

Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος: Προβληματισμοί & Προοπτική στην Διαστρωμάτωση Κινδύνου

ΒΕΡΝΑΡΔΟΣ Μ, ΚΑΝΟΥΓΡΑΚΗΣ Ε,
ΣΗΜΑΝΤΗΡΑΚΗΣ Ε, ΒΑΡΔΑΣ Π.

Καρδιολογική Κλινική
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη

Λέξεις Ευρετηρίου:

Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος,
Διαστρωμάτωση Κινδύνου,
Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα,
Ηλεκτροκαρδιογράφημα, Κλάσμα Εξώθησης



Πános Βάρδας

Καθηγητής Καρδιολογίας

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου
71110 Βούτες Ηρακλείου
Τηλ: +30 2810 392422
Fax: +30 2810 542055
Email: cardio@med.uoc.gr

Ο θάνατος από καρδιοαγγειακά νοσήματα στον αναπτυγμένο κόσμο έχει πτωτική τάση κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών. Παρ' όλα αυτά, περίπου 20% όλων αυτών των θανάτων συμβαίνει ξαφνικά και απρόσμενα. Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (ΑΚΘ) συνεχίζει να αποτελεί μία σημαντική κοινωνικό-ιατρική πρόκληση λόγω των καταστροφικών επιπτώσεων που έχει τόσο στην κοινωνία όσο και στις οικογένειες των θυμάτων.

Δυστυχώς η πλειοψηφία των θυμάτων ΑΚΘ δεν είχαν προηγούμενη διάγνωση καρδιακής νόσου ή είχαν ιστορικό καρδιακής νόσου, με ήπια ή καθόλου καρδιακή δυσλειτουργία. Η ικανότητά μας να αναγνωρίζουμε τον κίνδυνο πριν από την εκδήλωση του συμβάντος είναι εξαιρετικά περιορισμένη. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούμε σήμερα μπορούν να προβλέψουν μόνο ένα μικρό ποσοστό μελλοντικών συμβάντων ΑΚΘ, δικαιολογώντας την εμφύτευση απινιδωτικών συσκευών, αλλά ακόμα και σε αυτές τις περιπτώσεις η ανάγκη βελτίωσης της θετικής προγνωστικής αξίας τους, τόσο για ιατρικούς όσο και για οικονομικούς λόγους είναι επιτακτική.

Ποικίλα ερωτήματα εγείρονται στην προσπάθεια εύρεσης πιο αποτελεσματικών μοντέλων διαστρωμάτωσης κινδύνου. Οι σημερινές προκλήσεις αφορούν κυρίως την πρόβλεψη του ΑΚΘ σε ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιακής νόσου, τις ΗΚΓγραφικές ενδείξεις ηλεκτρικής ασταθειας, την χρήση δοκιμασιών του αυτονόμου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ), την σημασία της καρδιακής δυσλειτουργίας στον κίνδυνο ΑΚΘ και τέλος ποιος είναι ο ρόλος του γενετικού ελέγχου ως εργαλείο προγνωστικής ταξινόμησης.

Πληθυσμός χωρίς ιστορικό καρδιακής νόσου

Η πλειοψηφία (45-50%) των θυμάτων του ΑΚΘ δεν έχουν προηγούμενο ιστορικό καρδιακής νόσου.^{1,2} Οι περισσότεροι έχουν στεφανιαία νόσο (ΣΝ), ενώ στις νεότερες ηλικίες σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι μυοκαρδιοπάθειες και οι διαυλοπάθειες. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΝ ή ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, μπορεί να εκτιμηθεί με τη χρήση βαθμονομημένων κλιμάκων (score) στις οποίες λαμβάνονται υπόψη διάφοροι παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, η αρτηριακή πίεση, η ολική και η χαμηλής πυκνότητας (LDL) χοληστερόλη, ο δείκτης μάζας σώματος, και ο διαβήτης.³

Όλες αυτές οι παράμετροι που χρησιμοποιούνται στα τρέχοντα score κινδύνου προέρχονται από πληθυσμιακές μελέτες και ως εκ τούτου έχουν περιορισμένη ισχύ για την ατομική διαστρωμάτωση του κινδύνου. Επιπλέον, αυτοί οι δείκτες κινδύνου δεν προβλέπουν ειδικά τον ΑΚΘ, αλλά μάλλον την καρδιοαγγειακή θνησιμότητα. Παρ'

όλα αυτά στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας είναι σχεδόν απαραίτητη, σαν μέθοδος ρουτίνας, η εκτίμηση των score κινδύνου σε άνδρες >40 ετών και σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Προς το παρόν τα score κινδύνου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να εντοπίσουν τα άτομα που είναι πιθανό να ωφεληθούν από προληπτικές παρεμβάσεις (φαρμακευτικές ή αλλαγής τρόπου ζωής) που στοχεύουν στην διόρθωση αναστρέψιμων παραγόντων κινδύνου.

Ενδείξεις ηλεκτρικής αστάθειας από το ΗΚΓ

Η αξία διαφόρων ΗΚΓγραφικών παραμέτρων (από το απλό ΗΚΓ 12 απαγωγών ή από καταγραφές Holter) που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΑΚΘ τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και σε ασθενείς με καρδιακή νόσο και διατηρημένο ή χαμηλό κλάσμα εξώθησης έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών μελετών.⁴ Μια πλειάδα δεικτών όπως η καρδιακή συχνότητα, heart rate variability, heart rate turbulence, deceleration capacity, εύρος QRS, QT interval, T-wave alternans, κοιλιακή εκτοπία έχουν χρησιμοποιηθεί.

Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν ΗΚΓγράφημα 12 απαγωγών σε άτομα υψηλού κινδύνου και σε επαγγελματίες αθλητές αλλά όχι για όλους τους ασυμπτωματικούς ασθενείς μέσης ηλικίας. Η λογική για την προσέγγιση αυτή είναι η αποκάλυψη υποκλινικών μορφών καρδιακής νόσου, όπως τα ασυμπτωματικά εμφράγματα, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, τα οποία αποτελούν συνήθη ευρήματα σε θύματα ΑΚΘ που μέχρι τότε δεν είχαν γνωστό καρδιολογικό ιστορικό.

Σε ένα μεγάλο αριθμό ατόμων, χωρίς κλινικές ενδείξεις καρδιαγγειακής νόσου, και κατά την διάρκεια μιας μακράς περιόδου παρακολούθησης η φλεβοκομβική συχνότητα σε κατάσταση ηρεμίας, κατά τη διάρκεια και μετά την άσκηση ή κατά τη διάρκεια ψυχολογικού στρες, αποδείχθηκε χρήσιμη στην αναγνώριση του κινδύνου για ΑΚΘ.⁵⁻⁷

Η χρησιμότητα του διορθωμένου διαστήματος QT (QTc) έχει αξιολογηθεί σε προοπτικές μελέτες και σε άτομα >55 ετών ένα παρατεταμένο QTc συσχετίστηκε με τρεις φορές αυξημένο κίνδυνο για ΑΚΘ.⁸

Σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, αλλά με διατηρημένη τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, αρκετές παράμετροι του ΗΚΓ προβλέπουν την εμφάνιση καρδιακού θανάτου. Αυτή η ομάδα των ασθενών έχει ιδιαίτερη σημασία, δεδομένου ότι αποτελεί το ~30-40% του συνόλου των ΑΚΘ. Ειδικό-

τερα, παράμετροι όπως heart rate turbulence (HRT) ή deceleration capacity μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την διάκριση των ασθενών με διατηρημένη τη λειτουργία της αριστεράς κοιλίας που έχουν υψηλό κίνδυνο ΑΚΘ.⁹

Ομοίως οι εναλλαγές του κύματος T (TWA) έχουν προγνωστική αξία σε ασθενείς με διατηρημένη τη λειτουργία της αριστεράς κοιλίας.¹⁰

Σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και επηρεασμένη τη λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας, παράμετροι όπως η διάρκεια του QRS (ιδιαίτερα η παρουσία αποκλεισμού του αριστερού σκέλους), η heart rate turbulence και οι εναλλαγές του κύματος T (T-wave alternans) είναι ανεξάρτητοι δείκτες σχετιζόμενοι με αυξημένο κίνδυνο για ΑΚΘ. Το τελευταίο 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 απινιδωτή.¹⁰

Η πρακτική αξία, ωστόσο, όλων των παραπάνω είναι πολλές φορές ασαφής, και έχει ασκηθεί αρκετή κριτική λόγω του μικρού μεγέθους των πληθυσμών αλλά και της περιορισμένης διάρκειας παρακολούθησης. Προς το παρόν, παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστο για ποιο χρονικό διάστημα μια συγκεκριμένη αξιολόγηση του κινδύνου θα προβλέψει καλύτερα τον ατομικό κίνδυνο για ΑΚΘ ενώ είναι γνωστό επίσης ότι η πλειοψηφία των προαναφερόμενων μεταβλητών δεν σχετίζεται ειδικά με την εμφάνιση του ΑΚΘ αφού μπορούν να προβλέψουν περισσότερο την ολική θνητότητα.

Επιπλέον επειδή η προγνωστική αξία ενός μεμονωμένου δείκτη, κυρίως σε πληθυσμούς χαμηλού κινδύνου, είναι χαμηλή, προτιμάται ο συνδυασμός δύο ή περισσότερων δεικτών, όμως και εδώ υπάρχει έλλειμμα γνώσης για τον ιδανικό συνδυασμό. Αυτό βέβαια είναι αναμενόμενο αφού όλοι οι δείκτες δεν είναι ομοιογενείς. Άλλοι αντικατοπτρίζουν το αρρυθμογόνο υπόστρωμα άλλο δίνουν πληροφορίες για τους πιθανούς πυροδότες μιας κακοήθους αρρυθμίας και άλλοι αντανακλούν τις επιδράσεις από το ΑΝΣ ή το γενετικό υπόστρωμα.

Αυτόνομο νευρικό σύστημα και αρρυθμικός κίνδυνος

Πειραματικές και κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η αυξημένη παρασυμπαθητική δραστηριότητα στην καρδιά δρα αντι-αρρυθμικά, ενώ η ενίσχυση του συμπαθητικού συστήματος είναι κυρίως προ-αρρυθμική. Συγκεκριμένα η επικράτηση του συμπαθητικού σε συνδυασμό με άλλες προ-αρρυθμικές καταστάσεις

όπως η ισχαιμία του μυοκαρδίου, οδηγούν σε αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης κοιλιακής μαρμαρυγής και ΑΚΘ.¹¹⁻¹³

Με την χρήση διαφόρων δοκιμασιών που ελέγχουν ποικίλα αντανακλαστικά του ΑΝΣ μετράται η απάντηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας μέσω της μέτρησης της διακύμανσης των R-R διαστημάτων.

Σημαντικός προγνωστικός δείκτης για καρδιακό θάνατο και επικίνδυνες για τη ζωή αρρυθμίες σε ισχαιμική καρδιακή νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια λαμβάνεται με την ευαισθησία των τασεουποδοχέων (BRS) και με δοκιμασίες που διαχωρίζουν την συμπαθητική δραστηριότητα από την επίδραση του πνευμονογαστρικού στον φλεβόκομβο, όπως με το heart rate turbulence (HRT) και την ικανότητα επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού (deceleration capacity).^{9,14-16}

Καλά μελετημένα μοντέλα για φασματική ανάλυση των R-R διαστημάτων επιτρέπουν την εκτίμηση της επίδρασης στην καρδιά του συμπαθητικού και του πνευμονογαστρικού, ειδικά όταν εκτιμώνται σε προ-καθορισμένα ερεθίσματα. Περιοχικές ανωμαλίες στην καρδιακή συμπαθητική νευρώση σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αρρυθμιών και μπορούν να ποσοτικοποιηθούν με τεχνικές απεικόνισης. Πρόσφατα, τα ελλείμματα στο ¹²³-I MIBG βρέθηκε να σχετίζονται ανεξάρτητα με κακοήθειες κοιλιακές αρρυθμίες που προκαλούν εκφόρτιση του απινιδωτή.¹⁷

Παρά τον μεγάλο αριθμό των υφιστάμενων λειτουργικών δοκιμασιών για το ΑΝΣ, συγκριτικά λίγα δεδομένα υπάρχουν για την προγνωστική τους αξία. Δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά ποια δοκιμασία είναι καλύτερη ή ποιος συνδυασμός υπερέχει σε διαφορετικές κλινικές καταστάσεις.

Ομοφωνία υπάρχει στο ότι η προγνωστική αξία των δοκιμασιών του ΑΝΣ αυξάνει όταν μετράται η απάντηση σε συγκεκριμένα ερεθίσματα παρά όταν μελετάται η λειτουργία του ΑΝΣ χωρίς ερεθίσματα. Επίσης δοκιμασίες μικρής διάρκειας πρέπει να προτιμούνται, ως μέθοδος εκλογής, έναντι εκείνων μεγαλύτερης διάρκειας για πρόγνωση κινδύνου σε ασθενείς με καρδιακά προβλήματα.¹⁸⁻¹⁹

Η προγνωστική αξία των δοκιμασιών για το ΑΝΣ σε ασθενείς με καρδιακή νόσο είναι ανεξάρτητη της συστολικής λειτουργικότητας των κοιλιών και μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο σε ασθενείς με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας όσο και σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.

Ωστόσο η πολυπλοκότητα των δοκιμασιών έχει οδηγήσει σε περιορισμένη χρήση τους ενώ γενικά η προγνωστική τους αξία ήταν αρκετά μικρή ώστε να γίνει μέθοδος πρώτης εκλογής για πρόγνωση ΑΚΘ

σε ασθενείς χωρίς γνωστή καρδιοπάθεια.

Ο ρόλος της καρδιακής λειτουργίας

Η λειτουργία της αριστερής κοιλίας που αντικατοπτρίζεται κυρίως από το κλάσμα εξώθησης, όπως και η λειτουργική κατάσταση του ασθενούς, εκφρασμένη με διάφορες παραμέτρους (ταξινόμηση κατά NYHA, μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου, διάρκεια άσκησης) σχετίζονται άμεσα με τη συνολική θνητότητα και τον ΑΚΘ σε ασθενείς με οργανική καρδιακή νόσο.²⁰ Το κλάσμα εξώθησης που θεωρείται εύκολα μετρούμενος δείκτης αλλά με σημαντικούς περιορισμούς που εξαρτώνται από την χρησιμοποιούμενη μέθοδο, καταλαμβάνει κεντρική θέση στις κατευθυντήριες οδηγίες για χρήση απινιδωτή όσον αφορά την πρωτογενή πρόληψη ΑΚΘ. Το κλάσμα εξώθησης τροποποιεί σημαντικά την επίδραση άλλων μεταβλητών που έχουν επίδραση στην συνολική θνητότητα και στον κίνδυνο ΑΚΘ. Παρ' όλα αυτά υπάρχουν πολλοί περιορισμοί στη χρήση του κλάσματος εξώθησης ως του μόνου καθοριστικού παράγοντα αυξημένου κινδύνου όπως: 1) ο πληθυσμός με καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξώθησης 30-35% είναι το 20% των συνολικών ΑΚΘ, 2) δεν υπάρχει άμεση σχέση με την πρόκληση αρρυθμιών, 3) το κλάσμα εξώθησης παρουσιάζει σχετική μεταβλητότητα σε ορισμένους ανθρώπους, ενώ 4) η μέτρηση του στην πράξη είναι λιγότερο από ακριβής.²¹

Επιπλέον, πρόσφατα δεδομένα καταδεικνύουν ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΑΚΘ δεν είχαν προηγουμένως καταγεγραμμένα μειωμένο κλάσμα εξώθησης και δεν ήταν υποψήφιοι για εμφύτευση απινιδωτή.²²⁻²³

Για αυτούς τους λόγους το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας 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 ενδείξεις οξέος στεφανιαίου συνδρόμου στην νεκροψία υπάρχει στο 54% όλων των περιπτώσεων ΑΚΘ σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και 5% σε ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο.²⁴

Δυστυχώς παρότι το 50% ΑΚΘ συμβαίνουν σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξώθησης >35%, δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα σε αυτή την ομάδα ασθενών και δεν έχουν αποκαλυ-

φθεί μέχρι σήμερα προγνωστικοί δείκτες για την ανίχνευση αυτών των ασθενών. Νεότεροι βιοδείκτες έχουν αρχίσει να εμφανίζονται στην βιβλιογραφία αλλά αναμένεται η εκτίμηση τους σε προοπτικές μελέτες.

Προγνωστικοί δείκτες για ΑΚΘ σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης διερευνώνται αρκετά χρόνια. 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. Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο μοντέλο είναι το Seattle Heart Failure Model.²⁵ Ο αλγόριθμος αυτός χρησιμοποιεί πολλαπλούς εύκολα υπολογιζόμενες κλινικές παραμέτρους για τον καθορισμό της πρόγνωσης. Ο δείκτης αυτός χρησιμοποιήθηκε αναδρομικά σε μεγάλο αριθμό ασθενών που ήταν σε 6 κλινικές μελέτες καρδιακής ανεπάρκειας και κατέδειξε αυξημένη προγνωστική αξία στην ολική θνητότητα, αλλά είχε μειωμένη ακρίβεια για να προβλέψει τον ΑΚΘ.²⁶

Με όλους τους προαναφερόμενους περιορισμούς, εκτός του κλάσματος εξώθησης και της ταξινόμησης κατά NYHA, ο συνδυασμός με άλλους παράγοντες κινδύνου πρέπει να εκτιμηθεί προοπτικά. Αυτό ισχύει και για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.

Γενετικοί παράγοντες

Ο γενετικός έλεγχος μπορεί να συνεισφέρει στον εντοπισμό και 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. Γενετικές παραλλαγές μπορεί να είναι σπάνιες (<1/1000), συνήθεις (>1/100) ή σε ενδιάμεση συχνότητα.²⁷ 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 καρδιακή ανεπάρκεια, το αρρυθμιογόνο υπόστρωμα (ουλή, διατεταμένη αριστερή κοιλία) αλληλεπιδρά με διάφορα SNPs, καθένα από τα οποία συμβάλει στην μείωση ή αύξηση της καρδιακής ηλεκτρικής σταθερότητας. Αυτές οι σχετικά συχνές γε-

νετικές παραλλαγές ικανές να τροποποιήσουν την τάση για επικίνδυνες για τη ζωή αρρυθμίες αναφέρονται ως «τροποποιητικά γονίδια».²⁸ Οι επιδράσεις τους 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 η υποκείμενη γενετική παραλλαγή παραμένει άγνωστη.²⁹⁻³¹

Μέχρι σήμερα 4 γονιδιακές μελέτες σε ασθενείς με κοιλιακή ταχυκαρδία ή ΑΚΘ έχουν δημοσιευτεί και 1 από τα 2 SNPs που βρέθηκαν στις μελέτες αυτές, προέρχεται από την AGNES, μια μελέτη σε ασθενείς με ή χωρίς κοιλιακή ταχυκαρδία μετά το πρώτο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου.³²⁻³³

Ο γονιδιακός έλεγχος έχει υψηλή πιθανότητα να βοηθήσει στην εύρεση ατόμων με αυξημένο κίνδυνο για ΑΚΘ όπως έχει ήδη αποδειχθεί για γενετικά κληρονομούμενα νοσήματα. Με την χρήση των νέων τεχνολογιών και ομοιογενών φαινοτύπων υπάρχει λογική να περιμένουμε ανάλογες εξελίξεις και για το θέμα του ΑΚΘ στο γενικό πληθυσμό.

Συμπεράσματα και προοπτικές

Για τον πληθυσμό χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, απαιτούνται πρωτοβουλίες για την εκπαίδευση του πληθυσμού, την ευαισθητοποίηση του για την πρόληψη ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου που ενοχοποιείται για τα περισσότερα περιστατικά ΑΚΘ και μάλιστα σε ολοένα και νεαρότερες ηλικίες.

Σε ασθενείς με καρδιακή νόσο και διατηρημένη ή μειωμένη λειτουργικότητα αριστερής κοιλίας χρειαζόμαστε τυχαίοποιημένες μελέτες για να εκτιμήσουμε την αξία διαφόρων ΗΚΓραφικών δεικτών στην πρόγνωση κινδύνου για ΑΚΘ.

Ενώ η ισορροπία του ΑΝΣ διαταράσσεται σημαντικά σε οξείες καταστάσεις επηρεάζοντας σημαντικά την έκβαση, ο μεγάλος αριθμός των δοκιμασιών και η μη δυνατότητα ομοιογενούς ανάκτησης και ανάλυσης των παραμέτρων έχει συμβάλει στη μη χρησιμοποίηση των δοκιμασιών λειτουργίας του ΑΝΣ σαν ρουτίνα στην κλινική πράξη για εκτίμηση του κινδύνου ΑΚΘ. Μεγάλης διάρκειας καταγραφές του ΗΚΓ σε περιπατητικούς ασθενείς, δεν αποτελεί την καλύτερη προσέγγιση για την εκτίμηση του ΑΝΣ. Δεδομένα που προέρχονται από βραχείες καταγραφές ως απάντηση σε συγκεκριμένα ερεθίσματα απαιτούν προοπτική εκτίμηση.

Η εκτίμηση της λειτουργικότητας της αριστερής

κοιλίας και η λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA είναι οι μόνοι παράγοντες κινδύνου που χρησιμοποιούνται ευρέως, επειδή είναι καλοί εκτιμητές της συνολικής θνησιμότητας αλλά η ευαισθησία και η ειδικότητα τους στην πρόγνωση του ΑΚΘ δεν είναι επαρκής.

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για εμφύτευση απινιδωτή για πρωτογενή πρόληψη του ΑΚΘ βασίζονται σε αυτές τις παραμέτρους αλλά λόγω της χαμηλής ευαισθησίας που έχουν, η αποτελεσματικότητα των απινιδωτών, τόσο σε κλινικό επίπεδο όσο και από άποψη cost-effectiveness δεν έχει αντίκτυπο στην πλειοψηφία των ασθενών που θα πεθάνουν ξαφνικά.

Καθώς οι μεμονωμένοι δείκτες κινδύνου δεν έχουν την ισχύ να επηρεάσουν την κλινική πρακτική, φαίνεται να είναι σημαντικό να ερευνηθούν ολοκληρωμένα μοντέλα κινδύνου συνδυάζοντας παραμέτρους που χαρακτηρίζουν το υπόστρωμα της αρρυθμίας, τους εκλυτικούς παράγοντες και το ΑΝΣ.

Οι γενετικές παραλλαγές που προσδιορίζουν μέχρι στιγμής είτε τα ΗΚΓ χαρακτηριστικά είτε την εκδήλωση ΑΚΘ, έχουν αποδειχτεί χρήσιμες για γενετικά καθοριζόμενες νόσους όπως τα σύνδρομα μακρού QT αλλά δεν μπορούν προς το παρόν να χρησιμοποιηθούν κλινικά για να εντοπίσουν τη γενετική ευαισθησία για ΑΚΘ στο γενικό πληθυσμό. Η έρευνα πρέπει να επεκταθεί στην αναγνώριση των SNPs που είναι ικανά να αυξήσουν ή να μειώσουν τον κίνδυνο για ΑΚΘ που οφείλεται σε νοσήματα από μεταλλάξεις ή σε νοσήματα που έχουν αναπτύξει το κατάλληλο αρρυθμογόνο υπόστρωμα.

Πρέπει να συνειδητοποιήσουμε την μέχρι τώρα αδυναμία μας να εντοπίσουμε με ακρίβεια τα θύματα του ΑΚΘ, πριν αυτός συμβεί. Για αυτό επιβάλλεται η ανάπτυξη καλύτερων στρατηγικών είτε συνδυάζοντας αποτελεσματικότερα τους ήδη υπάρχοντες προγνωστικούς δείκτες κινδύνου είτε αναπτύσσοντας νέους. Στην σχεδίαση προγνωστικών μοντέλων για τον ΑΚΘ ή κλινικών μελετών για την αποτελεσματικότητα των απινιδωτών, πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη οι χρονο-εξαρτώμενες μεταβολές τους όσο και οι ανταγωνιστικοί κίνδυνοι (competing risks).

Ταυτόχρονα πρέπει να συνεχιστεί η ενημέρωση του γενικού πληθυσμού, η εκπαίδευση του και φυσικά η εγρήγορση όλης της ιατρικής κοινότητας για την πρόληψη αλλά και την επείγουσα αντιμετώπιση της μάστιγας του ΑΚΘ.

Βιβλιογραφία

1. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden

cardiac death: structure, function, and time dependence of risk. *Circulation* 1992;85(Suppl. 1):2–10.

2. De Vreede-Swagemakers J, Gorgels A, Dubois-Arbouw W, Daemen M, van Ree J, Houben L, Wellens HJJ. Out-of-Hospital cardiac arrest in the 1990's. A population based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1500–1505.
3. Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG. Framingham risk score and prediction of life time risk for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;94:20–24.
4. Soliman EZ, Prineas RJ, Case LD, Russell G, Rosamund W, Rea T, Sotoodehnia N, Post WS, Siscovick D, Psaty BM, Burke GL. Electrocardiographic and clinical predictors separating atherosclerotic sudden cardiac death from incident coronary heart disease. *Heart* 2011;97:1597–1601
5. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005; 352:1951–1958.
6. Jouven X, Empana JP, Escolano S, Buyck JF, Tafflet M, Desnos M, Ducimetiere P. Relation of heart rate at rest and long-term (.20 years) death rate in initially healthy middle-aged men. *Am J Cardiol* 2009;103:279–283.
7. Jouven X, Schwartz PJ, Escolano S, Straczek C, Tafflet M, Desnos M, Empana JP, Ducimetiere P. Excessive heart rate increase during mild mental stress in preparation for exercise predicts sudden death in the general population. *Eur Heart J* 2009;30:1703–1710.
8. Straus SMJM, Kors JA, De Bruin ML, van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J, Deckers JW, Kingma JH, Sturkenboom MCJM, Stricker BHC, Witteman JCM. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:362–367.
9. Bauer A, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Müller A, Joeinig A, Stich R, Kiviniemi A, Hnatkova K, Huikuri H, Schönmig A, Malik M, Schmidt G. 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.
10. Merchant FM, Ikeda T, Pedretti RF, Salerno-Uriarte JA, Chow T, Chan PS, Bartone C, Hohnloser SH, Cohen RJ, Armondas AA. 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.
11. Vanoli E, De Ferrari Gm, Stramba-Badiale M, Hull SS Jr, Foreman RD, Schwartz PJ. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res* 1991;68:1471–1481
12. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976;294:1165–1170
13. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic

- nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992;85(Suppl 1):177-191
14. Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL. Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation* 1982;66:874-880.
 15. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, DeFerrari GM, Billman GE, Foreman RD. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation* 1988;78:969-979.
 16. Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeier H, Cygankiewicz I, Guzik P, Lombardi F, Müller A, Oto A, Schneider R, Watanabe M, Wichterle D, Zareba W. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1353-1365.
 17. Boogers MJ, Borleffs CJ, Henneman MM, van Bommel RJ, van Ramshorst J, Boersma E, Dibbets-Schneider P, Stokkel MP, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Cardiac sympathetic denervation assessed with 123-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2769-2777.
 18. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003;107:565-570.
 19. Malik M. Autonomic tests to detect cardiac risk and their clinical practicality. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:128-130.
 20. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Sosatearu C, John BT, Mariani R, McAnulty JH, Gunson K, Jui J, Chugh SS. 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
 21. Narayanan K, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Chugh H, Marijon E, Gunson K, Jui J, Chugh SS. 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.
 22. Albert CM, Stevenson WG. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death: too little and too late? *Circulation* 2013;128: 1721-1723.
 23. Gorgels APM, Gijsbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJJ. Out-of-hospital cardiac arrest-the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur Heart J* 2003;24:1204-1209.
 24. Pouleur AC, Barkoudah E, Uno H, Skali H, Finn PV, Zelenkofske SL, Belenkov Y, Mareev V, Velazques EJ, Rouleau JL, Maggioni AP, Kober L, Califf RM, McMurray JJ, Pfeffer MA, Solomon SD. 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.
 25. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, Anand I, Maggioni A, Burton P, Sullivan MD, Pitt B, Poole-Wilson PA, Mann DL, Packer M. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424-1433.
 26. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, Linker DT, Sullivan MD, Cleland JG, Carson PE, Maggioni AP, Mann DL, Pitt B, Poole-Wilson PA, Levy WC. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation* 2007;116:392-398.
 27. 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
 28. Schwartz PJ. Sudden cardiac death, founder population and mushrooms. What is the link with gold mines and modifier genes? *Heart Rhythm* 2011;8:548-550
 29. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98:2334-2351.
 30. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetière P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999;99:1978-1983.
 31. Dekker LR, Bezzina CR, Henriques JP, Tanck MW, Koch KT, Alings MW, Arnold AE, de Boer MJ, Gorgels AP, Michels HR, Verkerk A, Verheugt FW, Zijlstra F, Wilde AA. Familial sudden death is an important risk factor for primary ventricular fibrillation: a case-control study in acute myocardial infarction patients. *Circulation* 2006;114: 1140-1145.
 32. Bezzina CR, Pazoki R, Bardai A, Marsman RF, de Jong JS, Blom MT, Scicluna BP, Jukema JW, Bindraban NR, Lichtner P, Pfeufer A, Bishopric NH, Roden DM, Meitinger T, Chugh SS, Myerburg RJ, Jouven X, Kääb S, Dekker LR, Tan HL, Tanck MW, Wilde AA. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus at 21q21 for ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Nat Genet* 2010;42:688-694.
 33. Aouizeral BE, Vittinghoff E, Musone SL, Pawlikowska L, Kwo PY, Olgin JE, Tseng ZH. GWAS for discovery and replication of genetic loci associated with sudden cardiac arrest in patients with coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:29