

Ενδείξεις Τοποθέτησης Εμφυτεύσιμων Καρδιομετατροπέων-Απινιδιστών: Σύγχρονα δεδομένα και προοπτικές

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΣΦΑΙΡΟΠΟΥΛΟΣ¹, ΑΓΓΕΛΟΣ ΑΡΣΕΝΙΟΥ¹, ΑΡΗΣ ΜΠΕΧΛΙΟΥΛΗΣ²,
ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΚΟΡΑΝΤΖΟΠΟΥΛΟΣ¹

¹Α' Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, ²Β' Καρδιολογική Κλινική,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Λέξεις ευρετηρίου: Απινιδιστές, ενδείξεις, αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, πρόληψη

Η τεχνολογία που αφορά τους εμφυτεύσιμους καρδιομετατροπέες- απινιδιστές (Implantable Cardioverter-Defibrillators / ICDs) συνεχώς εξελίσσεται, όπως και οι κλινικές ενδείξεις τοποθέτησής τους. Παρά τις σύγχρονες ενδείξεις τοποθέτησης με βάση τις αρχές της αποδεικτικής ιατρικής, πολλές πτυχές της χρήσης των συσκευών αυτών παραμένουν αμφιλεγόμενες και ασαφείς, ενώ συνεχίζουν να υπάρχουν ανεπίλυτα ζητήματα και λιγότερο σαφείς ενδείξεις. Όσον αφορά την εμφύτευση στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου στις περισσότερες περιπτώσεις οι ενδείξεις είναι σαφείς. Αντιθέτως, οι κλινικές αποφάσεις που αφορούν την εμφύτευση στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης είναι περισσότερο περίπλοκες.

Η θεραπεία με ICD είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική όσον αφορά την πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ένα ευρύ φάσμα κλινικών καταστάσεων. Η πλειονότητα των ασθενών που λαμβάνουν ICD πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια με σοβαρά επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. Σημειωτέον, η διαστρωμάτωση κινδύνου των υποψήφιων ασθενών για λήψη ICD είναι ιδιαίτερα σημαντική ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη σχέση κόστους/οφέλους. Εκτός από τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που έχουν αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, οι ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από διάφορες αρρυθμογόνες καρδιομυοπάθειες ή διαυλοπάθειες είναι επίσης πιθανοί υποψήφιοι για εμφύτευση ICD. Σε

αυτό πλαίσιο, έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι διαστρωμάτωσης κινδύνου με στόχο την υποβοήθηση της λήψης κλινικών αποφάσεων κατά περίπτωση. Στις καρδιομυπάθειες με επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, η χρήση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ) ως μοναδικού μέσου για τη διαστρωμάτωση του αρρυθμολογικού κινδύνου έχει πτωχή προγνωστική αξία. Στην πραγματικότητα, η πλειονότητα των αιφνίδιων θανάτων εμφανίζεται σε ασθενείς με περισσότερο διατηρημένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Επομένως, νέα σχήματα διαστρωμάτωσης κινδύνου πέραν του ΚΕΑΚ που περιλαμβάνουν μη-επεμβατικούς και επεμβατικούς αρρυθμικούς δείκτες θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά σε προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες. Τέλος, πολλά υποσχόμενες νέες τεχνολογίες, όπως οι υποδόριοι ICDs που προσφέρουν αποτελεσματική απινίδωση χωρίς ενδοκαρδιακά καλώδια, θα πρέπει να εξελιχθούν περαιτέρω καθώς και να αξιολογηθούν σε συγκεκριμένους πληθυσμούς ασθενών.

Εισαγωγή

Ο εμφυτεύσιμος καρδιομετατροπέας-απινιδιστής [Implantable Cardioverter-

Defibrillator (ICD)] εφευρέθηκε και αρχικά αναπτύχθηκε από τους Mirowski και Mower, οι οποίοι με την πρωτοποριακή τους έρευνα απέδειξαν την χρηστικότητα και την αποτελεσματικότητά του όσον αφορά τη θεραπεία των κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών και την πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου [1]. Παρότι έχουν παρέλθει σχεδόν 40 έτη από την πρώτη εμφύτευση στον άνθρωπο [2], οι ICDs εξακολουθούν να εξελίσσονται τεχνικά ενώ οι κλινικές ενδείξεις τοποθέτησής τους συνεχίζουν να αναπτύσσονται. Παρά τις τρέχουσες ενδείξεις εμφύτευσης 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 [3-7].

Γενική Θεώρηση των Ενδείξεων Τοποθέτησης Εμφυτεύσιμων Καρδιομετατροπέων-Απινιδιστών

Η θεραπεία με ICD είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική όσον αφορά την πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ένα ευρύ φάσμα κλινικών καταστάσεων. Η

πλειονότητα των ασθενών που λαμβάνουν ICD πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια με σοβαρά επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. Πράγματι, ο συγκεκριμένος πληθυσμός είναι σε αυξημένο κίνδυνο για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο όμως η πλειονότητα των ασθενών που εμφανίζουν αιφνίδιο καρδιακό θάνατο στον γενικό πληθυσμό δεν έχουν σοβαρά επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. Η διαστρωμάτωση κινδύνου των υποψήφιων ασθενών για λήψη ICD είναι ιδιαίτερα σημαντική ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη σχέση κόστους/οφέλους. 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 καλώδια και απρόσφορες εκφορτίσεις, μπορεί να περιορίσουν ή να εξουδετερώσουν τα προσδοκώμενα από αυτούς οφέλη. Η πλειονότητα των ασθενών που λαμβάνουν ICD αφορούν περιπτώσεις πρωτογενούς πρόληψης αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Λιγότερο συχνά, οι ICDs εμφυτεύονται στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης αιφνίδιου καρδιακού θανάτου όπως σε ασθενείς με αποτραπέντα αιφνίδιο καρδιακό θάνατο ή εμμένουσες κοι-

λιακές ταχυκαρδίες. Εκτός από τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που έχουν αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, οι ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από διάφορες αρρυθμογόνες καρδιομυοπάθειες ή διαυλοπάθειες είναι επίσης πιθανοί υποψήφιοι για εμφύτευση ICD. Σε αυτό πλαίσιο, έχουν αναπτυχθεί αρκετές μέθοδοι διαστρωμάτωσης κινδύνου με στόχο την υποβοήθηση της λήψης κλινικών αποφάσεων κατά περίπτωση.

Δευτερογενής πρόληψη

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 [8]. 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 [9]. 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) [3, 4]. 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 αιφνιδίου καρδιακού θανάτου και της θνητότητας και κατέδειξαν ξεκάθαρα την υπεροχή της θεραπείας με ICD [10-12]. 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 [13]. 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) [14].

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 [15]. Παρόλα αυτά, μια ανάλυση από το AVID Registry έδειξε ότι οι ασθενείς οι οποίοι διαγιγνώσκονται με “παροδικά” ή “δυσνητικά διορθώσιμα” αίτια απειλητικής

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 ≤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.

για τη ζωή κοιλιακής ταχυκαρδίας/κοιλιακής μαρμαρυγής βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο θανάτου [16]. Πράγματι, αυτοί οι ασθενείς μπορεί να υποκρύπτουν ένα υπόστρωμα το οποίο τους καθιστά σε συνεχή και αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές αρρυθμίες [16]. 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 [17, 18]. Διευκρινιστικά

πρέπει να αναφερθεί ότι οι ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου είχαν υποβληθεί σε πλήρη στεφανιαία επαναγγείωση [17]. 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 [19]. 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 τυχαίοποιημένες 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 [17, 19]. 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 αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Αρκετές μελέτες-ορόσημο όπως η Multi-center Automatic Defibrillator Trial (MADIT I και MADIT II), Multicenter UnSustained Tachycardia Trial (MUSTT), η Defibrillators in Non-Ischemic Cardio-

myopathy 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 αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με ισχαιμική και μη-ισχαιμική καρδιομυοπάθεια [20-24]. Βασιζόμενες στα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την εμφύτευση ICD στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου λαμβάνουν υπόψιν μόνο το KEAK και τη λειτουργική κατάσταση του ασθενούς με καρδιακή ανεπάρκεια (Πίνακας 2). Ουσιαστικά, όλοι οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά επηρεασμένο KEAK είναι υποψήφιοι για εμφύτευση ICD (Πίνακας 2) [3, 4]. 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 [25, 26]. Πράγματι, σε μελέτες όπου η επιλογή των ασθενών βασίσθηκε αποκλειστικά και μόνο στο KEAK η μείωση του απόλυτου

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 ΚΕΑΚ $\leq 35\%$ 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 ΚΕΑΚ $\leq 30\%$ οι οποίοι λαμβάνουν βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία τουλάχιστο για 3 μήνες και έχουν προσδόκιμο επιβίωσης τουλάχιστον ενός έτους*

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

Ασθενείς με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια και ΚΕΑΚ $\leq 40\%$, **<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 ΚΕΑΚ $\leq 35\%$, 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 ΚΕΑΚ $\leq 35\%$ 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 ΚΕΑΚ $\leq 40\%$, **<40 ημέρες** μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου και πρόκληση εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας κατά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη**

Πιθανό όφελος σε μετεμφραγματικούς επαναγγειωμένους ασθενείς με ΚΕΑΚ $>40\%$ 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

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) [14]. 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) [14]. 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% [27]. 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 [28-31]. Όσον αφορά το ηλεκτροκαρδιογράφημα και τους ηλεκτροκαρδιογραφικούς δείκτες, όταν χρησιμοποιούνται μεμονωμένα έχουν χαμηλή θετική προγνωστική αξία η οποία όμως αυξάνεται σημαντικά όταν χρησιμοποιούνται συνδυαστικά [29]. 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 [29, 30]. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να συνυπολογίζεται και η επίδραση των συνυπαρχουσών συνοση-

ροτήτων. 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 [29]. Πράγματι, η προχωρημένη ηλικία και συνοσηρότητες όπως η νεφρική ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, εξασθενούν το όφελος των ICDs [32-37]. 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, συνοσηρότητες και υπερηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους, αλλά όχι αρρυθμιολογικούς δείκτες [7, 35-37].

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 [38]. 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 [39]. Πιο συγκεκριμένα, στην εν λόγω κοόρτη, οι μηχανικές επιπλοκές και οι λοιμώξεις των καλωδίων έφθασαν το 24% σε βάθος 10 ετών [39].

Παρότι οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρονται στους ασθενείς με KEAK<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 [40]. 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) [40]. 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 [40].

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 [3-5]. 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 [41, 42]. 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 [41-43]. Σε αντίθεση με τα παραπάνω, μία ερευνητική ομάδα από την Αυστραλία υποστηρίζει ότι η πρώιμη διαστρωμάτωση αρρυθμιολογικού 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 [44]. 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 [45]. 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 [46]. 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 [4].

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 $\leq 35\%$ [47]. Όμως, πρέπει να σημειωθεί ότι η αυξημένη εφαρμογή βέλτιστης φαρμακευτικής θεραπείας καρδιακής ανεπάρκειας καθώς και η υψηλή επίπτωση θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού 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 [47]. Αυτό το εύρημα υποδεικνύει ότι η αυξημένη ηλικία και πιθανόν οι σχετιζόμενες συννοσηρότητες μετριάζουν 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 [28, 48, 49]. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, τα επιπλέον επεμβατικά και μη επεμβατικά εργαλεία διαστρωμάτωσης αρρυθμολογικού 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 αναγνωρισθεί ο πραγματικός πληθυσμός "υψηλού κινδύνου" που θα ωφεληθεί περισσότερο από την τοποθέτηση ICD [28].

Ο ρόλος της PVS όσον αφορά τη διαστρωμάτωση του αρρυθμολογικού 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 [3]. Από την άλλη μεριά, οι

Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν ότι η PVS μπορεί να χρησιμοποιείται ως μέσο διαστρωμάτωσης αρρυθμολογικού κινδύνου σε ασθενείς με διατακτική καρδιομυοπάθεια με ένδειξη κλάσης Ib [4]. 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 [50].

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% [51]. Επομένως, τα κριτήρια εμφύτευσης ICD στην εποχή των σύγχρονων φαρμακευ-

τικών 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 KEAK μεγαλύτερη του 35% μετά την εμφύτευση και επομένως παύουν να πληρούν τα κριτήρια τοποθέτησης ICD [52]. 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 KEAK 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 [53]. Ωστόσο, μια

απόφαση για στέρηση του ICD σε ασθενείς με βελτιωμένο KEAK θα συνεπαγόταν και πάλι κάποιο κίνδυνο καθώς έχει δεχθεί ότι πρόσφορες εκφορτίσεις μπορούν να προκύψουν και μετά της αλλαγής της γεννήτριας στους ασθενείς αυτούς [54]. 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 [55-57]. 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 σχετί-

ζονται με τα καλώδια. Παρά την απουσία κοιλιακού 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 [58]. 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. 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 αντανακλαστικής), η εκσεσημασμένη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (≥ 30 mm), τα πολλαπλά/ επαναλαμβανόμενα επεισόδια μη εμμένουσας

κοιλιακής ταχυκαρδίας, το ανεύρυσμα της κορυφής της αριστερής κοιλίας, οι τιμές ΚΕΑΚ $< 50\%$, και η εκτεταμένη καθυστέρηση ενίσχυσης γαδολινίου στη μαγνητική τομογραφία καρδιάς (ύπαρξη εκτεταμένης ίνωσης) [6, 59]. 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 [59]. 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 [59]. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν προτείνουν ούτε τον γενετικό έλεγχο, ούτε την PVS ως μέσα διαστρωμάτωσης κινδύνου [3]. Τέλος, οι υποδόριοι απινιδωτές μπορεί να πλεονεκτούν ως επιλογή στους νέους ασθενείς (βλέπε παρακάτω) [59].

Αρρυθμογόνος

Καρδιομυοπάθεια Της Δεξιάς Κοιλίας

Η αρρυθμογόνος 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 [60, 61]. Όπως και σε άλλες περιπτώσεις, έτσι και σε ασθενείς με αρρυθμογόνο 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 [60, 61]. 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 [3]. 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 [60, 61].

Σύνδρομο Μακρού QT

Τα συγγενή σύνδρομα μακρού QT (Long QT Syndromes - LQTS) είναι μια οικογενειακή 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 [62, 63]. 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 $QTc \geq 470$ msec [3, 6, 62]. 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 [3, 62, 64]. 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 [65]. Η τοποθέτηση ICD έχει ξεκάθαρη ένδειξη σε ασθενείς με αναταχθείσα καρδιακή ανακοπή ή εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία / κοιλιακή μαρμαρυγή [3, 62, 65]. 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 [65].

Σύνδρομο Brugada

Το σύνδρομο Brugada (BrS) είναι μια πρωτοπαθής ηλεκτρική διαταραχή που

σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου εξαιτίας κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών. Στους συμπτωματικούς ασθενείς, δηλαδή εκείνους με απότραπέντα αιφνίδιο καρδιακό θάνατο/εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, συγκοπή, ή νυχτερινή αγωνιώδη αναπνοή, θα πρέπει να εμφυτεύεται ICD σε όλες τις περιπτώσεις [62]. Σε αντίθεση με την παραπάνω σαφή σύσταση, η διαστρωμάτωση κινδύνου και η αντιμετώπιση των ασυμπτωματικών περιπτώσεων παραμένει αμφιλεγόμενη [66, 67]. Πολλοί κλινικοί, ηλεκτροκαρδιογραφικοί και επεμβατικοί δείκτες έχουν συσχετισθεί με αυξημένο αρρυθμικό κίνδυνο. Αυτοί περιλαμβάνουν την ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα του αυτόματου τύπου I Brugada μοτίβου, το κατακερματισμένο QRS, την πρόιμη 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 πρόιμη ανάσπαση του τμήματος ST κατά τη φάση αποκατάστασης της δοκιμασίας κόπωσης, την

βραχεία κοιλιακή δραστική ανερέθιστη περίοδο (<200 msec) και την πρόκληση πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας/-κοιλιακής μαρμαρυγής κατά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη [66, 67]. 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) [67-70]. 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 [66-70].

Κατεχολαμινεργική Πολύμορφη Κοιλιακή Ταχυκαρδία

Η κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (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 εφη-

βικής ηλικίας [62, 71]. Στην αρρυθμολογική αυτή οντότητα το φυσικό και ψυχολογικό στρες μπορούν να επάγουν πολύμορφη ή αμφίδρομη (bidirectional) κοιλιακή ταχυκαρδία [71]. 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 [72]. 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 [3]. 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 [71]. Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι οι απρόσφορες εκφορτίσεις και οι επιπλοκές που σχετίζονται με τα καλώδια είναι πολύ συχνές σε αυτόν τον πληθυσμό [57].

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 κοιλιακή ταχυκαρδία και κοιλιακή μαρμαρυγή [66]. 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 [66, 73]. Το Shanghai Score System το οποίο περιλαμβάνει μια πλειάδα κλινικών και ηλεκτροκαρδιογραφικών παραμέτρων προτάθηκε πρόσφατα ως εργαλείο για τη διάγνωση του ERS [66]. Οι ασθενείς με ERS και προηγηθείσα αναταχθείσα καρδιακή ανακοπή ή εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία πρέπει να λαμβάνουν ICD (ένδειξη κλάσης I) [3, 62, 66].

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 [62, 66].

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) [74]. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση αναφέρθηκαν αρκετά υψηλά ποσοστά πρόσφορων εκφορτίσεων στους ασθενείς αυτούς, τόσο στα πλαίσια της πρωτογενούς όσο και δευτερογενούς πρόληψης [75]. 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 [75]. Παρόλα

αυτά, τα ποσοστά των απρόσφορων εκφορτίσεων και των επιπλοκών στον πληθυσμό αυτό είναι υψηλά και θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπ' όψιν [75]. Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες [3], επισημαίνεται ότι στις περιπτώσεις εμμένουσας ή αιμοδυναμικά ασταθούς κοιλιακής ταχυκαρδίας 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 [3]. Σε ασθενείς με διορθωμένη φυσιολογία Fontan και αυξημένο αρρυθμικό φορτίο η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη είναι χρήσιμη στην αξιολόγηση του αρρυθμολογικού κινδύνου και εάν αποβεί θετική θα πρέπει να τοποθετείται ICD (ένδειξη κλάσης IIa) [3]. Επιπλέον, στους ασθενείς με συγκοπή και διορθωμένα μέτρια ή σοβαρή 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) [3]. Εξαιτίας της

νεαρής ηλικίας των ασθενών με συγγενή καρδιακή νόσο και ICDs (μέση ηλικία εμφύτευσης τα 36.5 έτη) [75], 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 [76, 77]. Αξίζει να αναφερθεί ότι τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια σχετική αύξηση της εμφύτευσης στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης σε σχέση με τη δευτερογενή πρόληψη [77]. 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 [77]. 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 [77].

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 [76]. 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 [76]. 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 [76].

Υποδόριοι απινιδιστές

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ένα σημαντικό ποσοστό των κλασσικών διαφλέβιων συστημάτων ICDs είναι επιρρεπή σε μακροχρόνιες επιπλοκές. Τα προβλήματα με τα καλώδια όπως για παράδειγμα οι μηχανικές επιπλοκές και οι λοιμώξεις αυξάνουν σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των προσβεβλημένων ασθενών [78]. Ο πρόσφατος σχεδιασμός ενός εξ' ολοκλήρου υποδόριου απινιδωτικού συστήματος το οποίο παρέχει αποτελεσματικότητα αλλά και ασφάλεια αντιπροσωπεύει μια καινοτόμα προσέγγιση που μπορεί να είναι χρήσιμη σε συγκεκριμένες περιπτώσεις [79, 80]. Πράγματι, όπως έχει φανεί από μεγάλες σειρές ασθενών, οι υποδόριοι ICDs έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα με εκείνη των διαφλέβιων ICDs όσον αφορά την επιτυχή καρδιομετατροπή της κοιλιακής ταχυκαρδίας και κοιλιακής μαρμαρυγής [81]. Όμως οι συσκευές αυτές δεν έχουν τη δυνατότητα μόνιμης βηματοδότησης ούτε αντιταχυκαρδιακής βηματοδότησης. Επομένως, οι ασθενείς με ενδείξεις βραδυκαρδιακής βηματοδότησης δεν αποτελούν υποψήφιους λήπτες υποδό-

ριων ICDs. Επιπλέον, πρέπει να αναφερθεί ότι δεν υπάρχει επί του παρόντος η δυνατότητα αναβάθμισης των υποδόριων ICDs σε συσκευές θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού.

Η απουσία διαφλέβιων καλωδίων καθιστά τους υποδόριους ICDs μια ελκυστική επιλογή για τους νέους ασθενείς που έχουν αυξημένο δια βίου κίνδυνο ενδοκαρδίτιδας ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για λοιμώξεις. Παρότι η λοίμωξη των υποδόριων τμημάτων των απινιδωτικών συστημάτων δεν είναι ασήμαντη ως επιπλοκή, δεν αποτελεί συνήθως συχνό πρόβλημα με την αυξανόμενη εμπειρία εμφύτευσεων [79]. Είναι λογικό να ειπωθεί ότι οι ασθενείς με κληρονομικές καρδιακές διαυλοπάθειες που σχετίζονται με πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία / κοιλιακή μαρμαρυγή αποτελούν ιδανικούς υποψήφιους για εμφύτευση υποδόριων ICDs δεδομένου του γεγονότος ότι η αντιταχυκαρδιακή βηματοδότηση δεν είναι αποτελεσματική σε αυτές τις περιπτώσεις. Πράγματι, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες προκρίνουν την τοποθέτηση υποδόριων ICDs αυτούς τους ασθενείς [3]. Επιπλέον, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με σύμπλοκη συγγενή καρδιοπάθεια καθώς

και σε ασθενείς με σύνθετη ανατομία του φλεβικού συστήματος χωρίς ένδειξη βηματοδότησης θα πρέπει να εξετάζεται η τοποθέτηση υποδόριων ICDs [82, 83]. Παρόλα αυτά, ένα σημαντικό μέρος των ασθενών αυτών μπορεί τελικά να μην πληρούν τα ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια επιλογής των υποψήφιων για υποδόριο σύστημα [84]. Ακόμη, πρέπει να αναφερθεί ότι τα προβλήματα της λειτουργίας της αίσθησης των καλωδίων και οι απρόσφορες εκφορτίσεις είναι περισσότερο συχνά στους υποδόριους σε σχέση με τους συμβατικούς ICDs, παρόλο που η διεξοδική διαλογή των ασθενών και οι βελτιώσεις των αλγορίθμων και του προγραμματισμού των συσκευών έχουν περιορίσει σημαντικά τα προβλήματα αυτά. Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι ασθενείς με υπερτροφική καρδιομυοπάθεια, σύνδρομο Brugada, και αρρυθμιογόνο καρδιομυοπάθεια της δεξιάς κοιλίας έχουν αυξημένο κίνδυνο για απρόσφορες εκφορτίσεις [85].

Συμπεράσματα και Μελλοντικές Κατευθύνσεις

Οι ενδείξεις για την εμφύτευση ICDs είναι σχετικά ξεκάθαρες όσον αφορά τις περιπτώσεις δευτερογενούς πρόληψης,

αλλά πολλές πτυχές της πρωτογενούς πρόληψης χρήζουν περαιτέρω διευκρίνισης. Στις καρδιομυοπάθειες με επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας η χρήση του ΚΕΑΚ ως μοναδικού μέσου για τη διαστρωμάτωση του αρρυθμολογικού κινδύνου έχει πτωχή προγνωστική αξία. Επιπλέον, η πλειονότητα των αιφνίδιων θανάτων εμφανίζεται σε ασθενείς με περισσότερο διατηρημένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Νέα σχήματα διαστρωμάτωσης κινδύνου πέραν του ΚΕΑΚ που περιλαμβάνουν μη-επεμβατικούς και επεμβατικούς αρρυθμικούς δείκτες θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά σε προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες. Αντίστοιχα, θα πρέπει να δημιουργηθούν πολυπαραμετρικά συστήματα διαστρωμάτωσης κινδύνου που να είναι ικανά να καθοδηγήσουν αξιόπιστα τη θεραπεία με ICD για την πρωτογενή πρόληψη των ασθενών με κληρονομικές καρδιομυοπάθειες και διαυλοπάθειες. Τέλος, η μακροπρόθεσμη αξία καινοτόμων συσκευών όπως οι υποδόριοι ICDs πρέπει να αξιολογηθεί περαιτέρω σε συγκεκριμένους πληθυσμούς ασθενών.

Βιβλιογραφία

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, et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med*. 1980;303:322–4.
3. 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(14):e91–220.
4. 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(41):2793–867.

5. 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(7):1271–303.

6. Yousuf O, Chrispin J, Tomaselli GF, Berger RD. Clinical management and prevention of sudden cardiac death. Circ Res. 2015;116(12):2020–40.

7. 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(4):433–46.

8. Herre JM, Sauve MJ, Malone P, Griffin JC, Helmy I, Langberg JJ, et al. Long-term results of amiodarone therapy in patients with recurrent sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. J Am Coll Cardiol. 1989;13:442–4.

9. 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;108:1954–9.

10. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near- fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. N Engl J Med. 1997;337:1576–83.

11. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation. 2000;101:1297–302.

12. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation. 2000;102:748–54.

13. 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;21:2071–8.

14. 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(6):813–9.

15. 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.

16. 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(6):1718–24.

17. 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 Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(3):e005940.

18. 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 Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(3):e006245.

19. 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(10):1413–7.

20. Moss AJ, 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(26):1933–40.

21. Moss AJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346(12):877–83.

22. Buxton AE, et al. 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(25):1882–90.

23. Kadish A, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2151–8.

24. Bardy GH, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225–37.

25. Tung R, Josephson ME. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of sudden cardiac death: an argument for restraint. *Card Electrophysiol Clin.* 2009;1(1):105–16.
26. Katritsis DG, Josephson ME. Sudden cardiac death and implantable cardioverter defibrillators: two modern epidemics? *Europace.* 2012;14(6):787–94.
27. Katritsis DG, Zografos T, Hindricks G. Electrophysiology testing for risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy: a call for action. *Europace.* 2018;20(FI2):f148–52.
28. Pathak RK, Sanders P, Deo R. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillator and opportunities for sudden cardiac death risk assessment in non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2018;39(31):2859–66.
29. 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(2):e12430.
30. Deyell MW, Krahn AD, Goldberger JJ. Sudden cardiac death risk stratification. *Circ Res.* 2015;116(12):1907–18.
31. 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(3):222–9.
32. Saba S, Adelstein E, Wold N, Stein K, Jones P. Influence of patients' age at implantation on mortality and defibrillator shocks. *Europace.* 2017;19(5):802–7.
33. 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(3):371–7.
34. Korantzopoulos P, Liu T, Li L, Goudevenos JA, Li G. Implantable cardioverter defibrillator therapy in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Europace.* 2009;11(11):1469–75.
35. 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(17):1647–55.
36. 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(11):735–45.
37. 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(4):468-73.

38. 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.

39. 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.

40. 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(35):2940-9.

41. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2481-8.

42. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361(15):1427-36.

43. 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(25):2645-52.

44. 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(8):848-54.

45. 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(7):795-802.

46. Zaman S, Taylor AJ, Stiles M, Chow C, Kovoov P. Programmed ventricular stimulation to risk stratify for early cardioverter-defibrillator implantation to prevent tachyarrhythmias following acute myocardial infarction (PROTECT-ICD): trial protocol, background and significance. *Heart Lung Circ*. 2016;25(11):1055-62.

47. 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(13):1221–30.
48. 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(2):103–11.
49. 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(2):144–50.
50. 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 Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(3):504–12.
51. 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(1):41–51.
52. 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(5):524–31.
53. 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(22):2388–94.
54. Naksuk N, Saab A, Li J-M, et al. Incidence of appropriate shock in implantable cardioverter defibrillator patients with improved ejection fraction. *J Cardiac Fail*. 2013;19:426–30.
55. 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(4):298–306.
56. Orgeron GM, James CA, Te Riele 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(6):pii: e006242.
57. 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(2):443-54.

58. 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(10):1621-9.

59. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(7):655-68.

60. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2017;376(1):61-72.

61. Wang W, James CA, Calkins H. Diagnostic and therapeutic strategies for arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patient. *Europace*. 2019;21(1):9-21.

62. 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(12):1932-63.

63. Brenyo AJ, Huang DT, Aktas MK. Congenital long and short QT syndromes. *Cardiology*. 2012;122(4):237-47.

64. Rhodes T, Weiss R. Device therapy in the setting of long QT syndrome. *Card Electrophysiol Clin*. 2015;7(3):479-86.

65. 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.

66. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, Borggrefe M, Corrado D, Guo J, et al. J-wave syndromes expert consensus conference report: emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace*. 2017;19(4):665-94.

67. 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(12):1332-45.

68. 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(9):1046-59.

69. 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(1):98-103.

70. 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(7):622-30.

71. Lieve KV, van der Werf C, Wilde AA. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ J.* 2016;80(6):1285-91.

72. 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(10):1587-92.

73. 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(4):470-7.

74. Khairy P. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in adults with congenital heart disease. *Heart.* 2016;102(21):1703-9.

75. 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(18):1439-48.

76. DeWitt ES, Abrams DJ. Implantable cardioverter-defibrillators in children. *Arch Dis Child.* 2015;100(3):265-70.

77. Pick JM, Batra AS. Implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary and secondary prevention: indications and outcomes. *Cardiol Young.* 2017;27(S1):S126-31.

78. Ezzat VA, Lee V, Ahsan S, 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.

79. Lewis GF, Gold MR. Safety and efficacy of the subcutaneous implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(4):445-54.

80. Chieng D, Paul V, Denman R. Current device therapies for sudden cardiac death prevention - the ICD, subcutaneous ICD and wearable ICD. *Heart Lung Circ.* 2019;28(1):65-75.

81. Burke MC, Gold MR, Knight BP, Barr CS, Theuns DAMJ, Boersma LVA, et al. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE study and EFFORTLESS registry. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(16):1605-15.

82. D'Souza BA, Epstein AE, Garcia FC, Kim YY, Agarwal SC, Belott PH, et al. Outcomes in patients with congenital heart disease receiving the subcutaneous implantable-cardioverter defibrillator: results from a pooled analysis from the IDE study and the EFFORTLESS S-ICD registry. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016;2(5):615-22.

83. Moore JP, Mondésert B, Lloyd MS, Cook SC, Zaidi AN, Pass RH, et al. Clinical experience with the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in adults with congenital heart disease. *Circ*

Arrhythm Electrophysiol. 2016;9(9):pii: e004338.

84. Garside H, Leyva F, Hudsmith L, Marshall H, de Bono J. Eligibility for subcutaneous implantable cardioverter defibrillators in the adult congenital heart disease population. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019;42(1):65-70.

85. Karnik AA, Helm RH, Monahan KM. Mechanisms and management of inappropriate therapy in subcutaneous implantable cardioverter defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(3):402-9.

Αλληλογραφία: Παναγιώτης Κοραντζόπουλος, MD, PhD, FEHRA,
Αν.Καθηγητής Καρδιολογίας, Α' Καρδιολογική Κλινική,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,
45221 Ιωάννινα. Τηλ. 2651099674,
E-mail: p.korantzopoulos@yahoo.gr