

## Άρθρο Ανασκόπησης

# Πρωτογενής Πρόληψη Αιφνιδίου Καρδιακού Θανάτου: Τι είναι Σημαντικό Εκτός των Απινιδωτών στους Ασθενείς με Έμφραγμα Μυοκαρδίου ή Καρδιακή Ανεπάρκεια;

ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ Μ. ΚΑΛΛΕΡΓΗΣ, ΠΑΝΟΣ Ε. ΒΑΡΔΑΣ

Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

Λέξεις ευρετηρίου:  
Πρόληψη αιφνιδίου  
καρδιακού θανάτου,  
φαρμακευτική  
αγωγή.

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Ε.Μ. Καλλέργης

Καρδιολογική Κλινική  
Πανεπιστημιακό  
Νοσοκομείο  
Ηρακλείου  
Ταχ. Θυρ. 1352,  
Σταυράκια  
e-mail:  
[cardio@med.uoc.gr](mailto:cardio@med.uoc.gr)

**Ο** αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (ΑΚΘ) συνεχίζει να αποτελεί ένα από τα πλέον σημαντικά προβλήματα υγείας σε όλο τον κόσμο ευθυνόμενος για περίπου 400,000 θανάτους ετησίως στις ΗΠΑ που αντιστοιχούν στο 63% περίπου των καρδιαγγειακών θανάτων.<sup>1,2</sup> Επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας ή κοιλιακής μαρμαρυγής αποτελούν το σύνηθες ηλεκτρικό του υποστρώμα, ενώ η στεφανιαία νόσος ανευρίσκεται στο 80% των θυμάτων του.<sup>1,2,3</sup> Από την άλλη οι ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου ή καρδιακής ανεπάρκειας ευρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ΑΚΘ, κατά κανόνα λόγω κοιλιακής ταχυαρρυθμίας.<sup>1,2,3</sup> Πράγματι, η πιθανότητα ΑΚΘ αυξάνει κατά 4-6 φορές σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου και κατά 6-9 φορές σε αυτούς με καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>2</sup>

## Πρόληψη αιφνιδίου καρδιακού θανάτου

Η χρήση των εμφυτευμένων απινιδωτικών συσκευών στην πρωτογενή πρόληψη του ΑΚΘ έχει συμβάλει σημαντικά στη μείωση της θνητότητας των υψηλού κινδύνου ασθενείων συμπεριλαμβανομένων των μετεμφραγματικών ασθενών με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>4-10</sup> Μεγάλες, τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι οι συσκευές αυτές έχουν μειώσει τον ΑΚΘ και έχουν βελτιώσει την πρόγνωση επιλεγμένων υψηλού κινδύνου ασθενών τετραπύκνωντας απειλητικές για τη ζωή κοιλιακές ταχυαρρυθμίες.<sup>4-10</sup> Μάλιστα, η μείωση της θνητότητας που διαπιστώθηκε στις μεγάλες αυτές τυχαιοποιημένες μελέτες πρωτογενούς πρόληψης ήταν ίδια ή και μεγαλύτερη από την αντίστοιχη μείωση στις μελέτες δευτερογενούς πρόληψης του ΑΚΘ.<sup>4-10</sup>

Ωστόσο, δεν έχουν όλοι οι μετεμφραγματικοί ασθενείς ένδειξη για εμφύτευση απινιδωτή σύμφωνα με τα κριτήρια εισόδου των παραπάνω μελετών και επιπλέον οι συσκευές αυτές δε βρέθηκε να μειώνουν τη θνητότητα κατά την άμεση μετεμφραγματική περίοδο παρά το ότι ο κίνδυνος ΑΚΘ είναι αυξημένος.<sup>11</sup> Τα οφέλη άλλωστε των συσκευών αυτών είναι επιπρόσθετα της βέλτιστης φαρμακευτικής θεραπείας την οποία οφείλουν να λαμβάνουν όλοι οι μετεμφραγματικοί ασθενείς.<sup>4-10</sup>

Τα οφέλη άλλωστε των συσκευών αυτών είναι επιπρόσθετα της βέλτιστης φαρμακευτικής θεραπείας την οποία οφείλουν να λαμβάνουν όλοι οι μετεμφραγματικοί ασθενείς.<sup>4-10</sup>

**Τι είναι σημαντικό εκτός των απινιδωτών;**

Εκτός λοιπόν από τους απινιδωτές, η βελτιστοποίηση και ενίσχυση της λαμβανομένης φαρμακευτικής αγωγής θεωρείται κρίσιμης σημασίας και συχνά αποτελεί τη μοναδική μας επιλογή στην προσπάθεια μείωσης της ολικής θνητότητας, της θνητότητας από ΑΚΘ και στη βελτίωση της πρόγνωσης στους μετεμφραγματικούς ή με καρδιακή ανεπάρκεια ασθενείς.

Στη διάρκεια των προηγούμενων δεκαετιών τυχοποιημένες κλινικές μελέτες προσπάθησαν να αξιολογήσουν το ρόλο των φαρμακευτικών ουσιών στη πρωτογενή πρόληψη του ΑΚΘ και στη μείωση της ολικής θνητότητας σε υψηλού κινδύνου ασθενείς. Ωστόσο, τα πρώτα αποτελέσματα δεν ήταν ενθαρρυντικά γιατί ενώ οι απινιδωτές βελτίωσαν την επιβίωση οι κλασσικοί αντιαρρυθμικοί παράγοντες απέτυχαν να μειώσουν και σε ορισμένες περιπτώσεις πέτυχαν να αυξήσουν την επίπτωση του ΑΚΘ ή της ολικής θνητότητας. Η δημοσίευση της μελέτης CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) βοήθησε στη συνειδητοποίηση ότι τα αντιαρρυθμικά της κατηγορίας Ι στην πραγματικότητα αυξάνουν τη θνητότητα, κυρίως εξαιτίας αύξησης των αρρυθμιολογικών θανάτων, όταν χορηγούνται σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.<sup>12</sup>

Μεταξύ των κλασσικών αντιαρρυθμικών ουσιών η αμιωδαρόνη είναι ο μόνος παράγοντας για τον οποίο υπάρχουν ενδείξεις ότι μειώνει τη θνητότητα από τον ΑΚΘ και τουλάχιστον δεν αυξάνει τη συνολική θνητότητα των ασθενών με στεφανιαία νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια. Πράγματι, η αμιωδαρόνη δε μείωσε σημαντικά τη συνολική και την καρδιαγγειακή θνητότητα στη μελέτη CAMIAT παρόλο που μείωσε σημαντικά την επίπτωση του ΑΚΘ στις μελέτες CAMIAT, EMIAT και σε μεταανάλυσή τους.<sup>13-15</sup> Η ευνοϊκή επίδραση της στην αρρυθμιολογική θνητότητα μοιάζει να εξουδετερώνεται από την αύξηση του μη ΑΚΘ καθώς και από την υψηλή συχνότητα διακοπής της θεραπείας εξαιτίας σημαντικού ποσοστού παρενεργειών.<sup>13-15</sup> Επιπλέον, αναδρομικές αναλύσεις έχουν δείξει ότι το μεγαλύτερο, αν όχι όλο, όφελος της αμιωδαρόνης προέρχεται από τη συγχροήγηση της με β-αναστολέα.<sup>16</sup> Η ντοφετιλίδη και η αξιμιλίδη δε φαίνεται επίσης να έχουν αρνητική επίδραση στην πρόγνωση και θεωρούνται εναλλακτικά της αμιωδαρόνης στις περιπτώσεις που η τελευταία δεν είναι ανεκτή ή αποτελεσματική.<sup>17,18</sup>

Σε κάθε περίπτωση στη σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση των κοιλιακών αρρυθμιών σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια τα κλασσικά αντιαρρυθμικά έχουν περιορισμένη θέση και χρησιμοποιούνται στις παρακάτω μόνο περιπτώσεις:

1. Σε καλοήθεις μη εμμένουσες κοιλιακές αρρυθμίες που προκαλούν έντονα και συνεχή συμπτώματα, δεν είναι ανεκτές από τους ασθενείς και δεν ελέγχονται με τη χρήση β-αναστολέων.
2. Ως συμπληρωματική των απινιδωτών θεραπεία για τον έλεγχο των κοιλιακών ταχυαρρυθμιών και τη μείωση των εκφορτίσεων των τελευταίων.
3. Σε ασθενείς με δυνητικά θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες που δεν είναι υποψήφιοι ή δεν επιθυμούν την εμφύτευση απινιδωτικής συσκευής.

Σημαντική ωστόσο μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας, συμπεριλαμβανομένου του ΑΚΘ και βελτίωση της πρόγνωσης των μετεμφραγματικών ή με καρδιακή ανεπάρκεια ασθενών έχει επιτευχθεί με τη χρήση των β-αναστολέων και άλλων «μη αντιαρρυθμικών» ουσιών (ουσιών χωρίς κύριες, άμεσες ηλεκτροφυσιολογικές δράσεις στο μυοκάρδιο ή στο ειδικό ερεθισμαπαγωγό δίκτυο) όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης, οι στατίνες, η σπιρονολοκτόνη και πιθανά τα ω-3 λιπαρά οξέα.

Το όφελος των β-αναστολέων είναι αποτέλεσμα ποικίλων, καλά τεκμηριωμένων φαρμακευτικών ιδιοτήτων όπως η αύξηση της πυκνότητας και της ευαισθησίας των καρδιακών β-αδρενεργικών υποδοχέων, η μείωση της νευροορμονικής ενεργοποίησης και της καρδιοτοξικότητας των κατεχολαμινών, η μείωση της καρδιακής συχνότητας και των μυοκαρδιακών απαιτήσεων σε οξυγόνο, η μείωση της αρτηριακής πίεσης, η βελτίωση της δομής και λειτουργίας της καρδιάς, η μείωση του οξειδωτικού stress και της απόπτωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων.<sup>19</sup> Έτσι, οι β-αναστολείς, βελτιώνουν τα συμπτώματα και τη συχνότητα νοσηλειών, μειώνουν τον κίνδυνο περαιτέρω μυοκαρδιακής νέκρωσης και επανεμφράγματος και μειώνουν τη συμβολή της ισχαιμίας στην εμφάνιση σοβαρών αρρυθμιών συνεισφέροντας στη μείωση του ΑΚΘ και στη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών με στεφανιαία νόσο και/ή καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>19</sup>

Οι συστάσεις για τη χορήγηση των β-αναστολέων μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου βασίστηκαν

στην ικανότητά τους να βελτιώνουν την πρόγνωση και να μειώνουν την υποτροπή του εμφράγματος σε μεγάλο αριθμό κλινικών μελετών.<sup>19</sup> Μεταξύ 201,752 ασθενών με έμφραγμα, στο «Cooperative Cardiovascular Project», αυτοί που έλαβαν β-αναστολέα είχαν μικρότερη θνητότητα στα 2 χρόνια συγκριτικά με αυτούς που δεν έλαβαν.<sup>20</sup> Ήδη από τη δεκαετία του '80 είχε γίνει αντιληπτό ότι η βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών αυτών οφείλεται σε σημαντικό βαθμό στη μείωση του ΑΚΘ.

Πράγματι η χορήγηση προπρανολόλης οδήγησε σε σημαντική μείωση της συνολικής, της καρδιαγγειακής θνητότητας, του ΑΚΘ και της επίπτωσης των στεφανιαίων συμβάντων σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου.<sup>21</sup> Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια αποκόμισαν το μεγαλύτερο όφελος. Ομοίως, η μείωση της συνολικής θνητότητας με τη μακροχρόνια χορήγηση μετοπρολόλη οφείλετε κυρίως στη κατά 40% μείωση του ΑΚΘ.<sup>22</sup> Πρόσφατες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τις ωφέλιμες επιδράσεις των β-αναστολέων στην πρόγνωση των ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου και/ή καρδιακή ανεπάρκεια. Η καρβεντιλόλη στη μελέτη CAPRICORN μείωσε περαιτέρω την υψηλή θνητότητα των ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, μειώνοντας επίσης την επίπτωση των εμμενουσών κοιλιακών ταχυαρρυθμιών περισσότερο από 70%.<sup>23,24</sup> Τέλος, τα οφέλη των β-αναστολέων, πέρα των απινιδωτών, στους μετεμφραγματικούς ασθενείς φάνηκαν στην post hoc ανάλυση της MADIT II όπου οι β-αναστολείς μείωσαν τις εκφορτίσεις των απινιδωτών για κοιλιακές ταχυαρρυθμίες και βελτίωσαν την επιβίωση των ασθενών που ελάμβαναν τις υψηλότερες δόσεις.<sup>25</sup>

Πρόσφατα, η ιδιαίτερα σημαντική συμβολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης στα καρδιαγγειακά νοσήματα έχει αναγνωρισθεί και εκτεταμένη έρευνα διεξάγεται γύρω από τα πιθανά κλινικά οφέλη του φαρμακευτικού αποκλεισμού του σε διαφορετικές κλινικές καταστάσεις.

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης μειώνουν τη συγκέντρωση της αγγειοτασίνης II που είναι διαθέσιμη για σύνδεση με τους υποδοχείς της, επιτυγχάνοντας έτσι μερικό αποκλεισμό του συστήματος.<sup>26</sup> Τα φάρμακα αυτά έχουν χρησιμοποιηθεί με εντυπωσιακά αποτελέσματα στην αρτηριακή υπέρταση, στην ασυμπτωματική και συμπτω-

ματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και καρδιακή ανεπάρκεια και στο έμφραγμα του μυοκαρδίου.<sup>26</sup> Η χρήση των ουσιών αυτών σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου έχει βελτιώσει την επιβίωσή τους και έχει συμβάλει στη μείωση μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών επιπλοκών.<sup>26,27</sup> Το όφελος είναι μεγαλύτερο στους υψηλού κινδύνου ασθενείς όπως αυτοί με σημεία καρδιακής ανεπάρκειας και/ή συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Διάφορες κλινικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους και έχουν δείξει σημαντική μείωση της θνητότητας τόσο της ολικής όσο και από ΑΚΘ. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι μειώνουν την ολική θνητότητα κατά 17%, την καρδιαγγειακή θνητότητα κατά 15% και τον ΑΚΘ κατά 20%.<sup>27</sup>

Οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II συμβάλλουν και αυτοί στο φαρμακευτικό αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης μέσω διαφορετικής οδού. Μειώνουν το μεταφόρτιο, αυξάνουν την καρδιακή παροχή και εμποδίζουν την αναδιαμόρφωση της αρ. κοιλίας μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου. Μελέτες έχουν δείξει τη συμβολή αυτών των φαρμάκων στη μείωση της θνητότητας ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και έμφραγμα μυοκαρδίου.<sup>28,29</sup> Γενικά, οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II δίδονται σε ασθενείς που δεν ανέχονται τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αν και είναι δόκιμη και η συγχρηγήσή τους.<sup>28,29</sup> Σε κατάλληλη δοσολογία είναι πιθανό να επιφέρουν ανάλογη με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου μείωση του ΑΚΘ αν και απαιτούνται περισσότερες μελέτες που να τεκμηριώνουν την ένδειξη αυτή.<sup>28,29</sup>

Παρά τη θεραπεία με αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου τα επίπεδα της αλδοστερόνης συχνά παραμένουν αυξημένα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και έμφραγμα μυοκαρδίου. Σε δύο πρόσφατες μελέτες ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και έμφραγμα μυοκαρδίου ο αποκλεισμός της αλδοστερόνης, με σπιρονολακτόνη και επλερερόνη, οδήγησε όχι μόνο σε μείωση της ολικής θνητότητας αλλά και του ΑΚΘ. Στη μελέτη RALES η χορήγηση σπιρονολακτόνης επέφερε 30% μείωση της ολικής θνητότητας η οποία ήταν αποτέλεσμα μείωσης των θανάτων από καρδιακή ανεπάρκεια κατά 34% και του ΑΚΘ κατά 29%.<sup>30</sup> Στην EPHEUS, η επλερερόνη

μείωσε σημαντικά την ολική θνητότητα ως αποκλειστικό σχεδόν αποτέλεσμα μείωσης των καρδιαγγειακών θανάτων.<sup>31</sup> Στη μείωση του ΑΚΘ πιστώνεται το μισό τουλάχιστο από αυτό το όφελος.<sup>31</sup> Οι μηχανισμοί των ευεργετικών επιδράσεων του αποκλεισμού της αλδοστερόνης στην επιβίωση και πρόγνωση των υψηλού κινδύνου ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου και/ή καρδιακή ανεπάρκεια δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί. Εκτός από την ευνοϊκή τους επίδραση στους ηλεκτρολύτες και στον ενδαγγειακό όγκο είναι πιθανό ότι μειώνουν τη φλεγμονή στο στεφανιαίο αγγειακό δίκτυο, εμποδίζουν τη διάμεση ίνωση, βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία και περιορίζουν τη συμπαθητική διέγερση.

Οι στατίνες χορηγούμενες σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου έχουν επιφέρει σημαντική μείωση της θνητότητάς τους. Μέρος τουλάχιστον αυτής της θετικής επίδρασης φαίνεται να οφείλεται στη μείωση του ΑΚΘ. Μελέτες σε ασθενείς με απινιδωτές έχουν δείξει ότι οι στατίνες μειώνουν τη χορήγηση κατάλληλων εκφορτίσεων-θεραπειών.<sup>32</sup> Στη MADIT-II οι ασθενείς που ελάμβαναν στατίνες είχαν μειωμένη επίπτωση ΑΚΘ. Αν και δεν είναι ξεκάθαρος ο αντιαρρυθμικός μηχανισμός τους υπάρχουν ενδείξεις ότι μειώνουν τη μυοκαρδιακή ισχαιμία, την κοιλιακή διάταση καθώς και ίνωση του μυοκαρδίου.<sup>33</sup>

Ευνοϊκή επίδραση στην πρόγνωση των ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου και καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται να έχουν τα ω-3 λιπαρά οξέα. Οι ουσίες αυτές υποστηρίζεται ότι βελτιώνουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου, σταθεροποιούν τις κυτταρικές μεμβράνες, αναστέλλουν τη συνάθροιση των αιμοπεταλίων και καταστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών. Επιπλέον υπάρχουν ενδείξεις ότι εμποδίζουν την υπερβολική ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου σταθεροποιώντας τη λειτουργία των L-type καναλιών ασβεστίου σε περιόδους στρες και αναστέλλουν τα εξαρτώμενα από το δυναμικό κανάλια νατρίου. Πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου έχουν δείξει ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα συμβάλλουν στη μείωση της θνητότητας εξαιτίας κυρίως της μείωσης του ΑΚΘ.<sup>34,35</sup>

## Συμπεράσματα

Ο ΑΚΘ συνεχίζει να αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα και δυσεπίλυτα προβλήματα υγείας παρά την

πρόοδο στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών του και τη βελτίωση και εξέλιξη των μέσων αντιμετώπισης του, με ιδιαίτερα υψηλή επίπτωση στους ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου και/ή καρδιακή ανεπάρκεια.

Παρά τη μείωση της θνητότητας αυτών των υψηλού κινδύνου ασθενών και την παράλληλη μείωση του ΑΚΘ με τη χρήση των εμφυτευμένων απινιδωτικών συσκευών, η φαρμακευτική αγωγή συνεχίζει να αποτελεί αναπόσπαστη και αναντικατάστατη συνιστώσα στη θεραπευτική τους αντιμετώπιση.

Από όλα τα αντιαρρυθμικά φάρμακα, μόνο οι β-αναστολείς και πιθανόν η αμιωδαρόνη, ιδιαίτερα όταν συγχρηγείται με β-αναστολείς, έχουν τεκμηριωμένη ικανότητα να μειώνουν τον ΑΚΘ πέρα από τη μείωση της ολικής θνητότητας. Είναι, ωστόσο, σημαντικό ότι φαρμακευτικές ουσίες που συνιστούν την καθιερωμένη αγωγή των ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου και καρδιακή ανεπάρκεια συνεισφέρουν σε μεγάλο βαθμό στη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών αυτών συμβάλλοντας στη μείωση της ολικής θνητότητας και στη μείωση του ΑΚΘ.

## Βιβλιογραφία

1. Josephson M, Wellens Hein JJ. Implantable Defibrillators and Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2004; 109: 2685-2691.
2. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2007 Update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2007.
3. Huikuri H, Castellanos A, Myerburg P. Sudden Death Due to Cardiac Arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345: 1473-1482.
4. Moss AJ; Hall WJ; Cannom DS, 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.
5. 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.
6. Moss AJ; Zareba W; Hall WJ, et al: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-883.
7. Bardy GH; Lee KL; Mark DB, et al: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-237.

8. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-1583.
9. 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: 748-754.
10. Connolly SJ; Gent M; Roberts RS, et al: Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-1302.
11. Hohnloser SH; Kuck KH; Dorian P, et al: Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 2481-2488.
12. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-788.
13. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 675-682.
14. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, et al: Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 667-674.
15. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet*. 1997; 350: 1417-1424.
16. Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ, et al: Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators. *Circulation* 1999; 99(17): 2268-2275.
17. Kober L, Bloch Thomsen PE, Moller M, et al: Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left-ventricular dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 2052-2058.
18. Camm AJ; Pratt CM; Schwartz PJ; et al: Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification. *Circulation* 2004; 109: 990-996.
19. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al: Expert consensus document on b-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 1341-1362.
20. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339: 489-497.
21. Friedman LM; Byington RP; Capone RJ; Furberg CD; Goldstein S; Lichstein E. Effect of propranolol in patients with myocardial infarction and ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:1-8.
22. Olsson G, Wikstrand J, Warnold I, et al: Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 1992; 13: 28-32.
23. Dargie HJ Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-1390.
24. McMurray J, Kober L, Robertson M, et al: Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 525-530.
25. Brodine W, Tung R, Lee J. Effects of Beta-Blockers on Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy and Survival in the Patients with Ischemic Cardiomyopathy (from the Multi-center Automatic Defibrillator Implantation Trial-II) *Am J Cardiol* 2005; 96: 691-695.
26. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al: Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology *Eur Heart J* 2004; 1454-1470.
27. Domanski MJ; Exner DV; Borkowf CB; Geller NL; Rosenberg Y; Pfeffer MA. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 598-604.
28. Lee V, Rhew D, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein G, Weingarten S. Meta-Analysis: Angiotensin-Receptor Blockers in Chronic Heart Failure and High-Risk Acute Myocardial Infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 693-704.
29. Pfeffer MA; McMurray JJ; Velazquez EJ, et al: Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-1906.
30. Pitt B; Zannad F; Remme WJ; et al: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
31. Pitt B; Remme W; Zannad F, et al: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.
32. Chiu JH; Abdelhadi RH; Chung MK, et al: Effect of statin therapy on risk of ventricular arrhythmia among patients with coronary artery disease and an implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol* 2005; 95: 490-491.
33. Vyas AK, Guo H, Moss AJ, et al: MADIT-II Research Group. Reduction in ventricular tachyarrhythmias with statins in the Multicenter Automatic Defibrillator Implan-

- tion Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 769-773.
34. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al: Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23-28.
35. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al: Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897-1903.