτικής αγωγής (π.χ. β-αποκλειστής, φλεκαϊνίδη), με συμπαθητική απονεύρωση της αριστερής κοιλίας και/ή με τοποθέτηση ICD [109]. Η βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής και/ή η συμπαθητική απονεύρωση μετά την τοποθέτηση ICD είναι πράξεις επιβεβλημένες στους ασθενείς με CPVT καθώς τυχόν πρόσφορες εκφορτίσεις μπορεί αυτές καθαυτές να επιδεινώσουν τις κοιλιακές αρρυθμίες και να προκαλέσουν ηλεκτρική θύελλα κάτι που εξηγείται από την απελευθέρωση κατεχολαμινών από τον πόνο και τον φόβο [177]. Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι οι απρόσφορες εκφορτίσεις και οι επιπλοκές που σχετίζονται με τα καλώδια είναι πολύ συχνές σε αυτόν τον πληθυσμό [163].

Σύνδρομο Πρώιμης Επαναπόλωσης

Το σύνδρομο πρώιμης επαναπόλωσης (Early Repolarization Syndrome - ERS) αποτελεί μια από τις εκφάνσεις των συνδρόμων του κύματος J που περιλαμβάνουν το BrS και σχετίζονται συνολικά με αυξημένη προδιάθεση για πολύμορφη ΚΤ και ΚΜ [172]. Η ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα η οποία θεωρείται κακοήθης περιλαμβάνει κόμβωση ή επιπέδωση (notching ή slurring) στο τέλος του QRS ταυτόχρονα με ανάσπαση του τμήματος ST που έχει οριζόντια ή κατιούσα φορά στις κατωτεροπλάγιες απαγωγές [172, 179]. Το Shanghai Score System το οποίο περιλαμβάνει μια πλειάδα κλινικών και ηλεκτροκαρδιογραφικών παραμέτρων προτάθηκε πρόσφατα ως εργαλείο για τη διάγνωση του ERS [172]. Οι ασθενείς με ERS και προηγηθείσα αναταχθείσα καρδιακή ανακοπή ή εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία πρέπει να λαμβάνουν ICD (ένδειξη κλάσης Ι) [109, 168, 172]. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με ERS, συγκοπή και ισχυρό οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου καρδιακού θανάτου καθώς και οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με κακοήθη ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα και ισχυρό οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου καρδιακού θανάτου θα πρέπει επίσης να εξετάζονται ως πιθανοί λήπτες θεραπείας με ICD [168, 172].

Οι Απινιδιστές σε Συγγενείς Καρδιοπάθειες

Η εμφύτευση ICDs στους ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια ενέχει σημαντικές προκλήσεις. Αρκετά συχνά προκαλούνται σημαντικές τεχνικές δυσκολίες εξαιτίας ανατομικών κωλυμάτων όπως αποφραγμένων φλεβών, νόσου των κολποκοιλιακών βαλβίδων και ενδοκαρδιακών επικοινωνιών (shunts) [180]. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση αναφέρθηκαν αρκετά υψηλά ποσοστά πρόσφορων εκφορτίσεων στους ασθενείς αυτούς, τόσο στα πλαίσια της πρωτογενούς όσο και δευτερογενούς πρόληψης [181]. Εξαιτίας των νεαρότερων ηλικιών και των χαμηλότερων ποσοστών θανάτου, τα οφέλη των ICDs φαίνεται να είναι μεγαλύτερα στους ασθενείς με συγγενή καρδιακή νόσο από τους ασθενείς με επίκτητη καρδιοπάθεια [181]. Παρόλα αυτά, τα ποσοστά των απρόσφορων εκφορτίσεων και των επιπλοκών στον πληθυσμό αυτό είναι υψηλά και θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπ' όψιν [181]. Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες [109], επισημαίνεται ότι στις περιπτώσεις

εμμένουσας ή αιμοδυναμικά ασταθούς ΚΤ θα πρέπει πρώτα να διορθώνονται τυχόν υπολειπόμενες αιμοδυναμικές διαταραχές (είτε με καθετηριασμό, είτε χειρουργικά), και μετά να γίνεται εκτίμηση για πιθανή κατάλυση της αρρυθμίας ή εμφύτευση ICD. Όσον αφορά τη δευτερογενή πρόληψη, συνίσταται η εμφύτευση ICD επί απουσίας αναστρέψιμων αιτιών [109]. Σε ασθενείς με διορθωμένη φυσιολογία Fontan και αυξημένο αρρυθμικό φορτίο η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη είναι χρήσιμη στην αξιολόγηση του αρρυθμιολογικού κινδύνου και εάν αποβεί θετική θα πρέπει να τοποθετείται ICD (ένδειξη κλάσης IIa) [109]. Επιπλέον, στους ασθενείς με συγκοπή και διορθωμένα μέτρια ή σοβαρά σύμπλοκη συγγενή καρδιακή νόσο και τουλάχιστον μέτρια συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή σημαντική υπερτροφία, θα πρέπει να γίνεται εμφύτευση ICD με ή χωρίς θετική ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (ένδειξη κλάσης IIa) [109]. Εξαιτίας της νεαρής ηλικίας των ασθενών με συγγενή καρδιακή νόσο και ICDs (μέση ηλικία εμφύτευσης τα 36.5 έτη) [181], ίσως να έχει κάποια πλεονεκτήματα η χρήση υποδόριων ICDs (βλέπε παρακάτω).

Εμφύτευση Απινιδιστών στην Παιδική Ηλικία

Οι ενδείξεις για την εμφύτευση ICDs στα παιδιά δεν διαφέρουν ουσιαστικά από εκείνες των ενηλίκων. Οι ICDs χρησιμοποιούνται με αυξανόμενη συχνότητα στην παιδική ηλικία με στόχο την πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε περιπτώσεις συγγενούς καρδιακής νόσου, καρδιομυοπαθειών και διαυλοπαθειών [182, 183]. Αξίζει να αναφερθεί ότι τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια σχετική αύξηση της εμφύτευσης στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης σε σχέση με τη δευτερογενή πρόληψη [183]. Για αυτή την τάση φαίνεται να είναι υπεύθυνη η τεχνολογική πρόοδος, η γρηγορότερη διάγνωση των διαυλοπαθειών και η αυξανόμενη επιβίωση των παιδιών με συγγενή καρδιακή νόσο [183]. Παρόλα αυτά, πρέπει να αναφερθεί ότι μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν δεδομένα από κλινικές μελέτες όσον αφορά το όφελος της πρωτογενούς πρόληψης με ICDs σε παιδιατρικούς πληθυσμούς [183]. Η απόφαση να τοποθετηθεί ένας ICD σε ένα παιδί είναι ένα πολύ περίπλοκο ζήτημα δεδομένου του μακρού χρονικού διαστήματος για το οποίο θα είναι τοποθετημένα τα καλώδια και του σχετιζόμενου αθροιστικού κινδύνου

επιπλοκών. Επιπλέον, η εμφύτευση ICD σε παιδιατρικούς ασθενείς αποτελεί πρόκληση από τεχνικής άποψης. Σε ορισμένα βρέφη και παιδιά μικρής ηλικίας και γενικότερα σε περιπτώσεις χωρίς κεντρική φλεβική πρόσβαση, το καλώδιο του ICD τοποθετείται στον περικαρδιακό χώρο ενώ η γεννήτρια σε κοιλιακή θήκη. Όμως, η αντοχή των συστημάτων αυτών είναι σημαντικά περιορισμένη σε σύγκριση με τις συμβατικές συσκευές που χρησιμοποιούν διαφλεβική πρόσβαση [182]. Η εμφύτευση ICDs στον παιδιατρικό πληθυσμό σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά απρόσφορων θεραπειών, μηχανικών επιπλοκών που σχετίζονται με τα καλώδια, αλλά και ψυχικής δυσφορίας σε σύγκριση με τους ενήλικες ασθενείς [182]. Η υποδόρια εμφύτευση ICD είναι μια ακόμη επιλογή, αλλά η χρήση της σε παιδιά μικρότερης ηλικίας είναι προβληματική στις περισσότερες περιπτώσεις εξαιτίας του μεγάλου μεγέθους της γεννήτριας που μπορεί να προκαλέσει προβλήματα αισθητικής φύσεως ή να οδηγήσει σε εξωτερίκευση της συσκευής ή των καλωδίων [182].

4. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ, ΑΓΧΟΣ, ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΜΦΥΤΕΥΣΙΜΟΥΣ ΑΠΙ-ΝΙΔΙΣΤΕΣ

4.1 ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ, ΑΓΧΟΥΣ, ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η ποιότητα ζωής (QoL) αποτελεί έναν πολύ σημαντικό δείκτη για την ευημερία, ενδιαφέρει ιδιαίτερα την επιστημονική κοινότητα και έχει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια. Είναι ένα αντικείμενο που έχει αναφερθεί από τα χρόνια του Αριστοτέλη, όταν αυτός ερευνούσε μεταβλητές σχετιζόμενες με την ευτυχία [184]. Γενικότερα η ποιότητα ζωής είναι ένα θέμα πολυδιάστατο. Σύμφωνα με τον Feinstein, ο όρος ποιότητα ζωής μοιάζει σαν μια «ομπρέλα» που από κάτω περιέχει μια σειρά από μεταβλητές οι οποίες εναλλάσσονται ανάλογα με το ερευνητικό ενδιαφέρον του κάθε επιστήμονα. Ο ορισμός του όρου «ποιότητα ζωής» που υπάρχει στην υπάρχουσα βιβλιογραφία είναι ακόμα αρκετά ρευστός παρόλο που έχει

αναπτυχθεί ιδιαίτερα η έρευνα γι' αυτόν τα τελευταία χρόνια. Έχουν γίνει διάφορες προσπάθειες να γίνει πιο συγκεκριμένος ο ορισμός. Μία περίπτωση είναι ο διαχωρισμός που έγινε από τον Hyland το 1992 ανάμεσα στην ποιότητα ζωής όταν συνδέεται με την υγεία και στην ποιότητα ζωής γενικά. Άλλη προσπάθεια ήταν αυτή του Stewart, επίσης το 1992, να θεωρηθεί το 'ευ ζην' προβλεπτικός παράγοντας για την ποιότητα ζωής και όχι μέρος της, κάτι που δείχνει και τη σύγχυση που επικρατεί σχετικά με το τι είναι τελικά η ποιότητα ζωής [185]. Συγκεκριμένα η ποιότητα ζωής περιλαμβάνει τη σωματική, πνευματική, συναισθηματική, κοινωνική και λειτουργική υγεία του ατόμου [186].

Οι σημαντικές πρόοδοι στη θεραπεία της ΚΑ έχουν παρατείνει την επιβίωση, προκαλώντας σημαντικό ενδιαφέρον στην εύρεση μεθόδων για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών.

4.2 ΑΓΧΟΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Το άγχος αποτελεί ένα δυσάρεστο συναίσθημα, που εμφανίζεται σε καταστάσεις όπου το άτομο βρίσκεται σε κίνδυνο, αντιμετωπίζει ένα πρόβλημα, ή βρίσκεται αντιμέτωπος με μία δύσκολη κατάσταση. Δύναται να έχει ψυχογενή προέλευση ή να είναι αποτέλεσμα μιας σωματικής πάθησης. Επιπλέον, εξαρτάται από τις γνωστικές, συναισθηματικές διεργασίες, τον τρόπο ζωής του ατόμου και τον τρόπο αντίληψης του [187].

Είναι γεγονός ότι κάθε άτομο αισθάνεται άγχος σε κάποιο βαθμό, κάτω από ορισμένες περιστάσεις. Παρ' όλα αυτά σε καταστάσεις αυξημένου άγχους, το άτομο δεν μπορεί να λειτουργεί φυσιολογικά και επηρεάζεται αρνητικά η υγεία του. Όσο αφορά τη βιολογική πλευρά το άγχος εμπλέκεται με υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και με έντονη νοραδρενεργική δραστηριότητα. Εκδηλώνεται ως μια ακαθόριστη ανησυχία του ατόμου έναντι ενός απροσδιόριστου κινδύνου, άλλοτε δε ως κρίση πανικού. Αυτό το αίσθημα φόβου και ανησυχίας μεταφράζεται ποικιλοτρόπως, όπως ο φόβος του θανάτου ή η ανησυχία για την υγεία του ατόμου και εξαρτάται από την εκάστοτε κατάσταση που βιώνει το άτομο.

Σημειωτέο, ότι η οξεία αντίδραση του οργανισμού στο άγχος προκαλεί ταχεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης, του ρυθμού της αναπνοής και της καρδιακής συχνότητας [187]. Εφόσον απομακρυνθεί το στρεσογόνο ερέθισμα, όλες οι οργανικές λειτουργίες αποκαθίστανται. Επίσης, στην περίπτωση που το άγχος εγκαθίσταται σε χρόνια βάση, φαίνεται ότι το άτομο εμφανίζει τάση για μόνιμη αρτηριακή υπέρταση με παράλληλη αύξηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης και της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη θρομβογένεση και προδιαθέτει σε καρδιαγγειακά επεισόδια [187].

Είναι γεγονός ότι το άγχος είναι ένα σύμπτωμα που συχνά παραβλέπεται αυξάνοντας τα ποσοστά νοσηλείας και θνησιμότητας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΚΑ [187]. Επίσης, το άγχος μπορεί πιθανώς να συσχετιστεί με μια δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, που παρατηρείται και στην ΚΑ [187]. Επιπλέον, το άγχος μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ποιότητα της αναπνοής, δημιουργώντας πανικό και στηθάγχη επιδεινώνοντας τα συμπτώματα της ΚΑ [188]. Ωστόσο η τρέχουσα βιβλιογραφία δεν παρέχει αναλυτικές και συγκεκριμένες πληροφορίες για τα αίτια της παρουσίας του άγχους σε αυτόν τον πληθυσμό. Συγκεκριμένα, δεν υπάρχουν διαθέσιμα αξιόπιστα δεδομένα για τη συχνότητα του άγχους σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών, ούτε ακριβή δεδομένα για τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που προκαλούν την παρουσία του σε άτομα με ΚΑ [188].

4.3 ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η κατάθλιψη στην ΚΑ έχει γίνει πρόσφατα θέμα μεγάλου ενδιαφέροντος λόγω του υψηλού επιπολασμού της νόσου και της τάσης της να επιδεινώνει την πρόγνωση των ασθενών [189, 190]. Όπως έχει προαναφερθεί, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση της επίπτωσης και του επιπολασμού της ΚΑ ενώ αυτή η νόσος αποτελεί την πιο συχνή αιτία νοσηλείας σε ηλικιωμένους ενήλικες με τεράστιο κόστος για τα συστήματα υγείας [191,192]. Επίσης, σχεδόν 5 δισεκατομμύρια δολάρια από το συνολικό κόστος που σχετίζεται με την αντιμετώπιση της ΚΑ αποδίδεται στην κατάθλιψη [193]. Επιπλέον, η κατάθλιψη είναι ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας

υγείας που έχει σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής αυξάνοντας τη θνησιμότητα και τη συχνότητα των επανεισαγωγών σε ασθενείς με ΚΑ [194].

Σημειωτέο, ότι έκθεση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας κατέταξε την κατάθλιψη ως την τέταρτη πιο κοινή ιατρική πάθηση ενώ προβλέπεται ότι πρόκειται να γίνει η δεύτερη κύρια ασθένεια με επιβάρυνση των ασθενών παγκοσμίως. Εκτιμάται ότι η κατάθλιψη προκαλεί περισσότερες αναπηρίες από πολλές άλλες χρόνιες παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδη διαβήτη και της οστεοαρθρίτιδας [195,196].

Σε μια πολυκεντρική μελέτη σε 48.612 ασθενείς από 259 νοσοκομεία, οι ερευνητές ανέφεραν αυξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα που σχετίζεται με ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με κατάθλιψη και ΚΑ [197]. Επιπλέον, οι ψυχιατρικές διαταραχές και ιδιαίτερα η κατάθλιψη και το άγχος είναι συμπτωματικές καταστάσεις που παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με ΚΑ [198]. Σημειωτέο ότι αυτές οι συννοσηρότητες περιπλέκουν τη θεραπευτική αντιμετώπιση ενώ αυξάνουν τις νοσηλείες και τη θνησιμότητα [199]. Συγκεκριμένα, η κατάθλιψη επηρεάζει τουλάχιστον το ένα πέμπτο των ασθενών με ΚΑ επιδεινώνοντας τη λειτουργικότητα κατά την κατάταξη κατά NYHA. Είναι γεγονός ότι η κατάθλιψη επηρεάζει αυτούς τους ασθενείς δύο έως τρεις φορές περισσότερο από τον γενικό πληθυσμό [200].

Ωστόσο, η πραγματική συσχέτιση της κατάθλιψης με τη ΚΑ δεν είναι απολύτως σαφής, παρά ομοιότητες στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, όπως τα υψηλά επίπεδα κατεχολαμινών, κορτιζόλης και φλεγμονωδών κυτοκινών (IL-6, IL-1β, TNF-α), οι οποίες και σχετίζονται με την κλινική και προγνωστική σημασία της κατάθλιψης. Επιπλέον, η κατάθλιψη επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής και τη λειτουργική κατάσταση του ασθενούς μειώνοντας το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας και επιδεινώνοντας την επιβίωση. Είναι γεγονός ότι δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με την καλύτερη φαρμακολογική θεραπεία για τη θεραπεία της κατάθλιψης σε ΚΑ. Επίσης, τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα της κατάθλιψης σε αυτή την κατηγορία ασθενών πιθανότατα υποεκτιμούν το φορτίο της νόσου.

Σημειωτέο ότι η κλινική κατάθλιψη είναι μια διαταραχή της διάθεσης που συνίσταται ενός συνδυασμού στοιχείων που παρεμβαίνουν στην ικανότητα ενός ατόμου να αποδίδει καθημερινά με καλή λειτουργικότητα [201]. Επίσης, τα

καταθλιπτικά συμπτώματα συσχετίζονται με την κατάσταση υγείας και προβλέπουν κακές κλινικές εκβάσεις σε ασθενείς με ΚΑ [202]. Αν και το ποσοστό της κατάθλιψης στο γενικό πληθυσμό των ΗΠΑ είναι 8,1%, ο επιπολασμός μεταξύ των ασθενών με ΚΑ είναι ανησυχητικά υψηλός με εκτιμώμενη συχνότητα 21,6% ενώ ποικίλλει σε διάφορους υποπληθυσμούς [203]. Μια κομβική μετα-ανάλυση από τον Rutledge αναφέρει ένα εύρος 11% έως 35% μεταξύ των εξωτερικών ασθενών με ΚΑ και 35% έως 70% μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών με ΚΑ που ανάλογα με την κατάθλιψη ταξινομούνται και αξιολογούνται [204]. Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι τα ποσοστά κατάθλιψης αυξάνονται σημαντικά με την εξέλιξη της βαρύτητας της ΚΑ και κυμαίνονται από 11% στους ασθενείς με συμπτώματα κατηγορίας NYHA I, σε 42% σε ασθενείς με συμπτώματα κατηγορίας NYHA IV [205].

Είναι γεγονός ότι το 2008 η American Heart Association με την συμμετοχή της American Psychiatric Association δημοσίευσε συστάσεις για τον έλεγχο, την παραπομπή και τη θεραπεία των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΚΑ [206]. Σε αυτό το πλαίσιο πρέπει να γνωρίζουμε ότι η μείζων καταθλιπτική διαταραχή είναι μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από τουλάχιστον δύο εβδομάδες με πέντε ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα (συμπεριλαμβανομένου τουλάχιστον ενός βασικού συμπτώματος): είτε καταθλιπτική διάθεση, είτε ανηδονία (βασικά συμπτώματα) καθώς και διαταραχή ύπνου, αλλαγή όρεξης, μειωμένη ενέργεια, μειωμένο ενδιαφέρον, αισθήματα ενοχής (τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν απελπισία, αδυναμία, αναξιότητα ή αίσθημα βάρους), ψυχοκινητική διέγερση ή καθυστέρηση, έλλειψη συγκέντρωσης για τη λήψη αποφάσεων και άσχημες σκέψεις [207].

4.4 ΑΓΧΟΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΑΠΙΝΙΔΙΣΤΩΝ

Οι περισσότεροι ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο πριν την εμφύτευση ICD εμφανίζουν συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης, αρχικά εξαιτίας της μειωμένης σωματικής δραστηριότητας λόγω της υποκείμενης πάθησης τους και της προσπάθειας προσαρμογής τους στα νέα δεδομένα. Αυτό εξαρτάται βέβαια και από το αν πριν έχουν βιώσει ένα πρόσφατο OEM ή μία κακοήγη αρρυθμία όπως ΚΤ.

Επίσης, η ψυχολογική κατάσταση φαίνεται να έχει σχέση με τη λειτουργική τους κατάσταση και την κλάση κατά NYHA καθώς και το μειωμένο ΚΕΑΚ. Κατά δεύτερο λόγο, εμφανίζουν συμπτώματα άγχους από το φόβο πιθανόν μελλοντικών θεραπευτικών εκφορτίσεων από τη συσκευή. Επιπροσθέτως, η ψυχολογική τους κατάσταση εξαρτάται από το φύλο, την ηλικία, την εκπαίδευση, κοινωνικούς παράγοντες, ιδιοσυγκρασικούς παράγοντες και τον τύπο προσωπικότητας. Το πρότυπο προσωπικότητας «προσωπικότητα τύπου Δ», αναφέρεται σε άτομα που είναι ανασφαλή, που καταπιέζουν τα συναισθήματά τους, που τείνουν να βιώνουν κοινωνικές καταστάσεις (κοινωνική αναστολή) και να έχουν αρνητικά συναισθήματα. Συσχετίσεις μεταξύ κακής ψυχικής υγείας και προσωπικότητας τύπου Δ στην ΚΑ [208], καθώς και συσχετίσεις τύπου Δ προσωπικότητας με άγχος και κατάθλιψη παρατηρήθηκαν σαφώς σε ασθενείς πριν την εμφύτευση ICD [209].

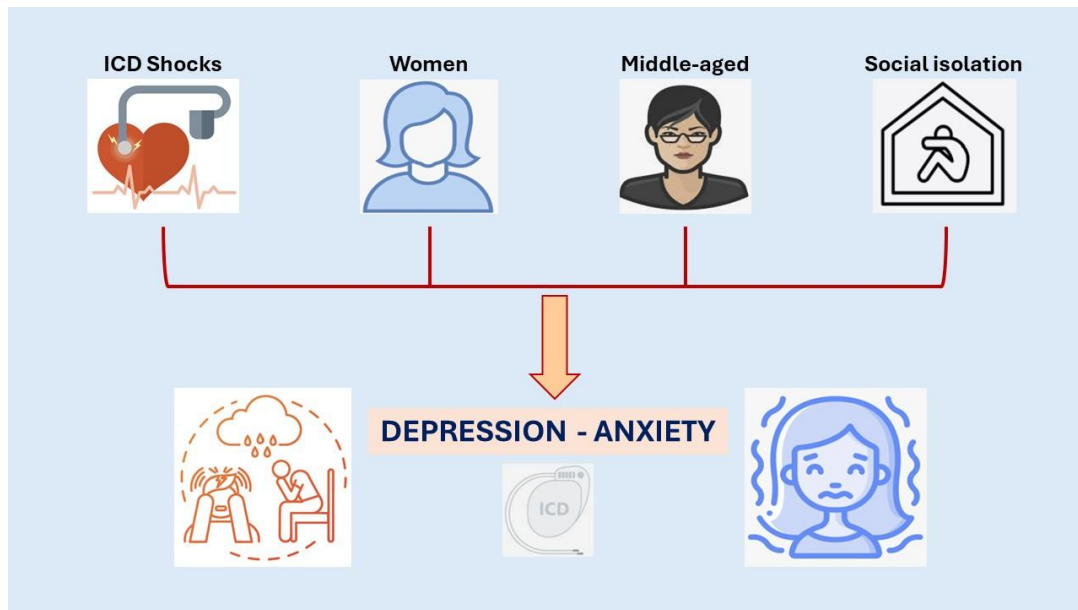
Επιπλέον, πρόσφατη έρευνα επισήμανε τη σημασία του άγχους με εστίαση στην καρδιά (HFA) για τη σωματική και ψυχολογική ευημερία των ασθενών με ΚΑ [210-213]. Ας αναφερθεί ότι το HFA ορίζεται ως «Ο φόβος για ερεθίσματα και αισθήσεις που σχετίζονται με την καρδιά στις αντιληπτές αρνητικές συνέπειές τους», ενώ ως «αρνητικές συνέπειες» αναφέρονται τα επιβλαβή καρδιακά συμβάντα, δηλαδή ΕΜ ή ΑΚΘ [214]. Επίσης, το HFA χαρακτηρίζεται από την εστίαση της προσοχής των ασθενών στην καρδιά, όταν βιώνουν διέγερση και παρουσιάζεται με ένα συγκεκριμένο σύνολο συμπτωμάτων που σχετίζονται με την καρδιά, όπως πόνος στο στήθος, αίσθημα παλμών ή δύσπνοια [215], ενώ δεν μπορεί να ανιχνευθεί οργανική συσχέτιση. Επιπλέον, η προσοχή που εστιάζεται στην καρδιά, ο φόβος των παθήσεων που σχετίζονται με την καρδιά και η συμπεριφορά αποφυγής αυτών είναι τα βασικά στοιχεία άγχους.

Γενικά η συχνότητα του HFA σε ασθενείς πριν από την εμφύτευση ICD είναι υψηλή. Λαμβάνοντας υπόψη την αρνητική επίδραση του άγχους σε άλλους ψυχολογικούς παράγοντες και στην καρδιαγγειακή πρόγνωση οι αρνητικές επιπτώσεις του HFA πρέπει να ληφθούν υπόψη στην κλινική εκτίμηση του ασθενούς. Επιπλέον, το HFA προβλέπεται κυρίως από ψυχολογικές παραμέτρους όπως η ποιότητα ζωής και το γενικό άγχος. Επίσης, ένα ιστορικό ΕΜ αυξάνει τον κίνδυνο για έντονο HFA [216].

Συμπερασματικά, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν διεξοδικά τους ασθενείς για την αναγκαιότητα εμφύτευσης ICD, να δίνουν γραπτές πληροφορίες σχετικά με τους ICDs για τα οφέλη και τις πιθανές επιπλοκές τους. Επιπλέον, να δείχνουν προσοχή σε άτομα με γενικότερο άγχος, μειωμένη ποιότητα ζωής και ιστορικό ΕΜ, που μπορεί να είναι επιρρεπείς στην παρουσίαση αυξημένων επιπέδων άγχους και κατάθλιψης πριν από την εμφύτευση. Με αυτόν τον τρόπο, μπορεί να εξασφαλιστεί επαρκής θεραπεία σε ένα πρώιμο στάδιο και περαιτέρω κέρδος, όπως η υψηλή ποιότητα υγείας. Επίσης, το κόστος φροντίδας μπορεί να ελαττωθεί [217].

4.5 ΑΓΧΟΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΑΠΙΝΙΔΙΣΤΩΝ

Πολλοί ασθενείς έχουν άγχος και νιώθουν φόβο, ιδιαίτερα κατά τους πρώτους μήνες μετά την εμφύτευση της συσκευής ICD. Αυτό θα μπορούσε να δικαιολογηθεί, εν μέρει, λόγω της έλλειψης γνώσης σχετικά με τη λειτουργία του ICD [218]. Η εμφύτευση της συσκευής μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ψυχολογία των ασθενών μετά την χορήγηση απινιδωτικών θεραπειών ή ακόμα και λόγω του φόβου επικείμενης απινιδωτικής θεραπείας. Από την άλλη πλευρά, η δυνατότητα αποτελεσματικής προστασίας από κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες μπορεί να προσφέρει μια αίσθηση «ασφάλειας» στους περισσότερους ασθενείς χωρίς σημαντική επίπτωση στην ποιότητα ζωής τους, καθώς δεν υπάρχουν πολλοί περιορισμοί και προφυλάξεις στις καθημερινές δραστηριότητες τους μετά την εμφύτευση. Ωστόσο, αυτή η κατάσταση μπορεί να διαταραχτεί από την υποκείμενη ασθένεια καθώς και από τις πρόσφορες ή απρόσφορες εκφορτίσεις από τη συσκευή. Επίσης, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αισθητικά προβλήματα ή τοπική ενόχληση στην περιοχή της θήκης της συσκευής, προβλήματα που μπορεί να επηρεάσουν την ψυχολογική τους κατάσταση. Επιπλέον, η ψυχολογική κατάσταση των ασθενών εξαρτάται από παράγοντες που προαναφέρθηκαν όπως η ηλικία, το φύλο, η προσωπικότητα τύπου Δ, όπως επίσης και διάφορους ψυχοκοινωνικούς, κοινωνικούς, εθνολογικούς, γεωγραφικούς, θρησκευτικούς, ιδιοσυγκρασιακούς παραμέτρους (Εικόνα 16).



Εικόνα 17. Κύριοι παράγοντες που σχετίζονται με κατάθλιψη και άγχος σε ασθενείς με απινιδιστή.

Είναι γεγονός ότι η ζωή με έναν ICD συνοδεύεται από προκλήσεις τόσο για τους ασθενείς όσο και για τις οικογένειές τους. Για παράδειγμα, οι κοινωνικές και οικογενειακές σχέσεις, η σωματική δραστηριότητα, η ψυχολογική κατάσταση και η ποιότητα ζωής επηρεάζονται μετά την εμφύτευση ICD [219].

Σημειωτέο ότι τα αποτελέσματα αρκετών μελετών έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ICD βιώνουν φόβο, άγχος, κατάθλιψη, εξάρτηση, φόβο θανάτου κατά τη διάρκεια απινιδωτικών εκφορτίσεων, ψυχολογικές προκλήσεις, αλλαγές στις κοινωνικές σχέσεις, αλλαγές στους κοινωνικούς ρόλους, διαταραχές ύπνου, διαταραχές μετατραυματικού στρες και μειωμένη σωματική δραστηριότητα [220-226]. Ωστόσο, η ομάδα υγειονομικής περίθαλψης, γιατροί, νοσηλευτές και λοιπό προσωπικό, μπορούν να βελτιώσουν την επιτυχία της θεραπείας κατανοώντας τις προκλήσεις της ζωής με ICD και κάνοντας καίριες παρεμβάσεις. Χωρίς την πλήρη κατανόηση των προβλημάτων των ασθενών με ICD η παροχή ολοκληρωμένης φροντίδας για την κάλυψη όλων των αναγκών του ασθενούς και της οικογένειάς του δεν είναι δυνατή.

Επίσης, έχει φανεί ότι τα παιδιά και οι έφηβοι που λαμβάνουν θεραπεία με ICDs έχουν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν κατάθλιψη και αυτοκτονικές τάσεις [227] κάτι που πιθανώς αντανακλά την αρνητική αντίληψη της θεραπείας με

ICD σε νεότερους ασθενείς. Επιπλέον, αναφέρεται ότι η ανάρρωση μετά την εμφύτευση ενός ICD επηρεάζει τόσο τη ζωή του ασθενή όσο και τη ζωή του συντρόφου του με ποικίλους τρόπους καθώς μπαίνει και ο σύντροφος σε μια διαδικασία να βοηθήσει τον ασθενή είτε σε κρίσιμες καταστάσεις είτε στην καθημερινότητα. Σε μια έρευνα οι συμμετέχοντες που συμπεριλήφθηκαν ήταν ζευγάρια, των οποίων την επίβλεψη είχαν ομάδες φροντίδας. Η αξιολόγηση των ασθενών και των συντρόφων τους πραγματοποιήθηκε σε διαφορετικές στιγμές μετά την εμφύτευση, στον πρώτο μήνα, στον τρίτο, στον έκτο μήνα και στον ένα χρόνο και μετρήθηκαν για τη φυσική λειτουργικότητα, την ψυχολογική ευημερία, το άγχος και την επίδραση της ασθένειας στην σχέση [228]. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι η φυσική υγεία των ασθενών βελτιώθηκε ενώ η υγεία των συντρόφων παρουσίασε αρκετές αλλαγές [228]. Ενώ φάνηκε οι ασθενείς να παραμένουν σταθεροί όσον αφορά τα επίπεδα άγχους και κατάθλιψης οι σύντροφοί τους είχαν μια μικρή επιδείνωση ενώ η ευαισθησία τους αυξήθηκε ιδιαίτερα μετά τους πρώτους 12 μήνες [228]. Από ερευνητικά δεδομένα φαίνεται ότι οι ασθενείς αντιλαμβάνονται την συσκευή ICD ως κάτι απαραίτητο που τους σώζει την ζωή παρόλα αυτά το υπερβολικό άγχος της οικογένειας και η χαμηλή κοινωνική υποστήριξη είναι προδιαθεσικοί παράγοντες για χαμηλή ποιότητα ζωής και εμφάνιση ψυχικής δυσφορίας. Επιπροσθέτως, σε παλαιότερη έρευνα μελετήθηκε η επίδραση της ηλικίας στην κατάσταση της υγείας του ασθενή, η ποιότητα ζωής και τα συναισθήματα μετά από την εμφύτευση ICD κατά των πρώτο χρόνο μετά από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Στην έρευνα συμμετείχαν 70 άτομα, 51 άντρες και 19 γυναίκες. 31 άτομα ήταν ηλικίας μεταξύ 21 και 62 ετών και 39 άτομα ηλικίας 67 έως 84 ετών [229]. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι η ομάδα με τη μεγαλύτερη ηλικία βρέθηκε να είναι λιγότερο λειτουργική όσον αφορά τη φυσική λειτουργία και λιγότερο ευχαριστημένοι από τη θεραπεία [229]. Επίσης, είχαν παραπάνω άγχος σε σύγκριση με τους νεότερους [229].

Αντίστοιχα, σε άλλη έρευνα εξετάστηκαν οι διαφορές των φύλων σε ασθενείς με ICD στο άγχος και την ποιότητα ζωής [230]. Στην έρευνα συμμετείχαν 718 άτομα, από τους οποίους ήταν άντρες το 81% [230]. Διαφορές μεταξύ των δύο φύλων βρέθηκαν σε σχέση με την φυσική λειτουργία και την καθημερινή δραστηριότητα με τις γυναίκες να έχουν μειωμένη βαθμολογία κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης

σε σύγκριση με τους άνδρες. Επιπλέον, οι γυναίκες ανέφεραν μεγαλύτερο άγχος σε σύγκριση με τους άνδρες σε όλες τις χρονικές στιγμές, ενώ ανέφεραν περισσότερη κατάθλιψη από τους άνδρες μόνο κατά την έναρξη [230]. Συμπερασματικά, οι ερευνητές αναφέρουν ότι δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών στη βαθμολογία τους στο άγχος και στην ποιότητα ζωής εκτός από τη διαφορά που αναφέρθηκε παραπάνω [230].

Λόγω της ετερογένειας στις μεθοδολογίες, η υπάρχουσα βιβλιογραφία δείχνει ανάμεικτα και ετερογενή στοιχεία με πολλαπλές μελέτες να αναφέρουν παρόμοια ή ακόμα και βελτιωμένη HR-QoL μετά την εμφύτευση ICD σε σύγκριση με την τυπική φαρμακευτική θεραπεία [231]. Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα του ICD μόνο του ή σε συνδυασμό με απινιδωτική θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT-D) σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ και μειωμένο ΚΕ της αριστερής κοιλίας.

Γενικευμένο άγχος και κατάθλιψη απαντώνται στο περίπου στο 20% των ληπτών των προχωρημένων συσκευών [232] και σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα [233]. Συμπτώματα προϋπάρχουσας κατάθλιψης ή μειωμένη ποιότητα ζωής φαίνεται να επιμένουν και μετά την εμφύτευση της συσκευής. Επιπλέον, ανησυχίες που σχετίζονται με τη συσκευή [234], όπως ο φόβος των απινιδωτικών εκφορτίσεων, τα καρδιακά συμπτώματα και η αποφυγή δραστηριοτήτων, όπως για παράδειγμα η σωματική σεξουαλική δραστηριότητα, φαίνεται να αυξάνουν περαιτέρω την ψυχολογική δυσφορία και προβλέπουν υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης και άγχους [235]. Επιπρόσθετα, το HFA σχετίζεται με κακή ποιότητα ζωής. Αν και αρκετές μελέτες διερεύνησαν ψυχολογικές συννοσηρότητες σε λήπτες ICD, εξ όσων γνωρίζουμε, δεν υπάρχουν σταθερά δεδομένα σχετικά με το εάν οι ασθενείς με συσκευές έχουν λιγότερο ή περισσότερο HFA μετά την εμφύτευση.

Σημαντικό είναι οι κλινικοί γιατροί να είναι ευαισθητοποιημένοι στα ψυχολογικά παράπονα / ανησυχίες και στις σχετικές ψυχολογικές διαταραχές των ασθενών μετά την εμφύτευση ICD. Εκτός από το γενικευμένο άγχος και την κατάθλιψη, η αξιολόγηση της αποφυγής άσκησης που σχετίζεται με HFA και η HFA ειδικά μετά από απινιδωτική θεραπεία πρέπει να εκτιμώνται. Επίσης, θα πρέπει να

ληφθεί υπόψη η ψυχολογική συμβουλευτική για τη μείωση της HFA και συνεπώς την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας [236].

Πρέπει να τονισθεί ότι έχει διερευνηθεί μια σειρά ψυχολογικών και εκπαιδευτικών παρεμβάσεων για τη βελτίωση των ψυχολογικών παραμέτρων για ασθενείς με ICD. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών είναι ελπιδοφόρα, αλλά οι μεθοδολογικοί περιορισμοί περιορίζουν τον βαθμό στον οποίο μπορούν να γενικευθούν και να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη. Για παράδειγμα στο Ηνωμένο Βασίλειο ενθαρρύνουν τη συμμετοχή σε ομάδες υποστήριξης ασθενών. Οι ομάδες υποστήριξης ασθενών ορίζονται ως ομάδες με στόχους που καθορίζονται από τους συμμετέχοντες (και όχι από τους παρόχους) και χωρίς δομημένο πρόγραμμα ή ημερομηνία λήξης. Οι ομάδες υποστήριξης παρέχουν επίσης μια επιλογή για υποστηρικτική φροντίδα χρησιμοποιώντας περιορισμένους πόρους υγειονομικής περίθαλψης. Πράγματι, υπάρχουν πολλές ομάδες υποστήριξης για ασθενείς με χρόνιες παθήσεις όπως ο καρκίνος και η ΚΑ. Αυτές οι ομάδες παρέχουν οφέλη στους ασθενείς, όπως την ευκαιρία να συναντηθούν και να μιλήσουν με άτομα με την ίδια πάθηση ή εμπειρίες, καθώς και για παροχή πληροφοριών και ανταλλαγή. Αν και οι λήπτες ICD μοιράζονται εμπειρίες ασθενών με άλλες χρόνιες παθήσεις, ο κίνδυνος επαναλαμβανόμενων απινιδώσεων είναι κάτι μοναδικό σε αυτούς τους ασθενείς και μένει να φανεί εάν οι ομάδες υποστήριξης έχουν επίσης ευεργετική επίδραση σε αυτή την ομάδα ασθενών [237]. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σωστό θα ήταν οι νοσηλευτές να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στα εξωτερικά ιατρεία με υποστήριξη και συμβουλευτική ασθενών σχετικά με τη διαχείριση του άγχους και του στρες σε ασθενείς με ICDs [238]. Επιπλέον, σημαντική είναι η ανάγκη για εκπαίδευση, υποστήριξη και φροντίδα παρακολούθησης μετά την έξοδο από το νοσοκομείο μετά την εμφύτευση ICD. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με περισσότερες επαφές των ασθενών και των οικογενειών με τους φορείς υγειονομικής περίθαλψης [239]. Τέλος, μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να διερευνήσουν τις θεραπευτικές παρεμβάσεις που έχουν σχεδιαστεί ειδικά για ασθενείς με ICD [240].

4.6 ΑΓΧΟΣ - ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΠΙΝΙΔΩΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Παρόλο που ο ICD είναι η καθιερωμένη θεραπεία για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη του ΑΚΘ, οι λήπτες ICD συνήθως βιώνουν πολλές φορές εκσεσημασμένη συναισθηματική δυσφορία, και ιδιαίτερο άγχος και συμπτώματα κατάθλιψης ως συνέπεια απινιδωτικών θεραπειών προκαλώντας περαιτέρω ψυχολογική επιβάρυνση (Εικόνα 16). Για το λόγο αυτό οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τακτικά τις ανησυχίες που σχετίζονται με το ICD. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για την ανάπτυξη και τη δοκιμή παρεμβάσεων για τη μείωση της συναισθηματικής δυσφορίας που σχετίζεται με την εμπειρία απινιδωτικών θεραπειών [241].

Πράγματι, σημαντικά υψηλότερα συμπτώματα κατάθλιψης βρέθηκαν στους ασθενείς με ICD που υπέστησαν απινιδωτική θεραπεία σε σύγκριση με αυτούς που δεν υπέστησαν [242]. Επίσης οι ασθενείς με ICD που δέχτηκαν θεραπευτική απινίδωση είχαν σημαντικά υψηλότερες πιθανότητες να έχουν κλινικά σημαντικό ή διαγνωσμένο άγχος μετά το ICD [242]. Οι δυσμενείς επιδράσεις των εκφορτίσεων του ICD στο άγχος έχουν τεκμηριωθεί καλά και διερευνηθεί με τη χρήση καθιερωμένων εργαλείων όπως η κλίμακα άγχους shock της Φλόριντα [243]. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες πρόβλεψης του άγχους που σχετίζεται με τις εκφορτίσεις περιλαμβάνουν την εμφάνιση και τον αριθμό των πρόσφορων και απρόσφορων εκφορτίσεων. Είναι ενδιαφέρον ότι στη μελέτη MADIT-RIT ≥ 2 πρόσφορες ή απρόσφορες εκφορτίσεις ICD και ≥ 2 πρόσφορες θεραπείες βηματοδότησης κατά της ΚΤ συσχετίστηκαν με περισσότερο άγχος σε παρακολούθηση 9 μηνών, παρά το γεγονός ότι δεν υπήρχε καμία σημαντική μεταβολή στην αξιολόγηση της ποιότητας ζωής [244]. Το αυξημένο άγχος που συνδέεται με θεραπείες βηματοδότησης κατά της ταχυκαρδίας υποδεικνύει ότι το άγχος των εκφορτίσεων αυξάνεται ακόμη και με απουσία προσφοράς εκφόρτισης αλλά με παρουσία αυξημένης επίγνωσης της πιθανότητας εκφόρτισης [244,245]. Σε συμφωνία με αυτά τα ευρήματα, μια ανάλυση υποομάδας στη μεγάλη πρόσφατη μετα-ανάλυση από τους Ghezzi και συν. έδειξε ότι οι απινιδωτικές θεραπείες μετά την εμφύτευση ICD συσχετίστηκαν με υψηλότερα ποσοστά κλινικά σχετικής κατάθλιψης και άγχους καθώς και με υψηλότερη σοβαρότητα συμπτωμάτων κατάθλιψης [242].

5. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΤΙΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Η καρδιαγγειακή νόσος έχει σημαντικό φορτίο και επίπτωση στη δημόσια υγεία τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Είναι η κύρια αιτία θνησιμότητας και επιφέρει μεγάλο κοινωνικό και οικονομικό κόστος παγκοσμίως [246,247]. Αν και η τακτική σωματική δραστηριότητα, η διατήρηση μιας υγιεινής διατροφής και επιθυμητού βάρους είναι πιθανώς οι βασικοί τρόποι πρόληψης των καρδιαγγειακών παθήσεων [248,249], η προληπτική στρατηγική της καλής κατάστασης της ψυχικής υγείας μπορεί να παρέχει μια επιπρόσθετη πρόληψη έναντι του κινδύνου ΣΝ [250]. Αξίζει να σημειωθεί ότι τις τελευταίες δεκαετίες, ένας μεγάλος αριθμός επιδημιολογικών μελετών υποδηλώνει ότι η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νόσων περιλαμβανομένου του αγγειακού εγκεφαλικού [251].

Επιπλέον, υπάρχουν πολλά στοιχεία στη βιβλιογραφία που υπογραμμίζουν την επίδραση των ψυχολογικών καθοριστικών παραγόντων στην εμφάνιση της καρδιακής νόσου. Η κατάθλιψη, έχει επιζήμια επίδραση όσον αφορά τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Πράγματι, τα άτομα που πάσχουν από κατάθλιψη έχουν διπλάσιες πιθανότητες από τον γενικό πληθυσμό να αναπτύξουν έμφραγμα του μυοκαρδίου [252].

Πρόσφατα, οι Eichstaedt και συν. έδειξαν μια ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ αρνητικών συναισθημάτων (θυμός, εχθρότητα, πλήξη) όπως εκφράζονται σε μηνύματα στο twitter και καρδιαγγειακών θανάτων, ενισχύοντας έτσι τη σχέση μεταξύ αρνητικής σκέψης και καρδιομεταβολικών διαταραχών [253]. Επίσης, πριν από μερικά χρόνια, η μελέτη Interheart ανέφερε τον αντίκτυπο της ψυχικής νόσου στη ΣΝ και τη σημασία του ψυχοκοινωνικού στρες (μια έννοια που περιλαμβάνει την κατάθλιψη), η οποία βρέθηκε στην τρίτη θέση στον πίνακα των παραγόντων κινδύνου (με αναλογία πιθανοτήτων) για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου [254].

Επομένως, οι αρνητικές συναισθηματικές καταστάσεις φαίνεται να συνδέονται στενά με καρδιαγγειακά συμβάντα. Λόγω αυτών των ψυχολογικών, συμπεριφορικών και βιολογικών σχέσεων μεταξύ εγκεφάλου και καρδιάς, φαίνεται σημαντικό να λάβουμε υπόψη την πραγματικότητα αυτών των επιβλαβών δεσμών πριν συμπεριλάβουμε συγκεκριμένες στρατηγικές σε προγράμματα αποκατάστασης

προκειμένου να μειωθούν οι δυσμενείς συνέπειες σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο. Όσο αφορά την περίπτωση χρόνιων και κυρίως ψυχοκοινωνικών στρεσογόνων παραγόντων, έχουμε υπερενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος με απορρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και των επιπέδων κορτιζόλης [255]. Επιπλέον, εμφανίζεται μια ανοσοφλεγμονώδης απόκριση με την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών [256]. Εάν αυτό το φαινόμενο διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα λόγω χρόνιων αντιξοοτήτων (εργασιακό ή κοινωνικό στρες, για παράδειγμα), οι παθοφυσιολογικές επιδράσεις μπορεί να οδηγήσουν σε μεταβολικές διαταραχές (δυσρυθμίσεις γλυκόζης και λιπιδίων), μεταβολικό σύνδρομο και καρδιαγγειακές παθήσεις [257].

Αξίζει να σημειωθεί ότι από επιδημιολογική άποψη, το 20-30% των καταθλιπτικών ατόμων εμφανίζουν συμπτώματα ΣΝ [258]. Πράγματι, η κατάθλιψη είναι μερικές φορές η αιτία ψυχο-συμπεριφορικών διαταραχών όπως η απώλεια ενδιαφέροντος για την εκτέλεση απλών εργασιών (προετοιμασία γευμάτων, σωματική δραστηριότητα), που εξηγεί τις κακές συνήθειες του τρόπου ζωής των καταθλιπτικών ασθενών, οι οποίοι δεν μπορούν να συγκεντρώσουν αρκετή ενέργεια ή κίνητρο να εξετάσουν το ενδεχόμενο διακοπής του καπνίσματος ή αλλαγής σε μια καλά ισορροπημένη διατροφή ή τη διατήρηση τακτικής σωματικής δραστηριότητας. Επιπλέον, η κατάθλιψη μπορεί να εμφανιστεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια του ιστορικού καρδιακών παθήσεων ενός ατόμου και είναι ένας συμπεριφορικός παράγοντας στην ανάπτυξη ή επιδείνωση της καρδιακής νόσου, καθώς ο ασθενής υιοθετεί έναν παρατεταμένο καθιστικό τρόπο ζωής, βιώνει πτώση στα ψυχολογικά και σωματικά κίνητρα και τείνει να μην ακολουθεί τη θεραπευτική του αγωγή.

Από βιολογική άποψη η απόκριση στο στρες θα μπορούσε να είναι υπεύθυνη για πυροδότηση καρδιακών διαταραχών. Κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου χαρακτηριζόμενης κατάθλιψης, που από μόνο του είναι ένας σημαντικός παράγοντας στρες, ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων ενεργοποιείται έντονα με μια αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης στον ορό και παραγώγων της κορτιζόλης στα ούρα που υποδηλώνει την έναρξη αντιφλεγμονωδών διεργασιών που προσπαθούν να αποκαταστήσουν τη διαταραγμένη ομοιόσταση [259].

Επιπλέον, η χρόνια υπερκορτιζολαιμία θα μπορούσε να συσχετιστεί με την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και να αντανakλά μια άλλη βιολογική ομοιότητα μεταξύ της κατάθλιψης και της καρδιακής νόσου. Πράγματι, οι φλεγμονώδεις οδοί μπορεί να εμπλέκονται στη συσχέτιση μεταξύ συναισθηματικών διαταραχών και καρδιακών συμβάντων μέσω της αντίδρασης στρες [260,261]. Επίσης, έχει παρατηρηθεί στην κατάθλιψη και στις καρδιαγγειακές παθήσεις μείωση των επιπέδων στον ορό των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων τύπου ωμέγα-3, τα οποία έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες [262].

Είναι ενδιαφέρον να ειπωθεί ότι το ισχυρό ψυχολογικό στρες που σχετίζεται με τις διαταραχές της διάθεσης μπορεί να προκαλέσει και χρόνια φλεγμονή χαμηλού βαθμού, η οποία είναι γνωστό ότι σχετίζεται με ΣΝ. Οι φλεγμονώδεις διεργασίες που εμπλέκονται τόσο στις διαταραχές της διάθεσης όσο και στις καρδιαγγειακές παθήσεις μπορούν να έχουν σχέση και με δυσλιπιδαιμίες. Για παράδειγμα, η χαμηλή HDL-χοληστερόλη έχει συσχετιστεί με καταθλιπτική διαταραχή [263].

Φαίνεται επίσης ότι μοριακοί και γενετικοί παράγοντες που συνδέονται με το οξειδωτικό στρες και την κυτταρική γήρανση εμπλέκονται στο άγχος και την κατάθλιψη και μπορεί να επιδεινώσουν τις καρδιακές διαταραχές [264,265]. Επιπλέον, τα γονίδια που εμπλέκονται στην προστασία από το οξειδωτικό στρες εμφανίζουν αυξορρύθμιση σε ανήσυχα και καταθλιπτικά άτομα αποδεικνύοντας έτσι μια σχέση μεταξύ της έντασης του άγχους/κατάθλιψης και της κυτταρικής βλάβης. Ενδιαφέρον είναι ότι μερικοί συγγραφείς έχουν αναπτύξει εξελικτικές θεωρίες που δείχνουν ότι το ανθρώπινο γονιδιωματικό σύστημα απόκρισης στις αντιξοότητες είναι αποτελεσματικό στη διαχείριση του οξέος στρες αλλά όχι στο χρόνιο κοινωνικό στρες. Καθώς αυτό το σύστημα δεν είναι προσαρμοσμένο στην αντιμετώπιση του σύγχρονου στρες, η απόκριση στο στρες αποτυγχάνει και πυροδοτεί χρόνια φλεγμονώδη ενεργοποίηση και μεταβολικές διαταραχές [266].

Επίσης, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί ο προσυμπτωματικός έλεγχος για συναισθηματικές διαταραχές, ορισμένες καρδιολογικές μονάδες ή μονάδες καρδιακής αποκατάστασης χρησιμοποιούν τυπικά αυτο-ερωτηματολόγια όπως το Beck Depression Inventory ή την κλίμακα Hospital Anxiety and Depression [267] , τα οποία δίνουν μια συνολική εκτίμηση για τη σοβαρότητα των αγχοκαταθλιπτικών επεισοδίων που ενίοτε συναντώνται σε ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή νόσο.

Ωστόσο, αυτά τα ψυχομετρικά εργαλεία δεν αντικαθιστούν την κλινική συνέντευξη και δεν είναι τυποποιημένοι αυτόματοι πάροχοι ψυχιατρικών διαγνώσεων αλλά αποκαλύπτουν ορισμένες συναισθηματικές διαταραχές και μπορεί να επιβεβαιώσουν μια κλινική εντύπωση ή απλώς να διευκολύνουν τις συζητήσεις μεταξύ του γιατρού και του ασθενούς.

Επιπρόσθετα, όσο αφορά τη φαρμακολογική θεραπεία του άγχους και της κατάθλιψης, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, τα οποία προκαλούν δυνητικά επικίνδυνες ανεπιθύμητες ενέργειες (διαταραχές ρυθμού), δεν είναι πλέον η επιλογή σε αυτό το πλαίσιο. Σημαντικό είναι ότι αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η νέα γενιά αντικαταθλιπτικών, ιδιαίτερα οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, είναι καλά ανεκτή, έχει ικανοποιητικό προφίλ αποτελεσματικότητας-ανοχής και είναι εύχρηστα σε ασθενείς που πάσχουν από καρδιαγγειακή νόσο [268]. Επίσης, δείχνουν κλινική αποτελεσματικότητα και δρουν σε παθοφυσιολογικά μονοπάτια βελτιώνοντας τη λειτουργία του ενδοθηλίου ενώ μειώνουν τα επίπεδα δεικτών φλεγμονής (CRP, IL-6) [269]. Σε συμφωνία με αυτά τα ευρήματα, μια μετα-ανάλυση από τον Mazza έδειξε ότι οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης που χρησιμοποιούνται στον απόηχο ενός ΟΣΣ οδήγησαν σε λιγότερες επανεισαγωγές [270].

Ως εκ τούτου, φαίνεται σημαντικό να υπογραμμιστεί η σύσταση ότι τα αντικαταθλιπτικά πρέπει να συνταγογραφούνται για τουλάχιστον 6 μήνες στο πρώτο επεισόδιο κατάθλιψης, η περίοδος αυτή μπορεί να παραταθεί σε περιπτώσεις επαναλαμβανόμενων επεισοδίων. Όσον αφορά τις προφυλάξεις χρήσης, παρά την αξιοσημείωτη αποδοχή αυτής της νέας γενιάς αντικαταθλιπτικών, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στις πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων μεταξύ αντικαταθλιπτικών και καρδιαγγειακών φαρμάκων, χωρίς να ξεχνάμε να λαμβάνουμε υπόψη τις μεταβολικές οδούς που περιλαμβάνουν τα κυτοχρώματα p450. Είναι επίσης σημαντικό να θυμόμαστε ότι ορισμένα από αυτά μπορεί να επιμηκύνουν την επαναπόλωση, δηλαδή το διάστημα QT [271].

Πρέπει επίσης να τονισθεί ότι η προσεκτική ενσυναίσθηση μπορεί σίγουρα να βοηθήσει τον ασθενή μέσω της πιθανής αναδιοργάνωσης της ύπαρξής του και των συχνών τροποποιήσεων στον τρόπο ζωής, που μερικές φορές είναι ριζικές και δύσκολα αποδεκτές (διακοπή καπνίσματος, αλλαγές διατροφής, αποκατάσταση της

σωματικής προσπάθειας). Οι στρατηγικές περιλαμβάνουν τη βοήθεια του ασθενούς να διατηρήσει τα θετικά δυναμικά χαρακτηριστικά της λειτουργίας του, ενώ τροποποιεί τις δυνητικά επικίνδυνες αρνητικές πτυχές για την καρδιά, όπως εχθρότητα, υπερβολική απαισιοδοξία ή οποιαδήποτε στάση που ενδέχεται να προκαλέσει μια επιβλαβή ψυχοβιολογική απόκριση σε διαφορετικούς παράγοντες στρες [272].

Επιπλέον, θα πρέπει να επισημανθεί και πάλι ότι η παρακολούθηση των ασθενών σε μονάδα καρδιακής αποκατάστασης είναι ένας εξαιρετικός τρόπος να ανακτήσουν τη σωματική και ψυχική ισορροπία με την καλύτερη κατανόηση της καρδιακής λειτουργίας τους, την προοδευτική αποκατάσταση της προσπάθειας, τη σταδιακή εκμάθηση των νέων κανόνων υγιεινής και διατροφής και αποκτώντας πρόσβαση σε επαγγελματίες ψυχολογικής φροντίδας [273-275]. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στους στεφανιαίους ασθενείς που πάσχουν από χαρακτηρισμένη κατάθλιψη και δεν ανταποκρίνονται σε φαρμακευτικές θεραπείες και ψυχοθεραπεία καθώς αρκετές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αντίσταση στη θεραπεία για την κατάθλιψη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για επαναλαμβανόμενα καρδιαγγειακά συμβάματα και επακόλουθο θάνατο [276].

Γενικότερα λοιπόν σε ένα πλαίσιο όπου η ανταπόκριση σε στρεσογόνα γεγονότα παίζει δραματικό ρόλο ως παράγοντας κινδύνου οι ψυχολογικοί παράγοντες θεωρούνται πλέον ως σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την υγεία γενικά και τις καρδιομεταβολικές οδούς ειδικότερα. Πράγματι, η βιολογική, ψυχολογική και γνωστική απόκριση στο χρόνια στρες μπορεί να παίζει ρόλο στην καρδιακή νόσο ως έναυσμα ή ως ανεξάρτητος παράγοντας που επηρεάζει τις καρδιακές εκβάσεις. Υπάρχουν τώρα αρκετά ισχυρά επιστημονικά στοιχεία που υποστηρίζουν αυτήν την υπόθεση και είναι πλέον καιρός να ληφθεί υπόψη αυτή η ψυχοβιολογική αλληλεπίδραση [277].

Σε αυτό το πλαίσιο, η καρδιακή αποκατάσταση φαίνεται να είναι η κατάλληλη στιγμή για τη διαχείριση ψυχολογικών διαταραχών σε ασθενείς με καρδιοπάθεια, προκειμένου να τους βοηθήσει να μειώσουν τις βλαβερές συνέπειες του στρες στο μυαλό και το σώμα τους. Επίσης, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη διερεύνηση της επίδρασης της ψυχολογικής θεραπείας στις καρδιακές εκβάσεις σε ασθενείς με καρδιακή νόσο.

6. ΑΓΧΟΣ - ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ

Όπως προαναφέρθηκε οι ψυχοσωματικές επιδράσεις της κατάθλιψης και του άγχους σε διάφορες κλινικές καταστάσεις είναι σημαντικές. Έχει αποδειχθεί ότι η ψυχοσωματική αστάθεια και η διαταραγμένη ψυχολογική κατάσταση και συγκεκριμένα η κατάθλιψη και το άγχος μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αρρυθμιών και ΑΚΘ [233,278,279]. Ωστόσο, τα πιο ισχυρά στοιχεία αφορούν τη σχέση μεταξύ κατάθλιψης και ΑΚΘ/ κοιλιακών αρρυθμιών [278,279]. Οι κύριοι υποκείμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν απορύθμιση του αυτόνομου νευρικού συστήματος που προκαλεί αυξημένο συμπαθητικό τόνο και μειωμένο παρασυμπαθητικό τόνο καθώς και άλλες σχετικές νευροενδοκρινικές ανωμαλίες που σχετίζονται με την ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδικού φλοιού [278].

Επίσης, θα πρέπει να αναγνωριστεί ότι η κατάθλιψη σχετίζεται συχνά με έναν ανθυγιεινό τρόπο ζωής, συμπεριλαμβανομένης της λιγότερης σωματικής δραστηριότητας, του καπνίσματος, του αλκοολισμού, της ευερεθιστότητας, της παχυσαρκίας και της κακής συμμόρφωσης στη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής, ενώ αρκετά αντικαταθλιπτικά φάρμακα μπορεί να έχουν προαρρυθμικά αποτελέσματα [278]. Σημειωτέο ότι σε μια μεγάλη μελέτη κοόρτης με περισσότερους από 3.800 βετεράνους που έλαβαν ICD (22,6% είχαν CRTD) που είχαν παρακολουθήσει 2,7 ετών η κατάθλιψη συσχετίστηκε ανεξάρτητα με το συνδυασμένο καταληκτικό σημείο νοσηλείας ή θνησιμότητας σε καρδιακή ανεπάρκεια [280].

Παρόλο που υπάρχουν ορισμένα αντικρουόμενα αποτελέσματα, τα περισσότερα δεδομένα στη βιβλιογραφία υποδεικνύουν την αρνητική επίδραση της κατάθλιψης στη θνησιμότητα σε ασθενείς με ICD. Μια μικρή μελέτη εξωτερικών ασθενών που είχαν συμμετείχαν στη μελέτη SCDHeFT έδειξαν ότι η κατάθλιψη και η κοινωνική απομόνωση προέβλεπαν θνησιμότητα ανεξάρτητα από τη δημογραφική και κλινική κατάσταση σε εξωτερικούς ασθενείς στην ΚΑ [281]. Από την άλλη πλευρά, οι Τζέις και συν σε μια κοόρτη 236 ασθενών με ICD έδειξαν ότι η κατάθλιψη δεν ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας [282]. Αντίθετα, πρόσφατα στοιχεία από τη μακροχρόνια παρακολούθηση της κοόρτης

MIDAS δείχνουν ότι οι ασθενείς με ICD με κατάθλιψη έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας, ενώ το άγχος δείχνει μόνο μια τάση [283]. Επιπλέον, αυτή η μελέτη έδειξε ότι ούτε το άγχος ούτε η κατάθλιψη συνδέονται με την κοιλιακές αρρυθμίες κατά την παρακολούθηση [283]. Επιπλέον, σε μια ομάδα 430 διαδοχικών ασθενών με ICD για πρώτη φορά φάνηκε ότι η κατάθλιψη τη στιγμή της εμφύτευσης δεν σχετίζεται μόνο με το χρόνο μέχρι την πρώτη κατάλληλη θεραπεία με ICD, αλλά σχεδόν και με διπλάσιο κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες. Από την άλλη μεριά, σε αυτή τη μελέτη το άγχος δεν ήταν προβλεπτικός παράγοντας θνησιμότητας [284]. Επίσης, οι ασθενείς με επίμονη κατάθλιψη κατά τους πρώτους 3 μήνες μετά την εμφύτευση φαίνεται ότι είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου [284].

Λίγα μόνο περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι το άγχος σχετίζεται με ένα αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών και θνησιμότητας ένα χρόνο μετά την εμφύτευση ICD, ανεξάρτητα από δημογραφικές και κλινικές συμμεταβλητές. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι τα πιο σοβαρά συμπτώματα της κατάθλιψης προβλέπουν απινιδωτικές εκφορτίσεις για VT/VF σε ασθενείς με ICD ακόμη και μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση [275].

7. ΑΓΧΟΣ - ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι περισσότερες από τρεις δεκαετίες οι ερευνητές έχουν μελετήσει τη σχέση μεταξύ των καταθλιπτικών συμπτωμάτων και των φλεγμονωδών καταστάσεων. Έχει αποδειχθεί ότι οι φλεγμονώδεις διεργασίες εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης [286]. Αυτό το ενδιαφέρον ξεκίνησε με την παρατήρηση ότι η χρόνια χορήγηση ιντερφερόνης (IFN)-α –μιας προφλεγμονώδους κυτοκίνης που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C και ορισμένων κακοηθειών– προκάλεσε καταθλιπτικά συμπτώματα που ανταποκρίθηκαν στις τυπικές αντικαταθλιπτικές παρεμβάσεις [287]. Όπως αναφέρθηκε από τον Dantzer και τους συνεργάτες του [288], η έννοια της «ασθένειας-συμπεριφοράς» έχει συνδέσει τη φλεγμονή και την κατάθλιψη μέσω της υπόθεσης ότι η συνεχής ενεργοποίηση του περιφερειακού ανοσοποιητικού

συστήματος οδηγεί σε κυκλοφορία προφλεγμονωδών κυτοκινών που αυξάνουν το ανοσοποιητικό σήμα στον εγκέφαλο. Προκλινικές μελέτες διαπίστωσαν επίσης ότι η ενεργοποίηση του περιφερειακού ανοσοποιητικού συστήματος μέσω της συστηματικής χορήγησης λιποπολυσακχαρίτη (LPS), μιας ενδοτοξίνης, πυροδότησε αξιόπιστα συμπεριφορές «καταθλιπτικές» στα τρωκτικά [289]. Επίσης, οι οξείς και χρόνιοι στρεσογόνοι παράγοντες που παίζουν αναπόσπαστο ρόλο στην αιτιολογία της κατάθλιψης προκαλούν σαφώς φλεγμονώδεις αποκρίσεις [290,291].

Πράγματι, τα στοιχεία από πληθυσμιακές μελέτες στηρίζουν την ιδέα ότι η χρόνια, χαμηλού βαθμού φλεγμονή - αν και δεν υπάρχει σε όλα τα άτομα με κατάθλιψη - μπορεί να παίζει βασικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης για ένα υποσύνολο ασθενών [292]. Επιπλέον, δεδομένα από προοπτικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η απορρύθμιση της φλεγμονώδους απόκρισης σχετίζεται με πιο σοβαρή πορεία ασθένειας, υψηλότερη επανεμφάνιση συμπτωμάτων κατάθλιψης και χειρότερες εκβάσεις, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης συνδεσιμότητας του εγκεφάλου στα κυκλώματα κινήτρων και ανταμοιβής [293], αυξημένη αυτοκτονική τάση [294] και κυρίως, μεγαλύτερη αντοχή στις συμβατικές θεραπείες [295]. Επίσης, τα κυκλώματα ανταμοιβής μπορούν να επηρεάσουν ένα χαρακτηριστικό σύμπτωμα της treatment-resistant depression (TRD) αυτό της ανηδονίας, η οποία έχει επίσης συσχετιστεί σταθερά με τη φλεγμονή [296]. Άλλοι παράγοντες όπως η παχυσαρκία και άλλες καταστάσεις που σχετίζονται με χρόνια φλεγμονή φαίνεται επίσης να αυξάνουν την ανάπτυξη ασθενειών που σχετίζονται με τη φλεγμονή αλλά και καταθλιπτικών συμπτωμάτων, καθώς και συμβάλλουν στην παραμονή τους [288].

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι υποαναισθητικές δόσεις του γλουταμινεργικού ρυθμιστή ρακεμική κεταμίνη, καθώς και τα εναντιομερή της, έχουν αποδειχθεί σταθερά ότι ασκούν αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα ταχείας δράσης σε ασθενείς με TRD και ανθεκτική στη θεραπεία διπολική κατάθλιψη [297].

Πρέπει να αναφερθεί ότι κλινικές μελέτες δείχνουν αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών σε άτομα με κατάθλιψη. Για παράδειγμα, μετα-αναλύσεις διαπίστωσαν ότι τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) - ένας κοινός δείκτης φλεγμονής - προέβλεπαν επακόλουθα καταθλιπτικά συμπτώματα [298] και συνδέονταν έντονα με τη διάγνωση της κατάθλιψης [299]. Επιπλέον, σε μια άλλη πρόσφατη μετα-ανάλυση ατόμων με κατάθλιψη βρέθηκε ότι

το ένα τέταρτο των συμμετεχόντων είχε φλεγμονή χαμηλού βαθμού (CRP >3 mg/l) και οι μισοί είχαν αυξημένα επίπεδα CRP (CRP >1 mg/l) [300].

Άλλες μετα-αναλύσεις επίσης υποδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ άλλων προφλεγμονώδων δεικτών όπως IL-6, IL-8 και TNF-α και κατάθλιψης [301,302]. Υποστηρίζοντας την ιδέα ότι τα υψηλότερα επίπεδα φλεγμονής παίζουν αιτιολογικό ρόλο στην κατάθλιψη, μια προοπτική μελέτη διαπίστωσε ότι οι συμμετέχοντες με αυξημένα επίπεδα IL-6 και CRP σε ηλικία εννέα ετών ήταν πιο πιθανό να αξιολογηθούν ως καταθλιπτικοί στην ηλικία των 18 ετών [303].

Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν βρήκαν τέτοια συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων CRP και IL-6, υποδηλώνοντας ότι οποιαδήποτε πιθανή σχέση μεταξύ κατάθλιψης και φλεγμονής παραμένει ασαφής [304]. Είναι επίσης σημαντικό να αναγνωρίσουμε τον πιθανό ρόλο του φύλου στην αλληλεπίδραση μεταξύ του χρόνιου στρες, της κατάθλιψης και της φλεγμονής. Τα ποσοστά κατάθλιψης έχουν διαπιστωθεί σταθερά ότι είναι δύο έως τρεις φορές υψηλότερα στις γυναίκες [305]. Επιπλέον, η κλινικά δεδομένα δείχνουν επίσης ότι οι γυναίκες μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευάλωτες στις επιπτώσεις της φλεγμονής στη συμπτωματολογία της κατάθλιψης [306]. Αντίθετα, ορισμένα προκλινικά μοντέλα βρήκαν ότι οι άνδρες ήταν πιο ευάλωτοι στην ανάπτυξη καταθλιπτικών συμπεριφορών μετά από φλεγμονώδη προσβολή [306].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

8. ΠΡΩΤΗ ΜΕΛΕΤΗ - ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΑΓΧΟΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΕΜΦΥΤΕΥΣΙΜΟ ΑΠΙΝΙΔΙΣΤΗ ΚΑΙ ΔΕΝ ΕΛΑΒΑΝ ΑΠΙΝΙΔΩΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ 12 ΜΗΝΩΝ

8.1 Εισαγωγή

Όπως αναφέρθηκε στο Γενικό Μέρος οι ICDs αντιπροσωπεύουν μια καθιερωμένη θεραπευτική στρατηγική για την πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη του ΑΚΘ, μειώνοντας τη θνησιμότητα σε ασθενείς με HFrEF καθώς και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με μυοκαρδιοπάθειες ή πρωτοπαθή αρρυθμικά σύνδρομα [5, 307]. Οι ICDs παρέχουν πολύ αποτελεσματική προστασία έναντι κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών, ωστόσο πιθανοί κίνδυνοι όπως λοιμώξεις, προβλήματα που σχετίζονται με τα καλώδια και απρόσφορες εκφορτίσεις του ICD μπορεί να περιορίσουν τα αναμενόμενα οφέλη [307-309].

Όσον αφορά την ψυχολογική κατάσταση, είναι εύλογο να υποθέσουμε ότι οι ICDs/CRTDs παρέχουν μια «αίσθηση ασφάλειας» στους περισσότερους από τους ασθενείς που λαμβάνουν αυτή τη θεραπεία χωρίς σημαντική έκπτωση στην ποιότητα ζωής, καθώς δεν υπάρχουν πολλοί περιορισμοί και προφυλάξεις στις καθημερινές δραστηριότητες μετά την εμφύτευση [310]. Ωστόσο, αυτή η κατάσταση μπορεί να επηρεαστεί και να διαταραχθεί από τις υποκείμενες καρδιαγγειακές ασθένειες, καθώς και από τις προαναφερθείσες πιθανές επιπλοκές και απρόβλεπτα συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων των πρόσφορων και απρόσφορων εκφορτίσεων από τη συσκευή [310]. Επιπλέον, η ψυχολογική κατάσταση και η διάθεση ορισμένων ασθενών ενδέχεται να επηρεαστούν αρνητικά λόγω του φόβου της επικείμενης θεραπείας από τις συσκευές [310]. Επίσης, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αισθητικά προβλήματα ή τοπική ενόχληση στην περιοχή της θήκης της συσκευής, περιορισμούς στην άσκηση και περιορισμούς οδήγησης, συγκεκριμένα ζητήματα που μπορεί να επηρεάσουν την ψυχολογική τους κατάσταση.

Αναμφίβολα, η ψυχολογική δυσφορία και οι διαταραχές της διάθεσης όπως η κατάθλιψη και το άγχος, μπορεί να έχουν αρνητικό αντίκτυπο στις κλινικές εκβάσεις των ασθενών, επιδεινώνοντας την ΚΑ και αυξάνοντας τον κίνδυνο αρρυθμίας [5]. Πράγματι, ορισμένες πρόσφατες μεγάλες μελέτες διευκρινίζουν με μεγαλύτερη σαφήνεια τον επιπολασμό και την κλινική σημασία της κατάθλιψης και του άγχους σε αυτό το πλαίσιο [310]. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί ετερογενή στοιχεία, ενώ τα δεδομένα σχετικά με τη διακύμανση αυτών των ψυχολογικών διαταραχών με την πάροδο του χρόνου σε ασθενείς που έχουν υποστεί εμφύτευση ICDs/CRTDs είναι αρκετά περιορισμένα [310]. Σημειωτέο, ότι φαίνεται να υπάρχουν φυλετικές, κοινωνικές, γεωγραφικές και εθνικές διαφορές στην αντίληψη και αποδοχή των θεραπειών με καρδιακές συσκευές καθώς και στη σχετική κατάσταση κατάθλιψης και άγχους [310].

Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν έχουν δημοσιευθεί στη βιβλιογραφία στοιχεία σχετικά με Έλληνες ασθενείς. Ως εκ τούτου, σχεδιάσαμε να μελετήσουμε τις πιστοποιημένες παραμέτρους ψυχολογικής κατάστασης κατά τον βασικό έλεγχο και τη διακύμανσή τους στους 6 και 12 μήνες μετά την εμφύτευση ICD σε Έλληνες ενήλικες ασθενείς.

8.2 Πρωτόκολλο Μελέτης – Πληθυσμός – Μέθοδοι – Στατιστική ανάλυση

Στρατολογήσαμε διαδοχικούς ασθενείς > 18 ετών στους οποίους έγινε εμφύτευση ICD για πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη του SCD από τον Ιούνιο του 2021 έως τον Ιανουάριο του 2023. Δύο έμπειροι εμφυτευτές (Π. Κοραντζόπουλος και Α. Μπεχλιούλης) πραγματοποίησαν τις σχετικές επεμβάσεις στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων. Μετά από ενημέρωση, λήφθηκε γραπτή συγκατάθεση από όλους τους ασθενείς πριν από την εμφύτευση, ενώ τα πιθανά οφέλη και οι κίνδυνοι αυτής της επεμβατικής στρατηγικής εξηγήθηκαν λεπτομερώς. Δεν συμπεριλάβαμε ασθενείς που λάμβαναν συσκευές CRTD, όπως εκείνους με μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας που είχαν παρατεταμένο QRS ή που απαιτούνταν κοιλιακή βηματοδότηση, καθώς η CRT επηρεάζει σημαντικά τη λειτουργική κατάσταση και την ποιότητα ζωής [311] και εφόσον ο κύριος στόχος μας σε αυτή τη

μελέτη ήταν να εξεταστούν οι καθαρές ψυχολογικές επιπτώσεις της εμφύτευσης ICD. Άλλα κριτήρια αποκλεισμού ήταν νευρολογικές ή ψυχιατρικές διαταραχές, ασθενείς με γνωστή κατάθλιψη ή άγχος που λάμβαναν νευροψυχιατρικά φάρμακα ή/και συμπεριφορικές θεραπείες, χρήση ναρκωτικών ουσιών, καθώς και η παρουσία οποιασδήποτε σοβαρής χρόνιας ιατρικής ασθένειας ή αναπηρίας που θα μπορούσε να επηρεάσει την ψυχολογική τους κατάσταση. Οι τελευταίες καταστάσεις περιλάμβαναν κακοήθειες και αιματολογικές δυσκρασίες, νεφρική νόσο τελικού σταδίου, χρόνιες ρευματικές και φλεγμονώδεις νόσους, ηπατική ανεπάρκεια, σοβαρά αναπνευστικά προβλήματα, κινητικές αναπηρίες, χρόνιες επώδυνες μυοσκελετικές διαταραχές, σοβαρές ανωμαλίες όρασης και άλλα. Θα πρέπει επίσης να σημειώσουμε ότι οι ασθενείς που υπέστησαν πρόσφορες ή απρόσφορες εκφορτίσεις κατά τη διάρκεια της 12μηνιας παρακολούθησης δεν συμπεριλήφθηκαν στην τελική ανάλυση. Αυτό έγινε για να διασφαλιστεί ότι οι πιθανές ψυχολογικές επιπτώσεις οφείλονταν αποκλειστικά στην εμφύτευση και δεν επηρεάζονταν από την εμπειρία των απονιδωτικών εκφορτίσεων.

Οι βασικές δημογραφικές, κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι καταγράφηκαν προσεκτικά. Τα καταθλιπτικά συμπτώματα αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας την Ελληνική έκδοση του Ερωτηματολογίου Υγείας Ασθενών 9 [Patient Health Questionnaire (PHQ-9)], ενώ η κατάσταση άγχους αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας την Ελληνική έκδοση του σκορ Διαταραχής Γενικού Άγχους 7 [General Anxiety Disorder (GAD-7)] [312,313]. Στο Παράρτημα παρατίθενται οι Ελληνικές εκδόσεις των προαναφερθέντων ερωτηματολογίων.

Όσον αφορά το PHQ-9, οι συνολικές βαθμολογίες 5, 10, 15 και 20 αντιπροσωπεύουν σημεία / αριθμητικά όρια για ήπια, μέτρια, μέτρια σοβαρή και σοβαρή κατάθλιψη, αντίστοιχα. Οι βαθμολογίες ≤ 4 υποδηλώνουν ελάχιστη κατάθλιψη, η οποία μπορεί να μην απαιτεί θεραπεία. Όσον αφορά το GAD-7, η ταξινόμηση ήταν ως εξής: 0–4: ελάχιστο άγχος. 5–9: ήπιο άγχος. 10–14: μέτριο άγχος. 15–21: έντονο άγχος. Οι Ελληνικές εκδόσεις αυτών των σκορ έχουν επικυρωθεί και πιστοποιηθεί με συνέπεια σε Ελληνικούς πληθυσμούς [314,315]. Η παρούσα μελέτη αξιολόγησε τις βαθμολογίες PHQ-9 και GAD-7 κατά την αρχική εκτίμηση (5-10 μέρες πριν την επέμβαση), 6 και 12 μήνες μετά την εμφύτευση ICD. Σε όλες τις αξιολογήσεις

των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων, οι ασθενείς έπρεπε να βρίσκονται σε σταθερή κλινική κατάσταση τουλάχιστον για τις τελευταίες 14 ημέρες.

Η μελέτη είναι σύμφωνη με τις δεοντολογικές κατευθυντήριες γραμμές της Διακήρυξης του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από τη Επιστημονική Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (αριθμός πρωτοκόλλου 21 / 29-01-2020).

Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση (SD) ή διάμεση τιμή [25^ο-75^ο εκατοστημόριο ή διατεταρτημριακό εύρος]. Η κανονική ή μη κατανομή των συνεχών μεταβλητών εξετάστηκε χρησιμοποιώντας το τεστ Kolmogorov-Smirnov. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτοι αριθμοί και συχνότητες. Οι συγκρίσεις μεταξύ συνεχών μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το Student's t test ή το Mann-Whitney U test αναλόγως, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας το Fisher's Exact test. Η διακύμανση των βαθμολογιών άγχους GAD-7 και PHQ-9 κατάθλιψης με την πάροδο του χρόνου αναλύθηκε χρησιμοποιώντας το μη παραμετρικό τεστ Friedman. Οι πιθανές συσχετίσεις των σκορ στη βασική εκτίμηση με άλλες παραμέτρους εξετάστηκαν χρησιμοποιώντας τη συσχέτιση κατά Spearman. Τα σκορ PHQ-9 και GAD-7 συγκρίθηκαν μεταξύ διαφορετικών υποομάδων ασθενών χρησιμοποιώντας το μη παραμετρικό τεστ Mann-Whitney U. Επίσης, πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης προκειμένου να εξεταστεί η συσχέτιση μεταξύ υποψήφιων παραμέτρων και κλινικά σημαντικής κατάθλιψης (PHQ-9 ≥ 10) ή κλινικά σημαντικού άγχους (GAD-7 ≥ 10). Μεταβλητές που είχαν τιμή $p \leq 0,10$ στη μονοπαραγοντική ανάλυση ενσωματώθηκαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο. Η τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό SPSS (έκδοση 21.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

8.3 Αποτελέσματα

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα κριτήρια αποκλεισμού, αποκλείσαμε 46 ασθενείς στους οποίους έγινε εμφύτευση ICD/CRTD στο κέντρο μας κατά την περίοδο της μελέτης. Ως εκ τούτου, ο αρχικός πληθυσμός της μελέτης που ελέγχθηκε αποτελείτο από 100 ασθενείς. Αφού εξαιρέθηκαν άλλοι 10 ασθενείς που είχαν δεχθεί απινιδωτική θεραπεία από τον ICD κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, αναλύσαμε τελικά 90 ασθενείς (διάμεση ηλικία: 64 [55-70] έτη, 90% άνδρες). Τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού ασθενών που αναλύθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Βασικά κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

	ICD ασθενείς χωρίς απινιδωτικές θεραπείες (n=90)
Ηλικία (έτη)	64 [55-70]
Άνδρες	81 (90%)
BMI (kg/m ²)	27 [25-31]
Υπέρταση	66 (73%)
Σακχαρώδης Διαβήτης	23 (26%)
Χρόνια νεφρική νόσος (eGFR <60 ml/min)	23 (26%)
Ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής	14 (15%)
LVEF (%)	30 [25-35]
Πρωτογενή πρόληψη ΑΚΘ	76 (84%)
<i>Υποκείμενη καρδιακή νόσος</i>	
Ισχαιμική καρδιομυοπάθεια	61 (68%)

Μη ισχαιμική διατατική καρδιομυοπάθεια	19 (21%)
Άλλες καρδιομυοπάθειες	6(7%)
Καναλοπάθειες	4 (4%)
Αιμοσφαιρίνη (gr/dL)	14 ± 1.7
Κρεατινίνη (mg/dL)	1.06 [0.93-1.24]
K ⁺ (mEq/L)	4.3 ± 0.4
Na ⁺ (mEq/L)	138 [136-140]

ICD: εμφυτεύσιμος καρδιομετατροπέας απινιδιστής

BMI: δείκτης μάζας σώματος

eGFR (σύμφωνα με τον τύπο Cockcroft και Gault): εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης

LVEF: κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας

ΑΚΘ: αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

Όλες οι συσκευές εμφυτεύτηκαν με τοπική αναισθησία σε υποδόρια θήκη. Όσον αφορά τις επιπλοκές που σχετίζονται με τον ICD, δύο ασθενείς υπέστησαν μετεγχειρητικό αιμάτωμα, αμφότεροι αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά, ενώ ένας ασθενής εμφάνισε μετακίνηση ηλεκτροδίου που χρειαζόταν επανατοποθέτηση την επόμενη ημέρα μετά την αρχική επέμβαση. Δεν εμφανίστηκαν λοιμώξεις της θήκης ή ενδοκαρδίτιδα σχετιζόμενη με τα ηλεκτρόδια κατά την περίοδο παρακολούθησης. Μόνο δύο ασθενείς πέθαναν κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης των 12 μηνών (ένας από πολυοργανική ανεπάρκεια λόγω ταχείας επιδείνωσης της πρωτοπαθούς αμυλοείδωσης και ένας από σοβαρό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Αξίζει να σημειωθεί ότι κανένας ασθενής δεν εμφάνισε καμία πάθηση που αναφέρεται στα κριτήρια αποκλεισμού και που θα μπορούσε να επηρεάσει την ψυχολογική κατάσταση κατά την περίοδο παρακολούθησης.

Κατά την βασική εκτίμηση, η βαθμολογία PHQ-9 ήταν 5 (IQR: 8,3), στους 6 μήνες, 0 (IQR: 1); και στους 12 μήνες, 0 (IQR: 1), $p < 0,01$. Η βαθμολογία GAD-7 κατά τη βασική εκτίμηση ήταν 5 (IQR: 8), στους 6 μήνες 0 (IQR: 1) και στους 12 μήνες 0 (IQR: 1), $p < 0,01$. (Πίνακας 2 και Εικόνα 1).

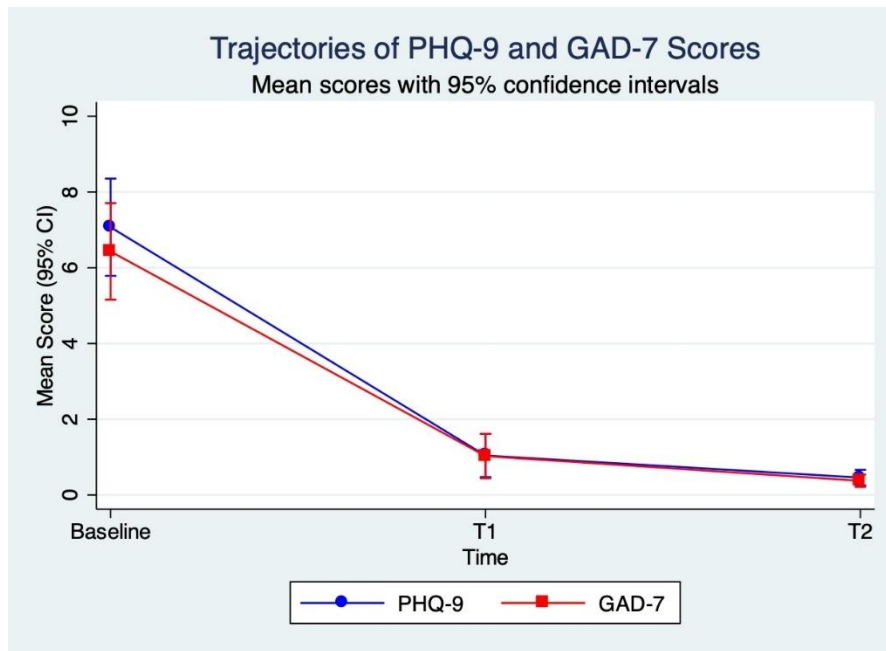
Πίνακας 2. Μεταβολή των δεικτών κατάθλιψης και άγχους σε Έλληνες ασθενείς με ICD που δεν έλαβαν απινιδωτική θεραπεία κατά τη διάρκεια της 12μηνιας παρακολούθησης. (Παρακολούθηση 1: 6 μήνες - παρακολούθηση 2: 12 μήνες).

	Αρχική Εκτίμηση	Παρακολούθηση 1	Παρακολούθηση 2	Τιμή P
Μέση τιμή (SD)				
PHQ-9	7.5 (5.8)	1 (2.4)	0.4 (0.9)	
GAD-7	6.4 (5.4)	1 (2.5)	0.4 (0.7)	
Διάμεση τιμή [ενδοτεταρτημοριακό εύρος]				
PHQ-9	5 [8.3]	0 [1]	0 [1]	< 0.01
GAD-7	5 [8]	0 [1]	0 [1]	<0.01
PHQ-9 ≥ 10 (%)	32	1	0	< 0.01
GAD-7 ≥ 10(%)	26	1	0	< 0.01

GAD-7: Σκορ γενικευμένου άγχους

ICD: Εμφυτεύσιμος καρδιομετατρεπέας απινιδιστής

PHQ-9: Ερωτηματολόγιο υγείας ασθενούς (κατάθλιψη)



Εικόνα 1. Σχηματική αναπαράσταση των μεταβολών των μέσων τιμών των δεικτών κατάθλιψης (PHQ-9) και άγχους (GAD-7) κατά τη διάρκεια της 12μηνια παρακολούθησης. (T1: 6 μήνες - T2: 12 μήνες).

Επιπλέον, κατά τη βασική εκτίμηση το 41% των ασθενών είχε σκορ PHQ-9 <5, δηλαδή ελάχιστη κατάθλιψη, και το 46% είχε σκορ GAD-7 <5, δηλαδή ελάχιστο άγχος. Η ανάλυση συσχέτισης (correlation) έδειξε ότι οι βαθμολογίες PHQ-9 και GAD-7 στη βασική εκτίμηση (ως συνεχείς μεταβλητές) δεν συσχετίστηκαν με δημογραφικές, κλινικές ή εργαστηριακές παραμέτρους. Επίσης, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις βασικές τιμές των βαθμολογιών PHQ-9 και GAD-7 μεταξύ διαφορετικών υποομάδων ασθενών ανάλογα με την υποκείμενη καρδιομυοπάθεια, το φύλο, την πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη του ΑΚΘ και την ηλικία (≤ 60 έναντι > 60 ετών). Μελετήσαμε επίσης διαφορετικές υποομάδες ασθενών σύμφωνα με την παρουσία ή την απουσία κλινικά σημαντικής κατάθλιψης (PHQ-9 ≥ 10) ή κλινικά σημαντικού άγχους (GAD-7 ≥ 10) κατά την έναρξη (Πίνακες 3 και 4, αντίστοιχα). Η ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης αποκάλυψε ότι η κλινικά σημαντική κατάθλιψη κατά τη βασική εκτίμηση (PHQ-9 ≥ 10) έχει αρνητική συσχέτιση με την αιμοσφαιρίνη (OR:

0,58, 95% CI: 0,39-0,88, $p=0,01$] και την υπέρταση [OR: 0,29, 95% CI: 0,08-0,96 $p=0,04$]. Από την άλλη πλευρά, η ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης αποκάλυψε ότι καμία παράμετρος δεν συσχετίστηκε με κλινικά σημαντικό άγχος ($GAD-7 \geq 10$) κατά τη βασική εκτίμηση.

Πίνακας 3. Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ($PHQ-9 \geq 10$) ή χωρίς ($PHQ-9 < 10$) κλινικά σημαντική κατάθλιψη.

	PHQ-9 ≥ 10 (n=29)	PHQ-9 < 10 (n=61)	Τιμή P
Ηλικία (έτη)	64 $\pm$ 12	63 $\pm$ 10	0.59
Άνδρες (%)	90	90	1
BMI (kg/m^2)	28 $\pm$ 3.6	29 $\pm$ 3.9	0.39
Υπέρταση (%)	54	84	< 0.01
Σακχαρώδης Διαβήτης (%)	17	26	0.4
Χρόνια νεφρική νόσος (%)	39	26	0.2
Ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής (%)	13	20	0.53
LVEF (%)	30 [25-35]	31 [25-37]	0.45
Πρωτογενή πρόληψη ΑΚΘ (%)	93	83	0.25
Υποκείμενη καρδιακή νόσος			0.52
Ισχαιμική καρδιομυοπάθεια (%)	76	62	

Μη ισχαιμική καρδιομυοπάθεια (%)	20	26	
Άλλες καρδιομυοπάθειες (%)	0	6	
Καναλοπάθειες (%)	1	4	
Αιμοσφαιρίνη (gr/dL)	13.4 ± 1.4	14.6 ± 1.5	< 0.01
Κρεατινίνη (mg/dL)	1.2 [1 – 1.4]	1.1 [0.9-1.2]	0.26
K ⁺ (mEq/L)	4.2 ± 0.4	4.4 ± 0.4	0.23
Na ⁺ (mEq/L)	138 [136-141]	138 [136-139]	0.82

BMI: δείκτης μάζας σώματος, LVEF: κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, ΑΚΘ: αιφνίδιος καρδιακός θάνατος.

Πίνακας 4. Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών με (GAD-7 ≥10) ή χωρίς (GAD-7 < 10) κλινικά σημαντικό άγχος.

	GAD-7 ≥ 10 (n=23)	GAD-7 < 10 (n= 67)	Τιμή P
Ηλικία (έτη)	62 ± 10	63 ± 11	0.68
Άνδρες (%)	90	93	0.65
BMI (kg/m ²)	29 ± 3.7	29 ± 3.9	0.94
Υπέρταση (%)	63	80	0.13
Σακχαρώδης Διαβήτης (%)	15	30	0.12

Χρόνια νεφρική νόσος (%)	42	21	0.1
Ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής (%)	10	21	0.17
LVEF (%)	31 [25-35]	29 [25-35]	0.57
Πρωτογενής πρόληψη ΑΚΘ (%)	94	84	0.43
Υποκείμενη καρδιακή νόσος			0.9
Ισχαιμική καρδιομυοπάθεια (%)	65	67	
Μη ισχαιμική καρδιομυοπάθεια (%)	25	24	
Άλλες καρδιομυοπάθειες (%)	5	3	
Καναλοπάθειες (%)	5	5	
Αιμοσφαιρίνη (gr/dL)	13.7 ± 1.6	14.3 ± 1.6	0.15
Κρεατινίνη (mg/dL)	1.2 [1-1.4]	1 [0.9-1.2]	0.19
K ⁺ (mEq/L)	4.2 ± 0.4	4.3 ± 0.4	0.38
Na ⁺ (mEq/L)	139 [136-140]	138 [136-139]	0.43

BMI: δείκτης μάζας σώματος, LVEF: κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, ΑΚΘ: αιφνίδιος καρδιακός θάνατος.

8.4 Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη εξέτασε για πρώτη φορά ότι τα βασικά επίπεδα κατάθλιψης και άγχους σε Έλληνες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εμφύτευση ICD, καθώς και τη διακύμανσή τους κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης 12 μηνών.

Δεδομένης της αρνητικής επίδρασης των απινιδωτικών εκφορτίσεων στη διάθεση και την ψυχολογική κατάσταση, αναλύσαμε ασθενείς που δεν δέχθηκαν εκφορτίσεις κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης για να εξετάσουμε την καθαρή ψυχολογική επίδραση αυτής της παρέμβασης στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Τα ευρήματά μας δείχνουν ότι ο επιπολασμός της κλινικά σημαντικής κατάθλιψης και του άγχους δεν ήταν πολύ υψηλός σε Έλληνες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εμφύτευση ICD και δεν είχαν άλλες χρόνιες σοβαρές ασθένειες και αναπηρίες. Συγκεκριμένα, τα σκορ κατάθλιψης και άγχους (PHQ-9 και GAD-7, αντίστοιχα) είχαν σημαντική μείωση μετά την εμφύτευση. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η εμφύτευση ICD έχει περισσότερο θετικό παρά αρνητικό αντίκτυπο στην ψυχολογική κατάσταση των ασθενών. Θα μπορούσε να υποτεθεί ότι οι ασθενείς, αν και ήταν σε σταθερή κλινική κατάσταση, ήταν σε αυξημένη ψυχολογική δυσφορία κατά την προεμφυτευτική περίοδο. Τελικά, η εμφύτευση ICD δεν επηρέασε αρνητικά την ανάρρωση από αυτήν την πιθανή διαταραχή προσαρμογής, ενώ η αίσθηση ασφάλειας υπερνικά πιθανώς τις πιθανές ανησυχίες σχετικά με τη θεραπεία με συσκευή. Επιπλέον, δείξαμε ότι κατά τη βασική εκτίμηση τα σκορ PHQ-9 και GAD-7 δεν συσχετίζονται με άλλες δημογραφικές, κλινικές ή εργαστηριακές παραμέτρους, ενώ δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των διαφορετικών υποομάδων ασθενών. Ωστόσο, η ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης αποκάλυψε ότι η κλινικά σημαντική κατάθλιψη κατά την έναρξη (PHQ-9 ≥ 10) έχει αρνητική συσχέτιση με την αιμοσφαιρίνη και την υπέρταση.

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (15 μελέτες με 10.182 ασθενείς) έδειξε ότι σχεδόν το ένα τέταρτο των ασθενών με ICD πάσχουν από κατάθλιψη, μια συχνότητα κοντά στον επιπολασμό της κατάθλιψης σε άλλες χρόνιες ασθένειες [316]. Συγκεκριμένα, η υποανάλυση έδειξε τον υψηλότερο επιπολασμό της κατάθλιψης σε μελέτες που διεξήχθησαν στην Ασία και τον χαμηλότερο επιπολασμό σε αυτές που διεξήχθησαν στην Ευρώπη [316]. Επιπλέον, παρατηρήθηκε σημαντική διακύμανση μεταξύ διαφορετικών εργαλείων που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της κατάθλιψης. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο εργαλείο ήταν το σκορ HADS, το οποίο χρησιμοποιείται σε νοσηλευόμενους ασθενείς και έχει σημαντικές ελλείψεις και μειονεκτήματα σε σύγκριση με άλλα αυτοαναφερόμενα εργαλεία [316]. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε αυτή τη μετα-ανάλυση δεν προέκυψαν

ακριβή δεδομένα σχετικά με τη διακύμανση της κατάθλιψης με την πάροδο του χρόνου πριν και μετά την εμφύτευση ICD, ούτε δεδομένα σχετικά με την επίδραση των ICD θεραπειών [316].

Πρέπει να σημειωθεί ότι πολλές από τις δημοσιευμένες μελέτες δεν ασχολούνται με τη διακύμανση της κατάστασης κατάθλιψης και άγχους πριν και μετά την εμφύτευση των ICD ούτε με τη διακύμανσή τους μακροπρόθεσμα. Σημειωτέο, τα περισσότερα από τα αναφερόμενα δεδομένα δεν αποκλείουν ασθενείς που δέχονται απινιδωτικές θεραπείες από τον ICD. Ταυτόχρονα, η επίδραση των θεραπειών ICD δεν έχει αναφερθεί σε αρκετές περιπτώσεις. Οι Amiaz και συν. ανέφεραν ότι ο ICD συνέβαλε ελάχιστα, έως καθόλου στα πρόσθετα συμπτώματα κατάθλιψης ή άγχους μετά την εμφύτευση [317]. Αποδείχθηκε ότι η συνολική στάση απέναντι στη συσκευή ήταν θετική και ότι οι απινιδώσεις και οι απινιδώσεις «φάντασμα» σχετίζονταν με συμπτώματα κατάθλιψης [317]. Μια άλλη μελέτη περιελάμβανε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εμφύτευση ICD και εξέτασε τη συμπτωματολογία και το άγχος κατά την έναρξη και μετά από 12μηνια παρακολούθηση [318]. Αποδείχθηκε ότι οι ασθενείς με μικρότερη ηλικία, αυξημένο σκορ κατάθλιψης στην αρχική εκτίμηση αλλά η και προσωπικότητα τύπου D ήταν ιδιαίτερα επιρρεπείς να εμφανίσουν διαταραχή μετατραυματικού στρες και συμπτωματολογία άγχους σε 12 μήνες παρακολούθησης [318].

Η μεγαλύτερη και πιο πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση σχετικά με το φορτίο των διαταραχών της διάθεσης και των σχετικών συμπτωμάτων πριν και μετά την εμφύτευση ICD (χωρίς CRT) περιέλαβε 109 μελέτες με σχεδόν 40.000 ασθενείς (μέση ηλικία: 64 έτη, 91% άνδρες) [242]. Ο συνολικός επιπολασμός μιας διάγνωσης ή κλινικά σχετικής συμπτωματολογίας άγχους μετά την εμφύτευση ήταν 22,6%. Είναι ενδιαφέρον ότι ο επιπολασμός του άγχους ήταν 30,4% πριν την έξοδο από το νοσοκομείο, αρχικά αυξήθηκε κατά τους πρώτους 5 μήνες μετά την εμφύτευση (32,3%) και στη συνέχεια μειώθηκε σταδιακά πέρα από 12 μήνες μετά την εμφύτευση στο επίπεδο του 22,4%. Όσον αφορά τη διάγνωση ή την κλινικά σχετική συμπτωματική κατάθλιψη, ο συνολικός επιπολασμός μετά την εμφύτευση ήταν 15,4% [242]. Ο επιπολασμός της κατάθλιψης ήταν 16,8% πριν την έξοδο από το νοσοκομείο, αρχικά αυξήθηκε κατά τους πρώτους 5 μήνες μετά την εμφύτευση

(22,6%) και στη συνέχεια μειώθηκε σταδιακά πέρα από 12 μήνες μετά την εμφύτευση στο επίπεδο του 13,6% [242]. Οι υποαναλύσεις έδειξαν ότι οι γυναίκες ασθενείς με ICD εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα συμπτώματα άγχους σε σύγκριση με τους άνδρες μετά την εμφύτευση ICD. Ωστόσο, δεν ήταν εμφανείς διαφορές φύλου στην προεμφυτευτική περίοδο, ούτε στα καταθλιπτικά συμπτώματα [242]. Επίσης, δεν ήταν εμφανείς διαφορές στα συμπτώματα της διάθεσης μεταξύ πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης ΑΚΘ μετά την εμφύτευση ICD. Είναι ενδιαφέρον ότι 27 από τις 109 μελέτες ανέφεραν διαδοχικά χρονικά δεδομένα για ασθενείς με ICD με τουλάχιστον μία σύγκριση δύο χρονικών σημείων. Δείχθηκε ότι τα συμπτώματα της κατάθλιψης μειώθηκαν σημαντικά από την εμφύτευση πριν από την μετά την εμφύτευση ICD και από την προ-εξόδου στιγμή έως και 6 μήνες μετά την ICD [242]. Κατά τον ίδιο τρόπο, τα συμπτώματα άγχους μειώθηκαν επίσης σημαντικά έως και 6 μήνες μετά την εμφύτευση της ICD σε σύγκριση με 6–12 μήνες μετά την εμφύτευση ICD [242]. Σε συμφωνία με αυτά τα αποτελέσματα, τα ευρήματά μας υποδεικνύουν σημαντική μείωση στα επίπεδα κατάθλιψης και άγχους μετά την εμφύτευση ICD.

Οι δυσμενείς επιπτώσεις της εκφόρτισης του ICD στο άγχος έχουν τεκμηριωθεί καλά και επιβεβαιωθεί με τη χρήση καθιερωμένων/πιστοποιημένων εργαλείων όπως η Κλίμακα άγχους εκφορτίσεων της Φλόριντα [243]. Μια υποανάλυση της μεγάλης πρόσφατης μετα-ανάλυσης από τους Ghezzi και συν [242] απέδειξε ότι οι απινιδωτικές θεραπείες μετά την εμφύτευση ICD συσχετίστηκαν με υψηλότερα ποσοστά κλινικά σχετικής κατάθλιψης και άγχους καθώς και με υψηλότερη σοβαρότητα συμπτωμάτων κατάθλιψης. Σε συμφωνία με αυτά τα ευρήματα, μια πρόσφατα δημοσιευμένη υπο-ανάλυση της μελέτης DEFIB-WOMEN έδειξε ότι οι εκφορτίσεις της συσκευής κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης συσχετίστηκαν με κατάθλιψη, άγχος και ανησυχίες που σχετίζονται με το ICD [319].

Είναι ενδιαφέρον ότι μια μεγάλη μελέτη που περιελάμβανε 3.067 λήπτες ICD ανέφερε ότι η πιθανότητα εμφάνισης συμπτωμάτων άγχους και κατάθλιψης συσχετίζεται με μικρότερη ηλικία, μοναχική ζωή, γυναικείο φύλο και προηγούμενο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή καρδιακής ανεπάρκειας [235]. Ένα ενδιαφέρον εύρημα στη μετα-ανάλυση των Oshvandi και συν. ήταν ότι ο επιπολασμός της κατάθλιψης ήταν υψηλότερος σε μεσήλικες ασθενείς σε σύγκριση

με τους ηλικιωμένους ασθενείς, αντανακλώντας πιθανώς την αρνητική αντίληψη της θεραπείας με ICD σε νεότερους ασθενείς [316]. Σε αυτό το πλαίσιο, άλλα δεδομένα δείχνουν ότι οι ασθενείς με ICD που είναι άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και εξαρτώνται περισσότερο από την αυτοφροντίδα βιώνουν υψηλότερη κατάθλιψη [320]. Έχει προταθεί ότι κοινωνικοί παράγοντες όπως η απομόνωση και άλλες συννοσηρότητες είναι ιδιαίτερα διαδεδομένοι στους ηλικιωμένους και μπορεί να επιδεινώσουν την κατάθλιψη [320]. Στη μελέτη μας, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ διαφορετικών υποομάδων ασθενών. Εκτός από το μικρό μέγεθος του πληθυσμού της μελέτης, αυτό το εύρημα μπορεί να αντανακλά τα εγγενή χαρακτηριστικά των Ελλήνων ασθενών με ICD.

Φαίνεται ότι υπάρχει μεγάλη απόκλιση στη συχνότητα εμφάνισης και τον επιπολασμό αυτών των διαταραχών σε διαφορετικούς πληθυσμούς [310]. Πράγματι, εθνικές, φυλετικές, κοινωνικές, γεωγραφικές και οικονομικές παράμετροι μπορεί να εξηγήσουν εν μέρει αυτές τις αποκλίσεις [310]. Εκτός από τις διαφορές στα χαρακτηριστικά των πληθυσμών, τα ετερογενή αποτελέσματα που δημοσιεύονται στη βιβλιογραφία θα μπορούσαν επίσης να εξηγηθούν από τα μικρά μεγέθη δειγμάτων/πληθυσμών, καθώς και από διαφορές στη μεθοδολογία, τα διαφορετικά ψυχολογικά σκορ/εργαλεία διάγνωσης και ελέγχου, την ποικιλία των υποκείμενων καρδιοπαθειών και συννοσηροτήτων, κλπ. [310]. Επιπλέον, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να αποσαφηνιστεί ο αντίκτυπος των συμπτωμάτων κατάθλιψης και άγχους σε υποομάδες ασθενών που δεν αντιπροσωπεύονται επαρκώς στις τρέχουσες μελέτες. Αυτά περιλαμβάνουν γυναίκες, εθνοτικές μειονότητες, νεαρούς ενήλικες και πολύ ηλικιωμένους ασθενείς. Επιπλέον, έχουν δημοσιευθεί ετερογενή αποτελέσματα σχετικά με τις ενδείξεις ICD, δηλαδή πρωτογενή έναντι δευτερογενούς πρόληψης ΑΚΘ [310].

Περιορισμοί

Πρώτον, πρέπει να αναγνωρίσουμε ότι η μελέτη μας περιέλαβε έναν σχετικά μικρό αριθμό ασθενών. Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε στην Μεθοδολογία, εφαρμόστηκαν αυστηρά κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού για την αξιολόγηση του επιπολασμού και

της διακύμανσης της κατάθλιψης και του άγχους στην ομάδα των ασθενών μας. Επιπλέον, αποκλείσαμε από την τελική ανάλυση εκείνους που υπέστησαν απινιδωτική θεραπεία από τον ICD κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης έχοντας στόχο να διευκρινίσουμε την καθαρή επίδραση της εμφύτευσης ICD στην ψυχολογική δυσφορία και τις διαταραχές της διάθεσης. Δεύτερον, αντίστοιχα και με προηγούμενες μελέτες, οι περισσότεροι ασθενείς στον πληθυσμό που μελετήθηκε ήταν άνδρες (σε παρόμοια συχνότητα με άλλους πληθυσμούς) [242]. Επίσης, πρέπει να αναγνωρίσουμε ότι χρησιμοποιήσαμε μόνο δύο συγκεκριμένα πιστοποιημένα σκορ (PHQ-9 και GAD-7) που έχουν ελεγχθεί σε Ελληνικούς πληθυσμούς για την αξιολόγηση της κατάθλιψης και του άγχους. Δεν έχουμε δεδομένα σχετικά με άλλα σκορ. Η σχετική αξία των διαφορετικών ερωτηματολογίων και εργαλείων που χρησιμοποιούνται στην αξιολόγηση της κατάθλιψης και του άγχους χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Θα πρέπει επίσης να αναγνωριστεί, όπως σε κάθε σχετική μελέτη, ότι η επικείμενη εμφύτευση ICD ως επεμβατική διαδικασία μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τους ψυχολογικούς δείκτες και μπορεί να σχετίζεται με διαταραχές προσαρμογής. Επομένως, μέρος της βελτίωσης μετά την εμφύτευση μπορεί να αποδοθεί στην επιτυχή έκβαση αυτής της επέμβασης και στη διευκόλυνση της αποκατάστασης της διαταραχής προσαρμογής. Τέλος, η επίδραση της κατάθλιψης και του άγχους στα μακροπρόθεσμα κλινικά αποτελέσματα και η διαχείριση αυτών των διαταραχών διάθεσης στους ελληνικούς πληθυσμούς ICD δεν μελετήθηκαν και αποτελούν αντικείμενο μελλοντικής έρευνας.

8.5 Συμπεράσματα

Ο επιπολασμός του άγχους και της κατάθλιψης πριν από την εμφύτευση ICD σε Έλληνες ασθενείς χωρίς σοβαρές χρόνιες παθήσεις ή αναπηρίες εκτός από την υποκείμενη καρδιοπάθεια δεν ήταν πολύ υψηλός. Είναι αξιοσημείωτο ότι οι δείκτες άγχους και κατάθλιψης μειώθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια της 12μηνιας περιόδου παρακολούθησης μετά την εμφύτευση ICD σε ασθενείς που δεν δέχθηκαν εκφόρτιση από τον ICD. Αρκετοί ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την ψυχολογική κατάσταση αυτών των ασθενών. Φαίνεται ότι η

προεμφυτευτική ψυχολογική δυσφορία προκαλεί κάποιες διαταραχές προσαρμογής. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σε συγκεκριμένους πληθυσμούς για την αποσαφήνιση συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου και την ακριβή επίπτωση αυτών των διαταραχών. Επομένως, ο σχολαστικός έλεγχος για ψυχολογική δυσφορία και σχετικές διαταραχές θα μπορούσε να είναι μια ευεργετική στρατηγική για την αποτελεσματική και ολιστική διαχείριση των ασθενών με ICD. Ωστόσο, φαίνεται ότι τελικά η εμφύτευση ICD δεν επηρεάζει αρνητικά την ψυχολογική κατάσταση σε σταθερούς ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε απινιδωτική θεραπεία και δεν παρεμποδίζει την ανάνηψη των δεικτών κατάθλιψης και άγχους.

9. ΔΕΥΤΕΡΗ ΜΕΛΕΤΗ - ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΑΠΙΝΙΔΙΣΤΗ

9.1 Εισαγωγή και Σκοπός

Η ψυχολογική δυσφορία και οι διαταραχές της διάθεσης είναι συχνές συννοσηρότητες σε ασθενείς με ICDs [242]. Συγκεκριμένα, η κατάθλιψη και το άγχος μπορεί να έχουν αρνητική επίδραση στις κλινικές εκβάσεις, επιδεινώνοντας την ΚΑ και αυξάνοντας τον αρρυθμικό κίνδυνο. Από την άλλη πλευρά, πρόσφατες μελέτες σε πληθυσμούς υποδεικνύουν μια συσχέτιση μεταξύ φλεγμονής και κατάθλιψης [321,322].

Αυτή η μελέτη είχε ως στόχο να αξιολογήσει την πιθανή σχέση μεταξύ καταθλιπτικών συμπτωμάτων και συνήθων εργαστηριακών δεικτών που σχετίζονται με τη φλεγμονή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εμφύτευση ICD.

9.2 Πρωτόκολλο – Ασθενείς - Μέθοδοι

Στρατολογήσαμε διαδοχικούς ασθενείς > 18 ετών που έλαβαν ICD για πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη ΑΚΘ από τον Ιούνιο του 2021 έως τον Ιανουάριο του 2023. Δύο έμπειροι εμφυτευτές (Π. Κοραντζόπουλος και Α. Μπεχλιούλης) πραγματοποίησαν αυτές τις επεμβάσεις στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων. Οι ασθενείς αποκλείστηκαν εάν είχαν γνωστή νευρολογική ή/και ψυχιατρική διαταραχή όπως τεκμηριωνόταν από το ιατρικό τους ιστορικό (αναλυτική ανασκόπηση ιατρικού ιστορικού) ή εάν λάμβαναν ψυχοτρόπα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων αντικαταθλιπτικών και βενζοδιαζεπινών) ή συμπεριφορικές θεραπείες για οποιαδήποτε αιτία (όπως τεκμηριωνόταν στο ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής τους που ανακτόταν από το ηλεκτρονικό σύστημα συνταγογράφησης που χρησιμοποιείται στην Ελλάδα). Άλλα κριτήρια αποκλεισμού ήταν η κατάχρηση ουσιών, καθώς και η παρουσία οποιασδήποτε σοβαρής χρόνιας ασθένειας ή αναπηρίας που θα μπορούσε να επηρεάσει την ψυχολογική κατάσταση ή καταστάσεις που σχετίζονται με χρόνια φλεγμονή (κακοήθειες, αιματολογικές δυσκρασίες, νεφρική νόσος τελικού σταδίου, ρευματικές ή φλεγμονώδεις ασθένειες, ηπατική ανεπάρκεια κ.λπ.).

Οι βασικές κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι καταγράφηκαν προσεκτικά. Συγκεκριμένα, τα κλινικά δεδομένα συλλέχθηκαν από τον θεράποντα ιατρό, ενώ τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων συλλέχθηκαν από την ερευνήτρια νοσηλεύτρια (Σ.Πλακούτση). Όλες οι σχετικές πληροφορίες ελήφθησαν χρησιμοποιώντας μια δομημένη κλινική φόρμα και καταγράφηκαν με πρόγραμμα Excell. Σε όλες τις εκτιμήσεις και καταγραφές, οι ασθενείς έπρεπε να βρίσκονται σε σταθερή κλινική κατάσταση τις προηγούμενες 14 ημέρες. Τα καταθλιπτικά συμπτώματα αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας την επικυρωμένη Ελληνική έκδοση του Ερωτηματολογίου Υγείας Ασθενούς 9 (PHQ-9), 5-10 ημέρες πριν από την εμφύτευση του ICD. Το PHQ-9 είναι ένα αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο και όλοι οι ασθενείς συμπλήρωσαν οι ίδιοι μια έντυπη έκδοση. Ελήφθη γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση από όλους τους ασθενείς και η Επιτροπή Δεοντολογίας του Ιδρύματος ενέκρινε τη μελέτη (αριθμός πρωτοκόλλου: 21 / 29-01-2020).

9.3 Αποτελέσματα

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 100 ασθενείς (διάμεση ηλικία 63 [55-69] έτη, 90% άνδρες) που έλαβαν απινιδιστή για πρωτογενή (85%) ή δευτερογενή πρόληψη ΑΚΘ. Όσον αφορά την υποκείμενη καρδιακή νόσο, το 67% είχε ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, το 29% είχε μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και το 4% είχε διαυλοπάθειες. Το διάμεσο ΚΕΑΚ ήταν 30 [25-35]%, ενώ το 16% είχε ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής. Η ανάλυση συσχέτισης έδειξε ότι το εύρος κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW) [rho Spearman: 0,218; $p=0,05$] και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) [rho Spearman: 0,218; $p=0,05$] είχαν θετική συσχέτιση με το σκορ PHQ-9. Επιπρόσθετα, η γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε μια ανεξάρτητη συσχέτιση με το RDW (συντελεστής $\beta = 0,276$; $p = 0,023$). Χρησιμοποιήσαμε τόσο ως συνεχή μεταβλητή το σκορ PHQ-9 όσο και ως δυαδική μεταβλητή χρησιμοποιώντας το καθιερωμένο διαχωριστικό όριο ≥ 10 που έχει βρεθεί ότι αντιστοιχεί σε κλινικά σημαντικά (τουλάχιστον μέτρια) καταθλιπτικά συμπτώματα. Ο Πίνακας 5 απεικονίζει τα επίπεδα των συμβατικών δεικτών φλεγμονής σε αυτές τις υποομάδες, υποδεικνύοντας ότι οι ασθενείς με κατάθλιψη είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές RDW.

Πίνακας 5. Δείκτες φλεγμονής σε ασθενείς με (PHQ-9 ≥ 10) ή χωρίς (PHQ-9 < 10) κλινικά σημαντική κατάθλιψη.

	PHQ-9 ≥ 10 (n=33)	PHQ-9 < 10 (n=67)	P value
RDW (%)	14.5 [13.4-15.8]	13.2 [12.7-14.4]	<0.01
CRP (mg/dL)	0.4 [0.3-0.7]	0.3 [0.2-0.55]	0.27
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	8.366 $\pm$ 2.852	8.089 $\pm$ 1.823	0.60
Ουρικό οξύ (mg/dL)	6.8 [4.8-8.3]	5.6 [4.9 – 7]	0.21

RDW: Εύρος κατανομής αιμοσφαιρίων, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, WBC: Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων.

9.4 Συζήτηση - Συμπεράσματα

Πρόσφατα επιδημιολογικά στοιχεία από μεγάλες βάσεις δεδομένων πληθυσμιακών καταγραφών υποδεικνύουν συσχέτιση της φλεγμονής με την κατάθλιψη [321,322]. Συγκεκριμένα, φλεγμονώδεις δείκτες όπως η CRP, ο αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, η ιντερλευκίνη-6 και το RDW έχουν συσχετιστεί με καταθλιπτικά συμπτώματα στον γενικό πληθυσμό [321,322]. Αξίζει να σημειωθεί ότι φαίνεται να υπάρχει μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ κατάθλιψης και φλεγμονής, ενώ οι φλεγμονώδεις διεργασίες μπορεί να αντιπροσωπεύουν κρίσιμους τροποποιητές της νόσου που προάγουν την κατάθλιψη και τα δυσμενή καρδιαγγειακά αποτελέσματα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εμφύτευση ICD [321,322].

Η κατάθλιψη είναι ιδιαίτερα συχνή σε ασθενείς με ΚΑ και μπορεί να έχει αρνητικό αντίκτυπο στην έκβαση των ασθενών. Επιπλέον, κλινικά σημαντική κατάθλιψη υπάρχει σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με ICD, αν και μειώνεται εν μέρει μετά την εμφύτευση [242]. Πρόσφατες μελέτες από την Κίνα που εξέτασαν νοσηλευόμενους ασθενείς με ΚΑ έδειξαν ότι το σκορ PHQ-9 ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας κινδύνου, ενώ η RDW συσχετίστηκε θετικά με καταθλιπτικά συμπτώματα [323,324].

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώσαμε ότι το RDW έχει ανεξάρτητη συσχέτιση με το σκορ PHQ-9 σε ασθενείς με ICD και σχετίζεται με κλινικά σημαντική κατάθλιψη. Ωστόσο, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την πιθανότητα σφαλμάτων τύπου I λόγω μεταβλητότητας της δειγματοληψίας. Σημειωτέο ότι δεν έχουν αναφερθεί δεδομένα στη βιβλιογραφία σχετικά με τη συσχέτιση της κατάθλιψης με φλεγμονώδεις δείκτες σε αυτό το κλινικό πλαίσιο. Το RDW αντιπροσωπεύει ένα μέτρο της ανισοκυττάρωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, αντανakλώντας την ετερογένεια του όγκου και του μεγέθους των κυττάρων. Οι αυξημένες τιμές RDW έχουν συσχετιστεί με φλεγμονή

και οξειδωτικό στρες και φαίνεται να αποτελούν προγνωστικό δείκτη σε διάφορες καρδιαγγειακές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης της ΚΑ και της κολπικής μαρμαρυγής [325]. Είναι ενδιαφέρον ότι μια αναδρομική ανάλυση του Ισραηλινού μητρώου ICDs έδειξε ότι το αυξημένο RDW αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας όπως και της πρώτης πρόσφορης απινιδωτικής θεραπείας [326]. Ωστόσο, δεδομένου ότι οι ασθενείς με ICD έχουν σοβαρές, δυνητικά απειλητικές για τη ζωή καρδιακές παθήσεις, άγνωστοι συγχυτικοί παράγοντες θα μπορούσαν να επηρεάσουν τόσο την κατάθλιψη όσο και τη φλεγμονή, ή τα αυξημένα σκορ κατάθλιψης μπορεί να είναι προσωρινά λόγω της επέμβασης.

Συμπερασματικά, οι συμβατικοί φλεγμονώδεις δείκτες μπορεί να σχετίζονται με την κατάθλιψη σε ασθενείς με ICD. Συγκεκριμένα, το RDW θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως δείκτης που υποδεικνύει το υποκείμενο φλεγμονώδες φορτίο που σχετίζεται με την κατάθλιψη. Σε αυτό το πλαίσιο, τα αποτελέσματά μας υποστηρίζουν τον τακτικό έλεγχο για την κατάθλιψη πριν από την εμφύτευση ICD και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, για τον εντοπισμό ευάλωτων ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν από την παραπομπή σε ειδικούς ψυχικής υγείας. Η τακτική χρήση απλών εργαλείων ελέγχου ψυχικής υγείας, όπως το PHQ-9, μαζί με τις αξιολογήσεις άγχους, είναι απαραίτητη για τη βελτίωση της περιεγχειρητικής φροντίδας, της ποιότητας ζωής και της μακροπρόθεσμης διαχείρισης του κινδύνου. Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να διευκρινίσουν την ακριβή προγνωστική αξία συγκεκριμένων φλεγμονωδών βιοδεικτών σε αυτό το κλινικό πλαίσιο.

ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

1. **Plakoutsi S**, Florou E, Sfairopoulos D, Skapinakis P, Korantzopoulos P. Depression and anxiety in patients receiving an implantable cardioverter defibrillator with or without cardiac resynchronization therapy. *J Geriatr Cardiol*. 2025;22(2):255-264.
2. **Plakoutsi S**, Sfairopoulos D, Florou E, Bechlioulis A, Zekios K, Millionis H, Skapinakis P, Korantzopoulos P. Depression and anxiety in Greek patients who received an implantable cardioverter-defibrillator and did not have shock therapy during a 12-month follow-up. *Hellenic J Cardiol*. 2025 May 26:S1109-9666(25)00138-1. doi: 10.1016/j.hjc.2025.05.005.
3. **Plakoutsi S**, Sfairopoulos D, Florou E, Liu T, Bechlioulis A, Katsouras C, Skapinakis P, Korantzopoulos P. Depression and inflammatory markers in patients undergoing ICD implantation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2025 Sep 24. doi: 10.1007/s10840-025-02133-5.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι εμφυτεύσιμοι καρδιομετατροπείς απινιδιστές (ICDs) μπορεί να επηρεάσουν την ψυχολογική κατάσταση των ασθενών, ενώ φαίνεται να υπάρχουν διαφορές σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Υπάρχουν ετερογενή στοιχεία σχετικά με την κατάθλιψη και το άγχος σε αυτό το κλινικό πλαίσιο και περιορισμένα δεδομένα για τη διακύμανσή τους με την πάροδο του χρόνου. Επίσης, δεν είναι γνωστά σχετικά στοιχεία για Έλληνες ασθενείς. Από την άλλη πλευρά, πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν μια συσχέτιση μεταξύ φλεγμονής και κατάθλιψης. Σημειωτέο, δεν υπάρχουν σχετικά δεδομένα σε ασθενείς με ICD.

Μέθοδοι: Μελετήσαμε διαδοχικούς ασθενείς με ICD χωρίς θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού και αυτούς χωρίς παθήσεις που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ψυχολογική τους κατάσταση. Επίσης αποκλείστηκαν ασθενείς με χρόνιες σοβαρές παθήσεις εκτός των καρδιακών και χρόνιες φλογμονώδεις καταστάσεις. Τα σκορ άγχους GAD-7 και κατάθλιψης PHQ-9 αξιολογήθηκαν κατά τη βασική εκτίμηση, 6 και 12 μήνες μετά την εμφύτευση. Επίσης, καταγράφηκαν προσεκτικά οι βασικές κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι.

Αποτελέσματα: Αφού εξαιρέθηκαν 10 ασθενείς που δέχθηκαν απινιδωτικές θεραπείες κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, αναλύσαμε τελικά 90 ασθενείς (διάμεση ηλικία: 64 [55-70] έτη, 90% άνδρες). Κατά την έναρξη, η βαθμολογία PHQ-9 ήταν 5 (IQR: 3,8), στους 6 μήνες, 0 (IQR: 1) και στους 12 μήνες, 0 (IQR: 1), $p < 0,01$. Η βαθμολογία GAD-7 κατά την έναρξη ήταν 5 (IQR: 3), στους 6 μήνες 0 (IQR: 1) και στους 12 μήνες, 0 (IQR: 1), $p < 0,01$. Στην αρχή, το 41% των ασθενών είχε σκορ PHQ-9 < 5 (ελάχιστη κατάθλιψη) και το 46% είχε σκορ GAD-7 < 5 (ελάχιστο άγχος). Επίσης, βασικά σκορ PHQ-9 και GAD-7 δεν συσχετίστηκαν με καμία άλλη παράμετρο. Η ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης αποκάλυψε ότι η κλινικά σημαντική κατάθλιψη κατά την έναρξη (PHQ-9 ≥ 10) έχει αρνητική συσχέτιση με την αιμοσφαιρίνη (OR:

0,58; 95% CI: 0,39-0,88] και την υπέρταση [OR: 0,29, 95% CI: 0,08- 0,96]. Στο δεύτερο πρωτόκολλο περιλάβαμε τους αρχικούς 100 ασθενείς κατά την βασική τους εκτίμηση. Η ανάλυση συσχέτισης έδειξε ότι το εύρος κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW) [rho Spearman: 0,218; $p=0,05$] και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) [rho Spearman: 0,218; $p=0,05$] είχαν θετική συσχέτιση με το σκορ PHQ-9. Επιπρόσθετα, η γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε μια ανεξάρτητη συσχέτιση με το RDW (συντελεστής $\beta = 0,276$; $p = 0,023$). Επίσης, κατά τη βασική εκτίμηση οι ασθενείς με κλινικά σημαντική κατάθλιψη (PHQ-9 ≥ 10) είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές RDW σε σύγκριση με τους ασθενείς με PHQ-9 < 10 (14.5 [13.4-15.8] vs. 13.2 [12.7-14.4]; $p < 0.01$).

Συμπεράσματα: Οι δείκτες άγχους και κατάθλιψης μειώθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια της 12μηνιαίας περιόδου παρακολούθησης μετά την εμφύτευση ICD, υποδεικνύοντας ότι οι πιθανές διαταραχές προσαρμογής πριν από την εμφύτευση εξασθενούν μετά την επέμβαση. Επίσης, κατά τη βασική εκτίμηση το RDW έχει ανεξάρτητη συσχέτιση με το σκορ PHQ-9 σε ασθενείς με ICD και σχετίζεται με κλινικά σημαντική κατάθλιψη.

ABSTRACT

Background: Implantable cardioverter defibrillators (ICDs) may differently affect patients' psychological status across various populations. There are heterogeneous data on depression and anxiety in this context, with limited data on their progression over time. No relevant data regarding Greek patients are available. On the other hand, recent population studies indicate an association between inflammation and depression. Of note, there are no relevant data on ICD patients.

Methods: We studied consecutive ICD patients who did not undergo cardiac resynchronization therapy and had no conditions affecting their psychological status. Also, we excluded patients with chronic severe non-cardiac pathological conditions, as well as those with chronic inflammatory conditions. We employed the 9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9) and the 7-item Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7) at baseline, and at 6 and 12 months post-implantation. Moreover, the baseline clinical and laboratory parameters were carefully recorded.

Results: After excluding 10 patients who received ICD shocks during follow-up, we analyzed 90 patients (median age: 64 [55-70] years, 90% men). At baseline, the PHQ-9 score was 5 (IQR: 8.3); at 6 months, 0 (IQR: 1); and at 12 months, 0 (IQR: 1); $p < 0.01$. The GAD-7 score at baseline was 5 (IQR: 8); at 6 months, 0 (IQR: 1); and at 12 months, 0 (IQR: 1); $p < 0.01$. At baseline, 32% of patients had a PHQ-9 score of ≥ 10 (indicating at least moderate depression), and 26% had a GAD-7 score of ≥ 10 (indicating at least moderate anxiety). Additionally, the baseline PHQ-9 and GAD-7 scores did not correlate with any other parameters. The logistic regression analysis indicated that clinically significant depression at baseline (PHQ-9 ≥ 10) had a negative association with hemoglobin (OR: 0.58; 95% CI: 0.39-0.88) and hypertension (OR: 0.29; 95% CI: 0.08-0.96). In the second protocol, we included the initial 100 patients at baseline assessment. A correlation analysis showed that red blood cell distribution width (RDW) [Spearman's rho: 0.218; $p=0.05$] and C-reactive protein (CRP) [Spearman's rho: 0.218; $p=0.05$] were positively correlated with the PHQ-9 score. The linear regression analysis indicated an independent correlation with RDW (β coefficient = 0.276; $p = 0.023$). Also,

Patients with clinically significant depression at (PHQ-9 ≥ 10) had statistically significant increased RDW values compared to patients with PHQ-9 < 10 (14.5 [13.4-15.8] vs. 13.2 [12.7-14.4]; $p < 0.01$).

Conclusions: The levels of anxiety and depression significantly decreased during the 12-month follow-up period, suggesting that potential pre-implantation adjustment disorders are alleviated following the procedure. Also, the RDW has an independent correlation with the PHQ-9 score at baseline in ICD patients and is associated with clinically significant depression.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Mirowski M, Mower MM, Gott VL, Brawley RK. Feasibility and effectiveness of low-energy catheter defibrillation in man. *Circulation* 1973;47:79–85.
2. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 1980;303:322–4.
3. Nisam S, Reddy S. The story of ... a lead. *Europace* 2015;17:677–88.
4. Maron BJ, Estes NAM, Rowin EJ, Maron MS, Reynolds MR. Development of the Implantable Cardioverter-Defibrillator: JACC Historical Breakthroughs in Perspective. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:353-373.
5. Korantzopoulos P, Liu T. Indications for implantable cardioverter defibrillators. In: *Management of Cardiac Arrhythmias*, Yan GX, Kowey PR, Antzelevitch C (Eds), Springer Nature 2020; pp:479-494.
6. Lang DJ, Heil JE, Hahn SJ, Lindstrom CC, Derfus DL. Implantable cardioverter defibrillator lead technology: improved performance and lower defibrillation thresholds. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995;18:548 –559.
7. Steffen MM, Osborn JS, Cutler MJ. Cardiac Implantable Electronic Device Therapy: Permanent Pacemakers, Implantable Cardioverter Defibrillators, and Cardiac Resynchronization Devices. *Med Clin North Am* 2019 Sep;103(5):931-943.
8. Klein HU, Nisam S. Michel Mirowski and the beginning of a new era of fighting sudden arrhythmic death. *HerzschrittmachertherElektrophysiol* 2015 Jun;26(2):61-9.
9. Web Site of Heart Rhythm Society <https://heartrhythm.com/40th-Anniversary/Michel-Mirowski-MD>
10. Zipes DP. Cardiac defibrillation in humans. *Heart Rhythm*. 2025 Mar;22(3):600-601.
11. Coats W, Politte L, Flaker GC. The development and application of the implantable cardioverter defibrillator. *Mo Med* 2010;107:48–52.
12. Ammannaya GKK. Implantable cardioverter defibrillators - the past, present and future. *Arch Med Sci Atheroscler Dis* 2020;5: e163-e170.

13. Miller JD, Yousuf O, Berger RD. The implantable cardioverter-defibrillator: An update. *Trends Cardiovasc Med* 2015;25:606-11.
14. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;43:3997-4126.
15. Zhao D, Post WS, Blasco-Colmenares E, Cheng A, Zhang Y, Deo R, et al. Racial differences in sudden cardiac death. *Circulation* 2019;139:1688–1697.
16. Risgaard B, Lynge 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.
17. Wong CX, Brown A, Lau DH, Chugh SS, Albert CM, Kalman JM, et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Heart Lung Circ* 2019;28:6-14.
18. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98:2334–2351.
19. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: structure, function, and time dependence of risk. *Circulation* 1992;85(Suppl.1):2–10.
20. Zipes DP, Heger JJ, Prystowsky EN. Sudden cardiac death. *Am J Med* 1981;70:1151-1154.
21. 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;30:576–583.
22. Merchant FM, Ikeda T, Pedretti RF, Salerno-Uriarte JA, Chow T, Chan PS, et al. Clinical utility of microvolt T-wave alternans testing in identifying patients at high or low risk of sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2012; 8:1256–1264.
23. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Sosatearu 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;47:1161–1166.
24. Narayanan K, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Chugh H, Marijon E, et al. Frequency and determinants of implantable cardioverter defibrillator deployment

among primary prevention candidates with subsequent sudden cardiac arrest in the community. *Circulation* 2013;128:1733–1738.

25. Albert CM, Stevenson WG. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death: too little and too late? *Circulation* 2013;128:1721–1723.

26. Pouleur AC, Barkoudah E, Uno H, Skali H, FinnPV, Zelenkofske SL, et al. Pathogenesis of sudden unexpected death in a clinical trial of patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *Circulation* 2010;122:597–602.

27. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424–1433.

28. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, Linker DT, Sullivan MD, Cleland JG, et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation* 2007;116:392–398.

29. Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL Jr, Wilde AM. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:169-180.

30. Wei D, Tao L, Huang M. Genetic variations involved in sudden cardiac death and their associations and interactions. *Heart Fail Rev* 2016;21:401-14.

31. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999;99:1978–1983

32. Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation* 2012;125:1043–1052.

33. Massing MW, Simpson RJ Jr., Rautaharju PM, Schreiner PJ, Crow R, Heiss G. Usefulness of ventricular premature complexes to predict coronary heart disease events and mortality *Am J Cardiol* 2006;98:1609–12.

34. Agesen FN, Lyng TH, Blanche P, Banner J, Prescott E, Jabbari R, et al. Temporal trends and sex differences in sudden cardiac death in the Copenhagen City Heart Study. *Heart* 2021;107:1303–130.

35. 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.

36. Manfredini R, Portaluppi F, Grandi E, Fersini C, Gallerani M. Out-of-hospital sudden death referring to an emergency department. *J Clin Epidemiol*. 1996 Aug;49(8):865-8

37. Fragkouli K, Vougiouklakis T. Sudden cardiac death: an 11-year postmortem analysis in the region of Epirus, Greece. *Pathol Res Pract* 2010;206:690-4.

38. Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation* 2012;125:620-37.

39. Zhao D, Post WS, Blasco-Colmenares E, Cheng A, Zhang Y, Deo R, et al. Racial Differences in Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2019;139:1688-1697.

40. Lynge TH, Risgaard B, Banner J, Nielsen JL, Jespersen T, Stampe NK, et al. Nationwide burden of sudden cardiac death: a study of 54,028 deaths in Denmark. *Heart Rhythm* 2021;18:1657–1665.

41. Winkel BG, Holst AG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, et al. Nationwide study of sudden cardiac death in persons aged 1–35 years. *Eur Heart J* 2011;32:983–990.

42. Risgaard B, Winkel BG, Jabbari R, Behr ER, Ingemann-Hansen O, Thomsen JL, et al. Burden of sudden cardiac death in persons aged 1 to 49 years: nationwide study in Denmark. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:205–211.

43. Waldmann V, Karam N, Rischard J, Bougouin W, Sharifzadehgan A, Dumas F, et al. Low rates of immediate coronary angiography among young adults resuscitated from sudden cardiac arrest. *Resuscitation* 2020;147:34–42.

44. 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.

45. Flinders DC, Roberts SD. Ventricular arrhythmias. *Prim Care* 2000;27:709-24;vii.

46. Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, Stark AJ, Otterness MF, Adkisson WO, et al. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable

cardioverter defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (Pain FREE Rx II) trial results. *Circulation* 2004;110:2591–2596.

47. Morady F, Baerman JM, DiCarlo LA Jr, DeBuitelir M, Krol RB, Wahr DW. A prevalent misconception regarding wide-complex tachycardias. *JAMA* 1985;254:2790–2792.

48. Stevenson WG, Brugada P, Waldecker B. Clinical, angiographic, and electrophysiologic findings in patients with aborted sudden death as compared with patients with sustained ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 1985;71:1146–1152.

49. Nichol G, Thomas E, Callaway CW, Hedges J, Powell JL, Aufderheide TP, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* 2008;300:1423–1431.

50. Myerburg RJ, Halperin H, Egan DA, Boineau R, Chugh SS, Gillis AM. Pulseless electric activity: definition, causes, mechanisms, management, and research priorities for the next decade: report from a national heart, lung, and blood institute workshop. *Circulation* 2013;128:2532–2541.

51. Kutty RS, Jones N, Moorjani N. Mechanical complications of acute myocardial infarction. *Cardiol Clin* 2013;31:519-531.

52. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the taskforce for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33:1787–847.

53. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18:891–975.

54. 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; 23:352–380.

55. Naka KK, Bechlioulis A. Definitions and Clinical Diagnosis of Heart Failure. In: *Heart Failure: An Essential Clinical Guide*. Kalogeropoulos AP, Skopicki HA, Batler J (Eds). CRC Press 2023. pp: 3-12.

56. Coronel R, de Groot JR, van Lieshout JJ. Defining heart failure. *Cardiovasc Res* 2001;50:419–422.

57. Lim FY, Yap J, Gao F, Teo LL, Lam CSP, Yeo KK. Correlation of the New York Heart Association classification and the cardiopulmonary exercise test: a systematic review. *Int J Cardiol* 2018;263:88–93.

58. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128:e240-327.

59. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet* 2017;390:1981-1995.

60. Levy D, Kenechaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397–1402.

61. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart failure in the general population of men: morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med* 2001;249:253–261.

62. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001;161:996–1002.

63. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999;281:634–639.

64. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1628–1637.

65. Kenechaiah S, Narula J, Vasan RS. Risk factors for heart failure. *Med Clin North Am* 2004;88:1145–1172.

66. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–412.
67. Bonow RO, Mitchell WE, Nesto RW, O’Gara PT, Becker RC, Clark LT, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group V: management of cardiovascular-renal complications. *Circulation* 2002;105:e159–e164.
68. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305–313.
69. Kenchaiah S, Gaziano JM, Vasan RS. Impact of obesity on the risk of heart failure and survival after the onset of heart failure. *Med Clin North Am* 2004;88:1273–1294.
70. Lee WK, Regan TJ. Alcoholic cardiomyopathy: is it dose-dependent? *Congest Heart Fail* 2002;8:303–306.
71. Willens HJ, Chakko SC, Kessler KM. Cardiovascular manifestations of cocaine abuse: a case of recurrent dilated cardiomyopathy. *Chest* 1994;106:594–600.
72. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A, et al. Concomitant impairment of left ventricular systolic and diastolic function during doxorubicin therapy: a prospective radionuclide ventriculographic and echocardiographic study. *Leuk Lymphoma* 2002;43:1807–1811.
73. Kannel WB, D’Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AJ, Wilson PW, Levy D. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Intern Med* 1999 Jun 14;159:1197–204.
74. Braunwald E. Shattuck lecture—cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997;337:1360–1369.
75. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397–1402. (ιδίαιμετην 60)
76. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292:344–350.
77. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management

of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017;136:e137–e161.

78. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:591–602.

79. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013;113:646–659.

80. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:30–41.

81. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163–2196.

82. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics — 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133: e38–e360.

83. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001;104:2746–2753.

84. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385:117–171.

85. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N. Engl J Med* 2015;372:1333–1341.

86. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:60–69.

87. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023 Jan 18;118(17):3272–3287.

88. Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:428–434.
89. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292:344–350.
90. Fontes JD, Massera D. The Path to Better Understanding Heart Failure Epidemiology. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:369-371.
91. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175:996–1004.
92. Bahrami H, Kronmal R, Bluemke DA, Olson J, Shea S, Liu K, et al. Differences in the incidence of congestive heart failure by ethnicity: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2008;168:2138–2145.
93. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, et al. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol* 2015;104:342–350.
94. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J* 2013;34:1424–1431.
95. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789-1858.
96. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* 2014;16:772–777.
97. Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, Vittinghoff E, Gardin JM, Arynchyn A, et al. Racial differences in incident heart failure among young adults. *N Engl J Med* 2009;360:1179–1190.
98. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and

preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574–1585.

99. Packer M, Metra M. Guideline-directed medical therapy for heart failure does not exist: a non-judgmental framework for describing the level of adherence to evidence-based drug treatments for patients with a reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1759–1767.

100. Biglani JB, Becnel MF, Ventura HO, Krim SR. Pharmacologic Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Closing the Gap Between Clinical Guidelines and Practice. *Prog Cardiovasc Dis* 2017;60:187-197.

101. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2016;134:e282–93.

102. Egbuche O, Hanna B, Onuorah I, Uko E, Taha Y, Ghali JK, et al. Contemporary Pharmacologic Management of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Review. *Curr Cardiol Rev* 2020;16:55-64.

103. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.

104. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–85.

105. Yao X, Zhang H, Lu X. Meta-analysis of the efficacy and safety of SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2025 May 2;104(18):e42196.

106. Miller LW, Guglin M. Patient selection for ventricular assist devices: a moving target. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1209–21.

107. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:1–20.

108. Hussein AA, Wilkoff BL. Cardiac Implantable Electronic Device Therapy in Heart Failure. *Circ Res*. 2019 May 24;124(11):1584-1597.

109. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:91–220.
110. Priori SG, Blomström-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). *Eur Heart J* 2015;36:2793–2867.
111. Kusumoto FM, Calkins H, Boehmer J, Buxton AE, Chung MK, Gold MR, et al. HRS/ACC/ AHA expert consensus statement on the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients who are not included or not well represented in clinical trials. *Heart Rhythm* 2014;11:1271–1303.
112. Yousuf O, Chrispin J, Tomaselli GF, Berger RD. Clinical management and prevention of sudden cardiac death. *Circ Res* 2015;116:2020–2040.
113. Biton Y, Baman JR, Polonsky B. Roles and indications for use of implantable defibrillator and resynchronization therapy in the prevention of sudden cardiac death in heart failure. *Heart Fail Rev* 2016;21:433–446.
114. 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; 13:442–444.
115. van der Burg AE, Bax JJ, Boersma E, Pauwels EK, van der Wall EE, Schalij MJ. Impact of viability, ischemia, scar tissue, and revascularization on outcome after aborted sudden death. *Circulation* 2003; 108:1954–1959.
116. 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;337:1576–1583.

117. 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; 101:1297–1302.
118. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Rüppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748–754.
119. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000;21:2071–2078.
120. 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;15:813–819.
121. Madhavan M, Friedman PA, Lennon RJ, Prasad A, White RD, Sriram CS, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with ventricular fibrillation out-of-hospital cardiac arrest secondary to acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001255.
122. Wyse DG, Friedman PL, Brodsky MA, Beckman KJ, Carlson MD, Curtis AB, et al. Life-threatening ventricular arrhythmias due to transient or correctable causes: high risk for death in follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1718–1724.
123. Ladejobi A, Pasupula DK, Adhikari S, Javed A, Durrani AF, Patil S, et al. Implantable defibrillator therapy in cardiac arrest survivors with a reversible cause. *Circ ArrhythmElectrophysiol* 2018;11:e005940.
124. Patton KK, Poole JE. What we know, what we think we know, and what we do not know at all: the contemporary conundrum of secondary-prevention implantable cardioverter defibrillator therapy. *Circ ArrhythmElectrophysiol* 2018;11:e006245.
125. Gupta A, Pasupula DK, Bhonsale A, Kancharla K, Wang NC, Adelstein E, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in device recipients who survived a

cardiac arrest associated with a reversible cause. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29:1413–1417.

126. 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;335:1933–1940.

127. 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. *N Engl J Med* 2002;346:877–883.

128. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882–1890.

129. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151–2158.

130. 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.

131. Tung R, Josephson ME. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of sudden cardiac death: an argument for restraint. *Card Electrophysiol Clin* 2009;1:105–116.

132. Katritsis DG, Josephson ME. Sudden cardiac death and implantable cardioverter defibrillators: two modern epidemics? *Europace* 2012;14:787–794.

133. Katritsis DG, Zografos T, Hindricks G. Electrophysiology testing for risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy: a call for action. *Europace* 2018;20:f148–152.

134. Pathak RK, Sanders P, Deo R. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillator and opportunities for sudden cardiac death risk assessment in non-ischemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2018;39:2859–2866.

135. 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.
136. Deyell MW, Krahn AD, Goldberger JJ. Sudden cardiac death risk stratification. *Circ Res* 2015;116:1907–1918.
137. Gatzoulis KA, Arsenos P, Trachanas K, Dilaveris P, Antoniou C, Tsiachris D, et al. Signal-averaged electrocardiography: past, present, and future. *J Arrhythm* 2018;34:222–229.
138. Saba S, Adelstein E, Wold N, Stein K, Jones P. Influence of patients' age at implantation on mortality and defibrillator shocks. *Europace* 2017;19:802–807.
139. Fu L, Zhou Q, Zhu W, Lin H, Ding Y, Shen Y, et al. Do implantable cardioverter defibrillators reduce mortality in patients with chronic kidney disease at all stages? *Int Heart J* 2017;58:371–377.
140. Korantzopoulos P, Liu T, Li L, Goudevenos JA, Li G. Implantable cardioverter defibrillator therapy in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Europace* 2009;11:1469–1475.
141. Bilchick KC, Stukenborg GJ, Kamath S, Cheng A. Prediction of mortality in clinical practice for medicare patients undergoing defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1647–1655.
142. 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;24:735–745.
143. Cygankiewicz I, Gillespie J, Zareba W, Brown MW, Goldenberg I, Klein H, et al. Predictors of long-term mortality in multicenter automatic defibrillator implantation trial II (MADIT II) patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm* 2009;6:468–473.
144. Ezzat VA, Lee V, Ahsan S, Chow AW, Segal O, Rowland E, et al. A systematic review of ICD complications in randomised controlled trials versus registries: is our 'real-world' data an underestimation? *Open Heart* 2015;2: e000198.
145. Koneru JN, Jones PW, Hammill EF, Wold N, Ellenbogen KA. Risk factors and temporal trends of complications associated with transvenous implantable cardiac defibrillator leads. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007691.

146. Gatzoulis K, Tsiachris D, Arsenos P, Antoniou CK, Dilaveris P, Sideris S, et al. Arrhythmic risk stratification in post myocardial infarction patients with preserved ejection fraction. The PRESERVE EF study. *Eur Heart J* 2019;40:2940–2949.
147. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481–2488.
148. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:1427–1436.
149. 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.
150. 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 after myocardial infarction. *Circulation* 2014;129:848–854.
151. Zaman S, Narayan A, Thiagalingam A, Sivagangabalan G, Thomas S, Ross DL, et al. Significance of repeat programmed ventricular stimulation at electrophysiology study for arrhythmia prediction after acute myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:795–802.
152. Zaman S, Taylor AJ, Stiles M, Chow C, Koor 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;25:1055–1062.
153. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221–1230.
154. Kolodziejczak M, Andreotti F, Kowalewski M, Buffon A, Ciccone MM, Parati G, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention in patients with

ischemic or nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017;167:103–111.

155. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, McMurray JJV, Gardner RS. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart* 2018;104:144–150.

156. Gatzoulis KA, Vouliotis AI, Tsiachris D, Salourou M, Archontakis S, Dilaveris P, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in a nonischemic dilated cardiomyopathy population: reappraisal of the role of programmed ventricular stimulation. *Circ ArrhythmElectrophysiol* 2013;6:504–512.

157. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, et al. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med* 2017;377:41–51.

158. 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;66:524–531.

159. 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;63:2388–2394.

160. Naksuk N, Saab A, Li J-M, Florea V, Akkaya M, Anand IS, et al. Incidence of appropriate shock in implantable cardioverter defibrillator patients with improved ejection fraction. *J Cardiac Fail* 2013;19:426-430.

161. Wang N, Xie A, Tjahjono R, Tian DH, Phan S, Yan TD, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: an updated systematic review and meta-analysis of outcomes and complications. *Ann Cardiothorac Surg* 2017;6:298–306.

162. Orgeron GM, James CA, TeRiele A, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: predictors of appropriate therapy, outcomes, and complications. *J Am Heart Assoc* 2017;6:p006242.

163. Olde Nordkamp LR, Postema PG, Knops RE, van Dijk N, Limpens J, Wilde AA, et al. Implantable cardioverter-defibrillator harm in young patients with inherited

arrhythmia syndromes: a systematic review and meta-analysis of inappropriate shocks and complications. *Heart Rhythm* 2016;13:443–454.

164. Zeitler EP, Sanders GD, Singh K, Greenfield RA, Gillis AM, Wilkoff BL, et al. Single vs. dual chamber implantable cardioverter-defibrillators or programming of implantable cardioverter- defibrillators in patients without a bradycardia pacing indication: systematic review and meta- analysis. *Europace* 2018;20:1621–1629.

165. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:655–668.

166. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2017;376:61–72.

167. Wang W, James CA, Calkins H. Diagnostic and therapeutic strategies for arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patient. *Europace* 2019;21:9–21.

168. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013;10:1932–1963.

169. Brenyo AJ, Huang DT, Aktas MK. Congenital long and short QT syndromes. *Cardiology* 2012;122:237–247.

170. Rhodes T, Weiss R. Device therapy in the setting of long QT syndrome. *Card Electrophysiol Clin* 2015;7:479–486.

171. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Arbelo E, Brugada J, Brugada R. Recent advances in short QT syndrome. *Front Cardiovasc Med* 2018; 5:149.

172. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, Borggreffe M, Corrado D, Guo J, et al. J-wave syndromes expert consensus conference report: emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace* 2017;19:665–694.

173. Letsas KP, Asvestas D, Baranchuk A, Liu T, Georgopoulos S, Efremidis M, et al. Prognosis, risk stratification, and management of asymptomatic individuals with Brugada syndrome: a systematic review. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017;40:1332–1345.

174. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present status of Brugada syndrome: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1046–1059.
175. Letsas KP, Liu T, Shao Q, Korantzopoulos P, Giannopoulos G, Vlachos K, et al. Meta-analysis on risk stratification of asymptomatic individuals with the Brugada phenotype. *Am J Cardiol* 2015;116:98–103.
176. Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, Delise P, Hevia JC, Ohkubo K, et al. Programmed ventricular stimulation for risk stratification in the Brugada syndrome: a pooled analysis. *Circulation* 2016;133:622–630.
177. Lieve KV, van der Werf C, Wilde AA. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ J* 2016;80:1285–1291.
178. Tülümen E, Schulze-Bahr E, Zumhagen S, Stallmeyer B, Seeböhm G, Beckmann BM, et al. Early repolarization pattern: a marker of increased risk in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Europace* 2016;18:1587–1592.
179. Macfarlane PW, Antzelevitch C, Haissaguerre M, Huikuri HV, Potse M, Rosso R, et al. The early repolarization pattern: a consensus paper. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:470–477.
180. Khairy P. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in adults with congenital heart disease. *Heart* 2016;102:1703–1709.
181. Vehmeijer JT, Brouwer TF, Limpens J, Knops RE, Bouma BJ, Mulder BJ, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in adults with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;37:1439–1448.
182. DeWitt ES, Abrams DJ. Implantable cardioverter-defibrillators in children. *Arch Dis Child* 2015;100(3):265–270.
183. Pick JM, Batra AS. Implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary and secondary prevention: indications and outcomes. *Cardiol Young* 2017;27: S126–S131.
184. Ferrans, C. E. Development of a conceptual model of quality of life. *Scholarly inquiry for nursing practice* 1996;10:293-304.

185. Taillefer, M. C., Dupuis, G., Roberge, M. A., LeMay, S. Health-related quality of life models: Systematic review of the literature. *Social Indicators Research* 2003;64:293-323.
186. Unützer J, Schoenbaum M, Katon WJ, Fan MY, Pincus HA, Hogan D, et al. Healthcare costs associated with depression in medically ill fee-for-service medicare participants. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:506-510.
187. Vongmany J, Hickman LD, Lewis J, Newton PJ, Phillips JL. Anxiety in chronic heart failure and the risk of increased hospitalisations and mortality: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2016;15:478–485.
188. Bordoni B, Marelli F, Morabito B, Sacconi B. Depression and anxiety in patients with chronic heart failure. *Future Cardiol* 2018;14:115-119.
189. Aimonino N, Tibaldi V, Barale S, Bardelli B, Pilon S, Marchetto C, et al. Depressive symptoms and quality of life in elderly patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease or cardiac heart failure: preliminary data of a randomized controlled trial. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44:7-12.
190. Gnanasekaran G. Epidemiology of depression in heart failure. *Heart Fail Clin* 2011;7:1-10.
191. Freedland KE, Rich MW, Skala JA, Carney RM, Dávila-Román VG, Jaffe AS. Prevalence of depression in hospitalized patients with congestive heart failure. *Psychosom Med* 2003;65:119-128.
192. Havranek EP, Ware MG, Lowes BD. Prevalence of depression in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84:348-350.
193. Sullivan M, Simon G, Spertus J, Russo J. Depression related costs in heart failure care. *Arch Intern Med* 2002;162:1860-1866.
194. Carels RA. The association between disease severity, functional status, depression and daily quality of life in congestive heart failure patients. *Qual Life Res* 2004;13:63-72.
195. Egede LE. Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates, and association with health resource utilization, lost productivity, and functional disability. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:409-416.
196. Lopez AD, Mathers CD. Measuring the global burden of disease and epidemiological transitions: 2002e2030. *Ann Trop Med Parasitol* 2006;100:481-499.

197. Albert NM, Fonarow GC, Abraham WT, Gheorghiade M, Greenberg BH, Nunez E, et al. Depression and clinical outcomes in heart failure: an OPTIMIZE-HF analysis. *Am J Med* 2009;122:366-373.
198. Janssen DJ, Spruit MA, Uszko-Lencer NH, Schols JM, Wouters EF. Symptoms, comorbidities, and health care in advanced chronic obstructive pulmonary disease or chronic heart failure. *J Palliat Med* 2011;14:735-743.
199. Vongmany J, Hickman LD, Lewis J, Newton PJ, Phillips JL. Anxiety in chronic heart failure and the risk of increased hospitalisations and mortality: a systematic review. *Eur. J Cardiovasc Nurs* 2016 Dec;15:478–485.
200. DeJongh B, Birkeland K, Brenner M. Managing comorbidities in patients with chronic heart failure: first, do no harm. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015;15:171-184.
201. Konstam V, Moser DK, De Jong MJ. Depression and anxiety in heart failure. *J Card Fail* 2005;11:455–463.
202. Rumsfeld JS, Havranek E, Masoudi FA, Peterson ED, Jones P, Tooley JF, et al. Cardiovascular Outcomes Research Consortium. Depressive symptoms are the strongest predictors of short-term declines in health status in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1811–1817.
203. Brody DJ, Pratt LA, Hughes JP. Prevalence of depression among adults aged 20 and over: United States, 2013-2016. *NCHS Data brief* 2018;303:1-8.
204. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1527–1537.
205. Warraich HJ, Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan PW, Mentz RJ, Pastva AM, et al. Physical function, frailty, cognition, depression, and quality of life in hospitalized adults 60 years with acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2018;11:e005254.
206. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46-e21. Erratum in: *Circulation* 2010;121:e260. Stafford, Randall [corrected to Roger, Véronique L]. Erratum in: *Circulation* 2011;124:e425. PMID: 20019324.

-
207. Maixner SM, Struble L, Blazek M, Kales HC. Later-life depression and heart failure. *Heart Fail Clin* 2011;7:47-58.
208. Widdershoven J, Kessing D, Schiffer A, Denollet J, Kupper N. How are depression and type D personality associated with outcomes in chronic heart failure patients? *Heart Fail Rep* 2013;10:244–253.
209. Starrenburg AH, Kraaier K, Pedersen SS, van Hout M, Scholten M, van der Palen J. Association of psychiatric history and type D personality with symptoms of anxiety, depression, and health status prior to ICD implantation. *Int J Behav Med* 2013;20:425–433.
210. Hoyer J, Eifert GH, Einsle F, Zimmermann K, Krauss S, Knaut M, et al. Heart-focused anxiety before and after cardiac surgery. *J Psychosom Res* 2008;64:291–297.
211. Eifert GH, Thompson RN, Zvolensky MJ, Edwards K, Frazer NL, Haddad JW, et al. The Cardiac Anxiety Questionnaire: development and preliminary validity. *Behav Res Ther* 2000;38:1039–1105.
212. Hamang A, Eide GE, Rokne B, Nordin K, Øyen N. General anxiety, depression, and physical health in relation to symptoms of heart-focused anxiety-a cross-sectional study among patients living with the risk of serious arrhythmias and sudden cardiac death. *Health Qual Life Outcomes* 2011;9:100.
213. Eifert GH, Hodson SE, Tracey DR, Seville L, Gunawardane K. Heart-focused anxiety, illness beliefs, and behavioral impairment: comparing healthy heart-anxious patients with cardiac and surgical inpatients. *J Behav Med* 1996;19:385–399.
214. Eifert GH, Thompson RN, Zvolensky MJ, Edwards K, Frazer NL, Haddad JW, et al. The Cardiac Anxiety Questionnaire: development and preliminary validity. *Behav Res Ther* 2000;38:1039–1053.
215. Eifert GH. Cardiophobia: a paradigmatic behavioural model of heart-focused anxiety and non-anginal chest pain. *Behav Res Ther* 1992;30:329–345.
216. Van Beek M, Mingels M, Voshaar R, Van Balkom A, Lappenschaar M, Pop G, et al. One-year follow up of cardiac anxiety after a myocardial infarction: a latent class analysis. *J Psychosom Res* 2012;73:362–368.

217. Bunz M, Lenski D, Wedegärtner S, Ukena C, Karbach J, Böhm M, et al . Heart-focused anxiety in patients with chronic heart failure before implantation of an implantable cardioverter defibrillator: baseline findings of the Anxiety-CHF Study. *Clin Res Cardiol* 2016;105:216-224.
218. BAbbasi M, Negarandeh R, Norouzadeh R, ShojaeMogadam AR. The Challenges of Living With an Implantable Cardioverter Defibrillator: A Qualitative Study. *Iran Red Crescent Med J* 2016;18:e25158.
219. Fluor C, Bolse K, Stromberg A, Thylen I. Patients' experiences of the implantable cardioverter defibrillator (ICD); with a focus on battery replacement and end-of-life issues. *Heart Lung* 2013;42:202–207.
220. Dunbar SB, Langberg JJ, Reilly CM, Viswanathan B, McCarty F, Culler SD, et al. Effect of a psychoeducational intervention on depression, anxiety, and health resource use in implantable cardioverter defibrillator patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:1259–1271.
221. Conelius J. A woman's experience: living with an implantable cardioverter defibrillator. *Appl Nurs Res* 2015;28:192–196.
222. Ansari S, Arbabi M. Cognitive behavioral therapy (CBT) in a Patient with Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD) and Posttraumatic stress disorder (PTSD). *Iran j psychiatry* 2014;9:181-183.
223. Kajanova A, Bulava A, Eisenberger M. Factors influencing psychological status and quality of life in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Neuro Endocrinol Lett* 2014;35:54–58.
224. Dunbar SB. Psychosocial issues of patients with implantable cardioverter defibrillators. *Am J Crit Care* 2005;14:294–303.
225. Bostwick JM, Sola CL. An updated review of implantable cardioverter/defibrillators, induced anxiety, and quality of life. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30:677–688.
226. Kikkenborg Berg S, Stoier L, Moons P, Zwisler AD, Winkel P, Ulrich Pedersen P. Emotions and health: findings from a randomized clinical trial on psychoeducational nursing to patients with implantable cardioverter defibrillator. *J Cardiovasc Nurs* 2015;30:197–204.

227. Sola, C. L., Bostwick, J. M., Implantable cardioverter-defibrillators, induced anxiety, and quality of life. In Mayo Clinic Proceedings, Elsevier 2005;80:232-237.
228. Dougherty, C. M., Fairbanks, A. M., Eaton, L. H., Morrison, M. L., Kim, M. S., Thompson, E. A. Comparison of patient and partner quality of life and health outcomes in the first year after an implantable cardioverter defibrillator (ICD). *Journal of Behavioral Medicine* 2016;39:94-106.
229. Hamilton GA, Carroll DL. The effects of age on quality of life in implantable cardioverter defibrillator recipients. *Journal of Clinical Nursing* 2004;13:194-200.
230. Habibović M, van den Broek KC, Theuns DA, Jordaens L, Alings M, van der Voort PH, et al. Gender disparities in anxiety and quality of life in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Europace* 2011;13:1723-1730.
231. van den Heuvel LM, Sarina T, Sweeting J, Yeates L, Bates K, Spinks C, et al. A prospective longitudinal study of health-related quality of life and psychological wellbeing after an implantable cardioverter-defibrillator in patients with genetic heart diseases. *Heart Rhythm* 2022;3:143-151.
232. Magyar-Russel G, Thombs BD, Cai JX, Baveja T, Kuhl EA, Singh PP, et al. The prevalence of anxiety and depression in adults with implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. *J Psychosom Res* 2011;71:223–231.
233. Habibović M, Pedersen SS, van den Broek KC, Theuns DAMJ, Jordaens L, van der Voort PH, et al. Anxiety and risk of ventricular arrhythmias or mortality in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Psychosom Med* 2013;75:36–41.
234. Knackstedt C, Arndt M, Mischke K, Marx N, Nieman F, Kunert HJ, et al. Depression, psychological distress, and quality of life in patients with cardioverter defibrillator with or without cardiac resynchronization therapy. *Heart Vessels* 2014;29:364–374.
235. Thylén I, Dekker RL, Jaarsma T, Strömberg A, Moser DK. Characteristics associated with anxiety, depressive symptoms, and quality-of-life in a large cohort of implantable cardioverter defibrillator recipients. *J Psychosom Res* 2014;77:122–127.
236. Kindermann I, Wedegärtner SM, Bernhard B, Ukena J, Lenski D, Karch J, et al. Changes in quality of life, depression, general anxiety, and heart-focused anxiety after defibrillator implantation. *ESC Heart Fail* 2021;8:2502-2512.

237. Sanders KH, Chousou PA, Carver K, Pugh PJ, Degens H, Azzawi M. Benefits of support groups for patients living with implantable cardioverter defibrillators: a mixed-methods systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2022;9:e002021.
238. Flemme I, Johansson I, Stromberg A. Living with life-saving technology - coping strategies in implantable cardioverter defibrillators recipients. *J Clin Nurs* 2012;21:311–321.
239. Palacios-Cena D, Losa-Iglesias ME, Alvarez-Lopez C, Cachon-Perez M, Reyes RA, Salvadores-Fuentes P, et al. Patients, intimate partners and family experiences of implantable cardioverter defibrillators: qualitative systematic review. *J Adv Nurs* 2011;67:2537–2550.
240. Bunz M, Lenski D, Wedegärtner S, Ukena C, Karbach J, Böhm M, et al. Heart-focused anxiety in patients with chronic heart failure before implantation of an implantable cardioverter defibrillator: baseline findings of the Anxiety-CHF Study. *Clin Res Cardiol* 2016;105:216-224.
241. Lee KS, Hammash MH, Kim JH, Kang KW, Miller J, McEvedy SM, et al. Implantable Cardioverter Defibrillator Shocks and Psychological Distress: Examining the Mediating Roles of Implantable Cardioverter Defibrillator-Related Concerns and Perceived Control. *J Cardiovasc Nurs* 2020;35:66-73.
242. Ghezzi ES, Sharman RLS, Selvanayagam JB, Psaltis PJ, Sanders P, Astley JM, et al. Burden of mood symptoms and disorders in implantable cardioverter defibrillator patients: a systematic review and meta-analysis of 39 954 patients. *Europace* 2023;25:euad130.
243. Tripp C, Huber NL, Kuhl EA, Sears SF. Measuring ICD shock anxiety: Status update on the Florida Shock Anxiety Scale after over a decade of use. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019;42:1294-1301.
244. Perini AP, Kutyifa V, Veazie P, Daubert JP, Schuger C, Zareba W, et al. Effects of implantable cardioverter/defibrillator shock and antitachycardia pacing on anxiety and quality of life: A MADIT-RIT sub study. *Am Heart J* 2017;189:75-84.
245. Gupta K, Kaminska M, Gupta S, Waraich H, Malik S, Meghdadi A, et al. The Psychological Impact of Implantable Cardioverter Defibrillators: A Narrative Review. *Am J Cardiol*;255:83-88.

246. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2128–2132.
247. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Executive summary: heart disease and stroke statistics–2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:188–197.
248. Weintraub WS, Daniels SR, Burke LE, Franklin BA, Goff DC Jr, Hayman LL, et al. American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Arteriosclerosis; Thrombosis and Vascular Biology; Council on Clinical Cardiology, and Stroke Council Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;124:967–990.
249. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) *Eur Heart J* 2012;33:1635–1701.
250. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:e50–103.
251. Dong JY, Zhang YH, Tong J, Qin LQ. Depression and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Stroke* 2012;43:32–7.
252. Chaddha A, Robinson EA, Kline-Rogers E, Alexandris-Souphis T, Rubenfire M. Mental Health and Cardiovascular Disease. *Am J Med* 2016;129:1145–1148.

253. Eichstaedt JC, Schwartz HA, Kern ML, Park G, Labarthe DR, Merchant RM, et al. Psychological language on Twitter predicts county-level heart disease mortality. *Psychol Sci* 2015;26:159-169.
254. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952.
255. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response. *Crit Care Med* 2013;41:e93-4.
256. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006;27:24-31.
257. Park S, Joo YH, McIntyre RS, Kim B. Metabolic syndrome and elevated C-reactive protein levels in elderly patients with newly diagnosed depression. *Psychosomatics* 2014;55:640-649.
258. Chauvet-Gélinier JC, Trojak B, Vergès-Patois B, Cottin Y, Bonin B. Review on depression and coronary heart disease *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:103-110.
259. Grippo AJ, Johnson AK. Stress, depression, and cardiovascular dysregulation: a review of neurobiological mechanisms and the integration of research from pre-clinical disease models. *Stress* 2009;12:1-21.
260. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci* 2008;31:464-468.
261. Wium-Andersen MK, Ørsted DD, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73, 131 individuals. *JAMA Psychiatry* 2013;70:176-184.
262. Severus WE, Littman AB, Stoll AL. Omega-3 fatty acids, homocysteine, and the increased risk of cardiovascular mortality in major depressive disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2001;9:280-293.
263. Hummel J, Westphal S, Weber-Hamann B, Gilles M, Lederbogen F, Angermeier T, et al. Serum lipoproteins improve after successful pharmacologic antidepressant treatment: a randomized open-label prospective trial. *J Clin Psychiatry* 2011;72:885-891.

264. Entringer S, Epel ES, Kumsta R, Lin J, Hellhammer DH, Blackburn EH, et al. Stress exposure in intrauterine life is associated with shorter telomere length in young adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:513-518.
265. Teyssier JR, Chauvet-Gelinier JC, Ragot S, Bonin B. Up-regulation of leucocytes genes implicated in telomere dysfunction and cellular senescence correlates with depression and anxiety severity scores. *PLoS One* 2012;7:e49677.
266. Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull* 2014;140:774-815.
267. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-370.
268. Teply RM, Packard KA, White ND, Hilleman DE, DiNicolantonio JJ. Treatment of Depression in Patients with Concomitant Cardiac Disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;58:514-528.
269. Pizzi C, Mancini S, Angeloni L, Fontana F, Manzoli L, Costa GM. Effects of selective serotonin reuptake inhibitor therapy on endothelial function and inflammatory markers in patients with coronary heart disease. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:527-532.
270. Mazza M, Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, Sheiban I, Romagnoli E. Selective serotonin reuptake inhibitors provide significant lower re-hospitalization rates in patients recovering from acute coronary syndromes: evidence from a meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2010;24:1785-1792.
271. van Gorp F, Whyte IM, Isbister GK. Clinical and ECG effects of escitalopram overdose. *Ann Emerg Med* 2009;54:404-408.
272. Orth-Gomér K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:25-32.

273. Silberman A, Banthia R, Estay IS, Kemp C, Studley J, Hareras D, Ornish D. The effectiveness and efficacy of an intensive cardiac rehabilitation program in 24 sites. *Am J Health Promot* 2010;24:260-266.
274. Casillas JM, Damak S, Chauvet-Gelinier JC, Deley G, Ornetti P. Fatigue in patients with cardiovascular disease. *Ann Readapt Med Phys* 2006;49:309-319, 392-402.
275. Pavy B, Caillon M. Effets d'un programme de réadaptation chez le coronarien en fonction de l'âge [Effects of a cardiac rehabilitation programme in coronary patient according to age]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2012;61:338-344.
276. Carney RM, Freedland KE. Treatment-resistant depression and mortality after acute coronary syndrome. *Am J Psychiatry* 2009;166:410-417.
277. Scherrer JF, Chrusciel T, Garfield LD, Freedland KE, Carney RM, Hauptman PJ, Buchholz KK, Owen R, Lustman PJ. Treatment-resistant and insufficiently treated depression and all-cause mortality following myocardial infarction. *Br J Psychiatry* 2012;200:137-142.
278. Shi S, Liu T, Liang J, Hu D, Yang B. Depression and Risk of Sudden Cardiac Death and Arrhythmias: A Meta-Analysis. *Psychosom Med* 2017;79:153-161.
279. You Y, Shi Y, Yu Q, Rao X, Tong X, Tang T, et al. Depression and Risk of Sudden Cardiac Death and Arrhythmias: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rev Cardiovasc Med* 2025;26:36520. doi: 10.31083/RCM36520.
280. Shalaby AA, Brumberg GE, Pointer L, Bekelman DB, Rumsfeld JS, Yang Y, et al. Depression and outcome among veterans with implantable cardioverter defibrillators with or without cardiac resynchronization therapy capability. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:994-1001.
281. Friedmann E, Thomas SA, Liu F, Morton PG, Chapa D, Gottlieb SS. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial Investigators. Relationship of depression, anxiety, and social isolation to chronic heart failure outpatient mortality. *Am Heart J* 2006;152:940.e1-8.
282. Tzeis S, Kolb C, Baumert J, Reents T, Zrenner B, Deisenhofer I, et al. Effect of depression on mortality in implantable cardioverter defibrillator recipients--findings from the prospective LICAD study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:991-997.

- 283.Andersen CM, Theuns DAMJ, Johansen JB, Pedersen SS. Anxiety, depression, ventricular arrhythmias and mortality in patients with an implantable cardioverter defibrillator: 7 years' follow-up of the MIDAS cohort. *Gen Hosp Psychiatry* 2020;66:154-160.
- 284.Mastenbroek MH, Versteeg H, Jordaens L, Theuns DA, Pedersen SS. Ventricular tachyarrhythmias and mortality in patients with an implantable cardioverter defibrillator: impact of depression in the MIDAS cohort. *Psychosom Med* 2014;76:58-65.
- 285.Whang W, Albert CM, Sears SF Jr, Lampert R, Conti JB, Wang PJ, et al. TOVA Study Investigators. Depression as a predictor for appropriate shocks among patients with implantable cardioverter-defibrillators: results from the Triggers of Ventricular Arrhythmias (TOVA) study. *J AmCollCardiol* 2005;45:1090-1095.
- 286.Zunszain PA, Hepgul N, Pariante CM. Inflammation and depression. *Curr Top BehavNeurosci*2013;14:135–151.
- 287.Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones DB, et al. Psychiatric complications of long-term interferon alfa therapy. *Arch Intern Med*1987;147:1577–1580.
- 288.Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*2008;9:46–56.
- 289.Yirmiya R. Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. *Brain Res* 1996;711:163-174.
- 290.Hammen C. Stress and depression. *Annu Rev Clin Psychol* 2005;1:293-319.
- 291.Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull*2014;140:774–815.
- 292.Leonard BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to pathophysiology? *Acta Neuropsychiatr*2018;30:1–16.
- 293.Felger JC, Li Z, Haroon E, Woolwine BJ, Jung MY, Hu X, et al. Inflammation is associated with decreased functional connectivity within corticostriatal reward circuitry in depression. *Mol Psychiatry*2016;21:1358–1365.

294. Enache D, Pariante CM, Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain Behav Immun* 2019;81:24–40.
295. Arteaga-Henríquez G, Simon MS, Burger B, Weidinger E, Wijkhuijs A, Arolt V, et al. Low-grade inflammation as a predictor of antidepressant and anti-inflammatory therapy response in MDD patients: a systematic review of the literature in combination with an analysis of experimental data collected in the EU-MOOD-INFLAME consortium. *Front Psychiatry* 2019;10:458.
296. Kelly CA, Freeman KB, Schumacher JA. Treatment-resistant depression with anhedonia: Integrating clinical and preclinical approaches to investigate distinct phenotypes. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;136:104578.
297. Kraus C, Rabl U, Vanicek T, Carlberg L, Popovic A, Spies M, et al. Administration of ketamine for unipolar and bipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017;21:2–12.
298. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord* 2013;150:736–744.
299. Horn SR, Long MM, Nelson BW, Allen NB, Fisher PA, Byrne ML. Replication and reproducibility issues in the relationship between C-reactive protein and depression: A systematic review and focused meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2018;73:85–114.
300. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, Jones PB, Khandaker GM. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med* 2019;49:1958–1970.
301. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2015;49:206–215.
302. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, Andrade NQd, Liu CS, Fernandes BS, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:373–387.
303. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis

- in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1121–1128.
304. Mac Giollabhui N, Ng TH, Ellman LM, Alloy LB. The longitudinal associations of inflammatory biomarkers and depression revisited: systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Mol Psychiatry* 2021;26:3302–3314.
305. Eid RS, Gobinath AR, Galea LA. Sex differences in depression: insights from clinical and preclinical studies. *Prog Neurobiol* 2019;176:86–102.
306. Lasselin J, Lekander M, Axelsson J, Karshikoff B. Sex differences in how inflammation affects behavior: what we can learn from experimental inflammatory models in humans. *Front Neuroendocrinol* 2018;50:91–106.
307. Goldenberg I, Huang DT, Nielsen JC. The role of implantable cardioverter-defibrillators and sudden cardiac death prevention: indications, device selection, and outcome. *Eur Heart J* 2020; 41: 2003-2011.
308. Atreya AR, Cook JR, Lindenauer PK. Complications arising from cardiac implantable electrophysiological devices: a review of epidemiology, pathogenesis, and prevention for the clinician. *Postgrad Med* 2016; 128: 223-230.
309. Tarakji KG, Korantzopoulos P, Philippon F, Biffi M, Mittal S, Poole JE, et al. Infectious consequences of hematoma from cardiac implantable electronic device procedures and the role of the antibiotic envelope: A WRAP-IT trial analysis. *Heart Rhythm* 2021; 18: 2080-2086.
310. Plakoutsi S, Florou E, Sfairopoulos D, Skapinakis P, Korantzopoulos P. Depression and anxiety in patients receiving an implantable cardioverter defibrillator with or without cardiac resynchronization therapy. *J Geriatr Cardiol* 2025;22:255-264.
311. Linde C, Ellenbogen K, McAlister FA. Cardiac resynchronization therapy (CRT): clinical trials, guidelines, and target populations. *Heart Rhythm*. 2012 Aug;9(8 Suppl):S3-S13.
312. The Patient Health Questionnaire (PHQ) Screeners. Greek version of PHQ-9. (2020). Retrieved from https://www.phqscreeners.com/images/sites/g/files/g10060481/f/201412/PHQ9_Greek%20for%20Greece.pdf.
313. The Patient Health Questionnaire (PHQ) Screeners. The Greek version of GAD-7. (2020). Retrieved from https://www.phqscreeners.com/images/sites/g/files/g10060481/f/201412/GAD7_Greek%20for%20Greece.pdf.

314. Parlapani E, Holeva V, Voitsidis P, Blekas A, Gliatas I, Porfyri GN, et al. Psychological and Behavioral Responses to the COVID-19 Pandemic in Greece. *Front Psychiatry*. 2020 Aug 19;11:821. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00821. PMID: 32973575; PMCID: PMC7466648.
315. Skapinakis P, Bellos S, Oikonomou A, Dimitriadis G, Gkikas P, Perdikari E, et al. Depression and Its Relationship with Coping Strategies and Illness Perceptions during the COVID-19 Lockdown in Greece: A Cross-Sectional Survey of the Population. *Depress Res Treat*. 2020 Aug 26;2020:3158954. Doi: 10.1155/2020/3158954. PMID: 32908697; PMCID: PMC7450302.
316. Oshvandi K, Khatiban M, GhaneiGheshlagh R, Razavi M. The prevalence of depression in patients living with implantable cardioverter defibrillator: a systematic review and meta-analysis. *Ir J Med Sci* 2020; 189: 1243-1252.
317. Amiaz R, Asher E, Rozen G, Czerniak E, Glikson M, Weiser M. Do implantable cardioverter defibrillators contribute to new depression or anxiety symptoms? A retrospective study. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2016; 20: 101-105.
318. Habibović M, Denollet J, Pedersen SS; on behalf of the WEBCARE investigators. Posttraumatic stress and anxiety in patients with an implantable cardioverter defibrillator: Trajectories and vulnerability factors. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017; 40: 817-823.
319. Pedersen SS, Nielsen JC, Wehberg S, Jørgensen OD, Riahi S, Haarbo J, et al; DEFIB-WOMEN Investigators. New onset anxiety and depression in patients with an implantable cardioverter defibrillator during 24 months of follow-up (data from the national DEFIB-WOMEN study). *Gen Hosp Psychiatry* 2021; 72: 59-65.
320. Wong MF. Factors associated with anxiety and depression among patients with implantable cardioverter defibrillator. *J Clin Nurs* 2017; 26: 1328-1337.
321. Milaneschi Y, Kappelmann N, Ye Z, Lamers F, Moser S, Jones PB, et al. Association of inflammation with depression and anxiety: evidence for symptom-specificity and potential causality from UK Biobank and NESDA cohorts. *Mol Psychiatry* 2021;26:7393-7402.
322. Shafiee M, Tayefi M, Hassanian SM, Ghaneifar Z, Parizadeh MR, Avan A, et al. Depression and anxiety symptoms are associated with white blood cell count and

red cell distribution width: A sex-stratified analysis in a population-based study. *Psychoneuroendocrinology* 2017;84:101-108.

323. Duan J, Huang K, Zhang X, Wang R, Chen Z, Wu Z, et al. Role of depressive symptoms in the prognosis of heart failure and its potential clinical predictors. *ESC Heart Fail* 2022;9:2676-2685.
324. Zhao Q, Mei J, Zhang X, Dong X, Zhang Y, Fan X. Determining Holistic Factors Related to Depressive Symptoms in Patients With Heart Failure. *Clin Nurs Res* 2023;32:359-365.
325. Heshmat-Gahdarijani K, Fakhrolmobasheri M. Is Red Cell Distribution Width a Reliable Marker for Cardiovascular Diseases? A Narrative Review. *Cardiol Rev* 2024;32:362-370.
326. Dabbah S, Chertin L, Khateeb A, Rosenfeld I, Suleiman M, Halabi M. Red cell distribution width predicts death and appropriate therapy in patients with implantable cardioverter defibrillator. This simple measurement has prognostic value in a variety of diseases and may help in better selection of patients who will benefit the most from this device. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017;40:1384-1388.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

GAD-7 Anxiety
(ΕΛΛΗΝΙΚΑ)

ΟΝΟΜΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:

Στη διάρκεια των τελευταίων 2 εβδομάδων, πόσο συχνά έχετε ενοχληθεί από τα παρακάτω προβλήματα	Καθόλου	Αρκετές μέρες	Περισσότερες από τις μισές μέρες	Σχεδόν κάθε μέρα
1. Αισθάνομαι νευρικά, αγχώδης ή ότι είμαι στα άκρα	0	1	2	3
2. Όχι ικανός να σταματήσω ή να ελέγξω την ανησυχία μου	0	1	2	3
3. Ανησυχώ πολύ για διαφορετικά πράγματα	0	1	2	3
4. Πρόβλημα στο να χαλαρώσω	0	1	2	3
5. Τόσο ανήσυχος που δύσκολο να καθίσω	0	1	2	3
6. Εύκολα ενοχλούμαι ή είμαι ευερέθιστος	0	1	2	3
7. Αισθάνομαι φόβο ότι κάτι άσχημο θα συμβεί	0	1	2	3

Συνολικό κάθε στήλης: ___ + ___ + ___ + ___

== Συνολικό σκορ ==

The Patient Health Questionnaire (PHQ-9) - ΕΛΛΗΝΙΚΑ

ΟΝΟΜΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ _____ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ _____

Τις τελευταίες 2 εβδομάδες πόσο συχνά έχετε
ενοχληθεί από τα παρακάτω προβλήματα ;

	ΚΑΘΟΛΟΥ	ΑΡΚΕΤΕΣ ΜΕΡΕΣ	ΠΕΡΙΣΣΟΤΕ ΡΟ ΑΠΟ ΤΙΣ ΜΙΣΕΣ ΜΕΡΕΣ	ΣΧΕΔΟΝ ΟΧΛΟΝ ΚΑΘΕ ΜΕΡΑ
1. Λίγο ή καθόλου ενδιαφέρον ή ευχαρίστηση στο να κάνω διάφορα πράγματα	0	1	2	3
2. Αισθάνομαι πεσμένος, θλιμμένος, ή απελπισμένος	0	1	2	3
3. Πρόβλημα στο να μείνω ξύπνιος, στο να ξυπνήσω, ή κοιμάμαι πολύ	0	1	2	3
4. Αισθάνομαι κουρασμένος ή έχω λίγη ενέργεια	0	1	2	3
5. Ανορεξία ή τρώω υπερβολικά	0	1	2	3
6. Αισθάνομαι άσχημα για τον εαυτό μου - ή ότι είμαι αποτυχημένος ή έχω επηρεάσει αρνητικά την οικογένεια μου	0	1	2	3
7. Πρόβλημα στο να συγκεντρώνομαι σε πράγματα, όπως διάβασμα εφημερίδας ή να βλέπω ειδήσεις στην τηλεόραση	0	1	2	3
8. Κινούμαι ή μιλώ πολύ αργά σε σχέση με άλλους. Ή το αντίθετο, είμαι νευρικός ή ανήσυχος και κινούμαι ή μιλάω συνέχεια	0	1	2	3
9. Έχω σκέψεις ότι θα ήταν καλύτερα να πεθάνω ή να κάνω κάποιο κακό στον εαυτό μου	0	1	2	3

ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΣΚΟΡ