

## Ανασκόπηση των σημαντικότερων μελετών πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς πρόληψης αιφνίδιου καρδιακού θανάτου στη στεφανιαία νόσο και την καρδιακή ανεπάρκεια

Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (ΑΚΘ), οι οποίοι δεν είχαν καταγεγραμμένα επεισόδια εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας ή κοιλιακής μαρμαρυγής, αλλά εμφανίζουν δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας και ασυμπτωματικά επεισόδια μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας, πρέπει να υποβλήθουν σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (ΗΦΜ). Αν εισάγεται εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρυγή, η καλύτερη θεραπεία είναι η τοποθέτηση εμφυτεύσιμου καρδιοανατάκτη απινιδωτή (ΕΚΑ). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πρόσφατης και εμπειριστατωμένης μελέτης MUSTT, δεν είναι δόκιμη η σύσταση αντιαρρυθμικής φαρμακευτικής αγωγής (εκτός από β-αναστολείς σε ασθενείς μετά από έμφραγμα ή με καρδιακή ανεπάρκεια). Ίσως η χορήγηση αμιωδαρόνης να είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με χαμηλότερο κίνδυνο ΑΚΘ (κλάσμα εξώθησης >35%), αλλά αυτό πρέπει να αποδειχθεί από περισσότερες μελέτες. Σε ασθενείς που επιβίωσαν από ΑΚΘ, με διαπιστωμένη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρυγή, η εμφύτευση ΕΚΑ αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι αυτοί οι ασθενείς μπορούν να λάβουν αντιαρρυθμική φαρμακευτική αγωγή, είτε εμπειρική είτε καθοδηγούμενη από ΗΦΜ. Στην ανασκόπηση που ακολουθεί, παρουσιάζονται οι κυριότερες μελέτες για την πρωτοπαθή και δευτεροπαθή πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή και καρδιακή ανεπάρκεια.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τον επικρατέστερο ορισμό,<sup>1</sup> αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (ΑΚΘ) ονομάζεται ο φυσικός θάνατος, ο οποίος οφείλεται σε καρδιακά αίτια και επέρχεται μετά από αιφνίδια απώλεια συνείδησης, σε μία ώρα από την έναρξη των συμπτωμάτων. Συμβαίνει σε 300.000–400.000 ανθρώπους ετησίως στις ΗΠΑ<sup>2,3</sup> και αντιπροσωπεύει πάνω από το μισό της ετήσιας καρδιακής θνητότητας.<sup>4</sup>

Οι περισσότεροι ΑΚΘ συμβαίνουν εκτός νοσοκομείου,<sup>5,6</sup> πριν ή μετά από τη νοσηλεία των ασθενών. Παρόλες τις μεγάλες προσπάθειες που καταβάλλονται διεθνώς, η βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με επεισόδιο ΑΚΘ εξωνοσοκομειακώς είναι δύσκολη.<sup>7</sup> Γι' αυτό, οι περισσότερες μελέτες πλέον έχουν στραφεί κυρίως στην αναγνώριση των ασθενών που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο και στην πρωτοπαθή πρόληψη του

Σ. Σπανοδήμος,  
Η. Τσαγκλής

Καρδιολογική Κλινική, ΓΝ  
Κωνσταντοπούλειο Συγκρότημα «Αγία  
Όλγα», Αθήνα

Review of the most important trials for primary and secondary prevention of sudden cardiac death in coronary artery disease and heart failure

*Abstract at the end of the article*

### Λέξεις ευρετηρίου

Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος  
Δευτεροπαθής πρόληψη  
Καρδιακή ανεπάρκεια  
Πρωτοπαθής πρόληψη  
Στεφανιαία νόσος

*Υποβλήθηκε 25.11.2002*

*Εγκρίθηκε 24.10.2003*

ΑΚΘ.<sup>8–10</sup> Παράλληλα, βέβαια, διεξάγονται και μελέτες που αφορούν στη δευτεροπαθή πρόληψη, σε ασθενείς που επιβίωσαν από επεισόδιο ΑΚΘ.

Παρόλο ότι ο ΑΚΘ δεν οφείλεται μόνο σε αρρυθμικά αίτια,<sup>11</sup> σήμερα πιστεύεται ότι οι περισσότεροι ΑΚΘ οφείλονται σε εμμένουσες κοιλιακές ταχυκαρδίες. Σε μελέτες εξωνοσοκομειακού ΑΚΘ, οι ρυθμοί που αναγνωρίστηκαν ήταν η κοιλιακή μαρμαρυγή (63%), η κοιλιακή ταχυκαρδία (7%) και οι βραδυαρρυθμίες (30%).<sup>12,13</sup> Όπως πιστεύεται, όμως, ο ρυθμός που αναγνωρίζεται την ώρα του ΑΚΘ εξαρτάται από το χρόνο που παρήλθε από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η έναρξη πολλών ΑΚΘ αποδίδεται σε κοιλιακή ταχυκαρδία που εκφυλίζεται σε μαρμαρυγή ή βραδυαρρυθμίες. Το ένα τρίτο των ασθενών που πεθαίνουν έχουν βραδυκαρδία, ασυστολία ή ηλεκτρομηχανικό διαχωρισμό.

Οι παθήσεις που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΑΚΘ καλύπτουν σχεδόν όλη την Καρδιολογία. Η στε-

φανιαία νόσος (με ή χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια), οι μυοκαρδιοπάθειες, οι συγγενείς καρδιοπάθειες, οι βαλβιδοπάθειες, το σύνδρομο μακρού QT, το σύνδρομο Brugada κ.λπ., μπορούν να οδηγήσουν σε αιφνίδιο θάνατο. Περίπου το 80% των ΑΚΘ συμβαίνει σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, αλλά μόνο το 20% αμέσως μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου.<sup>13,14</sup>

Το χαμηλό κλάσμα εξώθησης, η ανεύρεση χαμηλής μεταβλητότητας καρδιακού ρυθμού (HRV), η καταγραφή σύμπλοκων αρρυθμικών φαινομένων στο Holter και η εισαγωγή εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη αποτελούν σήμερα τους ισχυρότερους δείκτες αυξημένου κινδύνου ΑΚΘ. Παράλληλα, μπορούν να συνεκτιμηθούν και τα αποτελέσματα άλλων μεθόδων, όπως της ηλεκτροκαρδιογραφίας μέσου όρου (SAECG), της διασποράς του QT διαστήματος (QT dispersion), της εναλλαγής του κύματος T (T wave alternans), της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων (baroreflex sensitivity), σε διάφορα μοντέλα πολυπαραγοντικών αναλύσεων για την εκτίμηση του κινδύνου ΑΚΘ. Τέλος, όπως είναι γνωστό από παλαιότερες μελέτες, υψηλότερο κίνδυνο ΑΚΘ διατρέχουν οι επιβίωσαντες επεισοδίου ΑΚΘ (30% θνητότητα στον πρώτο χρόνο και 45% στο δεύτερο χρόνο).

Σε όλους τους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ΑΚΘ πρέπει να ακολουθηθούν θεραπευτικές στρατηγικές πρόληψης της εμφάνισης (πρωτοπαθής πρόληψη) ή της επανεμφάνισης ΑΚΘ (δευτεροπαθής πρόληψη). Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν τη χορήγηση φαρμάκων, την εμφύτευση καρδιοανατάκτη απινιδωτή (AICD) ή συνδυασμό των δύο. Ο τελικός στόχος είναι η παράταση της επιβίωσης. Υπό αυτό το πρίσμα, στην ανασκόπηση που ακολουθεί παρατίθενται οι σημαντικότερες μελέτες πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς πρόληψης, με διάφορες κατηγορίες φαρμάκων ή με εμφύτευση απινιδωτών, οι οποίες συνοδεύονται από συμπεράσματα ή παρατηρήσεις, δημοσιευμένες σε έγκυρα περιοδικά. Η ανασκόπηση αυτή αφορά στη στεφανιαία νόσο και την καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς πρόκειται για τις παθήσεις που –από μόνες τους ή σε συνδυασμό– ευθύνονται για τη συντριπτική πλειοψηφία των ΑΚΘ και γιατί για άλλες σπανιότερες παθήσεις δεν έχουν γίνει ακόμη αρκετές μελέτες.

## 2. ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ

### 2.1. Ισχαιμική καρδιοπάθεια

#### 2.1.1. Φαρμακευτική αγωγή

α. *β-αναστολείς*. Αποτελούν την πρώτη κατηγορία φαρμάκων που έδειξε ότι μειώνει τον κίνδυνο ΑΚΘ μετά

από έμφραγμα μυοκαρδίου. Πολλοί β-αναστολείς, όπως η προπρανολόλη, η ατενολόλη, η μετοπρολόλη, η τιμολόλη, η καρβεντιλόλη και η ακεμπουτολόλη, έχουν επιδείξει σταθερή μείωση της μετεμφραγματικής θνητότητας.<sup>15-18</sup> Η ολική θνητότητα φαίνεται να μειώνεται κατά 25-40%, ενώ ο κίνδυνος ΑΚΘ κατά 32-50%. Αυτά τα στοιχεία είναι εντυπωσιακά, καθώς η μείωση της θνητότητας αφορά κυρίως σε υψηλού κινδύνου ασθενείς, ενώ η θνητότητα των χαμηλού κινδύνου ασθενών ήταν παρόμοια εκείνης των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Το όφελος της θεραπείας παρέμενε 6 χρόνια μετά την έναρξη της αγωγής.<sup>19</sup> Ο μηχανισμός με τον οποίο οι β-αναστολείς μειώνουν τη συνολική και την αρρυθμική θνητότητα δεν είναι πλήρως αντιληπτός. Είναι άγνωστο αν αυτό οφείλεται στη μείωση της ισχαιμίας, σε ειδική αντιαρρυθμική δράση ή και στα δύο μαζί. Είναι γνωστό, πάντως, ότι η ισχαιμία πυροδοτεί αρρυθμίες. Οι β-αναστολείς πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους στεφανιαίους ασθενείς που δεν έχουν αντένδειξη. Επίσης, ενδοφλέβια χορήγηση, μέσα σε 2 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων εμφράγματος, σχετίζεται με μικρότερη θνητότητα ή επανέμφραγμα σε σχέση με την έναρξη χορήγησης πριν από την έξοδο από το νοσοκομείο.<sup>20</sup>

β. *Αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας Ι*. Στο παρελθόν, η χορήγηση των φαρμάκων αυτών μετεμφραγματικά στηριζόταν στη θεωρία ότι, με την καταστολή των κοιλιακής προέλευσης αρρυθμιών, μειώνεται και ο κίνδυνος κοιλιακής ταχυκαρδίας ή κοιλιακής μαρμαρυγής και ΑΚΘ.

Μια από τις πρώτες μελέτες που αξιολόγησαν φάρμακο αυτής της κατηγορίας ήταν η IMPACT (International Mexiletine and Placebo Antiarrhythmic Coronary Trial).<sup>21</sup> Η μελέτη αυτή, που τυχαιοποίησε 630 μετεμφραγματικούς ασθενείς, κρίθηκε ως ανεπαρκούς στατιστικής ισχύος για τη διαπίστωση διαφοράς θνητότητας μεταξύ μεξιλετίνης και placebo. Επιπλέον, δεν ασχολήθηκε με το κλάσμα εξώθησης και μόνο 3% των ασθενών είχαν καρδιακή ανεπάρκεια. Περίπου 30% των ασθενών εμφάνιζαν συχνές ή σύμπλοκες μορφές έκτοπης κοιλιακής δραστηριότητας και 15% είχαν ιστορικό κοιλιακής ταχυκαρδίας ή μαρμαρυγής. Μετά από 9μηνη περίοδο παρακολούθησης, δεν βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ αυτών που έλαβαν μεξιλετίνη και αυτών που έλαβαν placebo, όσον αφορά τόσο στην ολική θνητότητα όσο και στον ΑΚΘ.

Η μελέτη CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)<sup>22</sup> σχεδιάστηκε με σκοπό να ελεγχθεί η υπόθεση ότι σε μετεμφραγματικούς ασθενείς η μείωση των έκτακτων κοιλιακών συστολών (ΕΚΣ) θα μειώσει και τον κίνδυνο ΑΚΘ. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν είχαν

υποστεί οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (ΟΕΜ) μέχρι 2 χρόνια πριν και εμφάνιζαν περισσότερες από 2 ΕΚΣ/ώρα ή μία ριπή μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας (ασυμπτωματική, με λιγότερες από 15 ΕΚΣ στη σειρά). Το κλάσμα εξώθησης ήταν μικρότερο από 40%, αν είχαν παρέλθει 90 ημέρες από το ΟΕΜ, ή μικρότερο από 55%, αν το ΟΕΜ είχε επισυμβεί τις προηγούμενες 90 ημέρες. Μόνο οι ασθενείς που στην αρχική φάση παρακολούθησης παρουσίασαν μείωση κατά 80–90% των αρρυθμικών ευρημάτων με τη χορήγηση της αγωγής τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν ενκαϊνίδη, φλεκαϊνίδη ή placebo. Τελικά, 1498 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν. Μετά από μια περίοδο παρακολούθησης κατά μέσο όρο 10 μηνών η μελέτη διακόπηκε πρόωρα, λόγω τριπλάσιας αύξησης των επεισοδίων ΑΚΘ στους ασθενείς που ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή. Η συνολική θνητότητα ήταν 7,7% στους ασθενείς που έπαιρναν φάρμακα, έναντι 3% αυτών που ελάμβαναν placebo ( $P=0,0001$ ). Ο αρρυθμικός θάνατος ήταν 4,5% για τους πρώτους και 1,2% για τους δεύτερους ( $P=0,0004$ ).

Η αυξημένη θνητότητα των ασθενών που έλαβαν φάρμακα κατηγορίας 1C αποδίδεται σε προαρρυθμία. Μετα-αναλύσεις της CAST έδειξαν ότι οι ασθενείς με χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης εμφάνιζαν μεγαλύτερο κίνδυνο ΑΚΘ. Επίσης, οι ασθενείς που ελάμβαναν παράλληλα β-αναστολέα είχαν μικρότερη θνητότητα, ίση περίπου με αυτή του placebo.

Μια ομάδα ασθενών της CAST έλαβε μορισιζίνη. Αυτό το σκέλος της μελέτης δεν διακόπηκε αρχικά (γιατί δεν εμφάνιζε τόσο αυξημένη θνητότητα όσο η ενκαϊνίδη και η φλενκαϊνίδη) και με μικρές τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου αποτέλεσε την CAST II.<sup>23</sup> Αλλά και αυτή διακόπηκε πρόωρα, γιατί τελικά η θνητότητα με τη μορισιζίνη ήταν μεγαλύτερη από εκείνη του placebo και στην περίοδο της τιτλοποίησης (2,6% έναντι 0,5%,  $P=0,02$ ) και μετά από 18μηνη παρακολούθηση (8,4 έναντι 7,3%,  $P=0,4$ ).

Τα αποτελέσματα των μελετών CAST και CAST II δείχνουν ότι η χορήγηση αντιαρρυθμικών κατηγορίας I, και κυρίως IC, είναι επικίνδυνη μετά από ΟΕΜ. Επιπλέον, κατερρίφθη η θεωρία ότι η καταστολή των ασυμπτωματικών κοιλιακών αρρυθμιών ελαττώνει τον κίνδυνο ΑΚΘ. Αυτό οδήγησε σε μια μετα-ανάλυση 138 τυχαιοποιημένων μελετών χορήγησης αντιαρρυθμικών κατηγορίας I σε 98.000 μετεμφραγματικούς ασθενείς,<sup>24</sup> όπου διαπιστώθηκε 21% αύξηση της συχνότητας ΑΚΘ σε σχέση με το placebo ( $P=0,04$ ).

Μετά από αυτά, η προσοχή στράφηκε στα αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας III. Παράλληλα, επανεκτιμήθηκε η αξία της μείωσης των αρρυθμικών ευρημάτων

ως δείκτη αποτελεσματικότητας της αγωγής. Το συμπέρασμα είναι ότι η μείωση της ολικής θνητότητας αποτελεί τον κύριο δείκτη αποτελεσματικότητας μιας αγωγής.

#### γ. Αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας III

**Σοταλόλη.** Εμπορικά είναι διαθέσιμο το ρακεμικό μίγμα (d,l-σοταλόλη). Και οι δύο μορφές δεσμεύουν το όψιμο ανορθωτικό ρεύμα  $K(I_K)$ . Η d-σοταλόλη εμφανίζει πολύ μικρότερη ως καθόλου β-ανασταλτική δράση, σε σχέση με την l-σοταλόλη, που έχει ιδιότητες μη εκλεκτικού β-αναστολέα.

Μια πρώτη μελέτη,<sup>25</sup> με 1456 ασθενείς που είχαν υποστεί έμφραγμα, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της θνητότητας με χορήγηση σοταλόλης σε σχέση με το placebo. Υπήρξε μια μικρή τάση αύξησης της θνητότητας, που αποδόθηκε σε προαρρυθμία. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση επανεμφράγματος κατά 41%, που αποδόθηκε στις ιδιότητες β-αναστολέα της σοταλόλης.

Η μελέτη SWORD (Survival With Oral d-Sotalol) ερεύνησε τις πιθανές αντιαρρυθμικές ιδιότητες της μορφής που έχει δράση μόνο κατηγορίας III.<sup>26</sup> Στη μελέτη έλαβαν μέρος ασθενείς με πρόσφατο ΟΕΜ (1–6 εβδομάδες μετά το ΟΕΜ) και κλάσμα εξώθησης <40%, καθώς και ασθενείς με παλαιό ΟΕΜ (>42 ημέρες) και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας κατηγορίας II ή III κατά ΝΥΗΑ. Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν η ολική θνητότητα και ο σχεδιασμός προέβλεπε 6400 ασθενείς. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα λόγω αυξημένης θνητότητας, που αποδόθηκε στην d-σοταλόλη. Στο σημείο της διακοπής είχαν περιληφθεί 915 ασθενείς με πρόσφατο ΟΕΜ και 2206 ασθενείς με παλαιό ΟΕΜ.

Στους ασθενείς που έλαβαν d-σοταλόλη, η ολική θνητότητα ήταν 5% (78 από 1549) και η αρρυθμική θνητότητα 3,6% (36 από 1549). Στους ασθενείς που έλαβαν placebo, η ολική θνητότητα ήταν 3,1% (48 από 1572) και η αρρυθμική θνητότητα 2% (32 από 1572). Η διαφορά μεταξύ d-σοταλόλης και placebo, όσον αφορά στην ολική θνητότητα ( $P=0,006$ ) και την αρρυθμική θνητότητα ( $P=0,008$ ), επέβαλε τη διακοπή της μελέτης. Ορισμένες παρατηρήσεις πάνω στη μελέτη έδειξαν ότι η θνητότητα με τη χορήγηση d-σοταλόλης αφορούσε περισσότερο σε ασθενείς με παλαιό ΟΕΜ και κλάσμα εξώθησης που κυμαινόταν από 30–40% και δεν είχε σχέση με τη δόση, το QTc στην αρχή της μελέτης ή το QTc 2 εβδομάδες μετά από την έναρξη της αγωγής, την καρδιακή συχνότητα ηρεμίας, την κρεατινίνη ή το κάλιο του ορού. Η προαρρυθμία θεωρήθηκε βασική υπεύθυνη για την αύξηση της θνητότητας.

Το πλέον σημαντικό σημείο από τη μελέτη αυτή είναι το ότι μεγαλύτερη θνητότητα σε σχέση με το placebo

εμφάνισαν οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Αυτό πιθανότατα υποδηλώνει ότι ενώ οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου, που δεν εμφανίζουν κακοήθεις αρρυθμίες, συχνά κινδυνεύουν από προαρρυθμία με τη χορήγηση d-σοταλόλης, οι ασθενείς υψηλού κινδύνου κινδυνεύουν περισσότερο από τις αρρυθμίες παρά από την προαρρυθμία και η d-σοταλόλη μπορεί να έχει σ' αυτούς κάποια ευνοϊκή δράση.

**Ντοφετιλίδη.** Η μελέτη DIAMOND (Danish Investigations on Arrhythmia and Mortality on Dofetilide)<sup>27</sup> συμπεριέλαβε ασθενείς με πρόσφατο OEM (τη 2η ημέρα κατά μέσο όρο) και κλάσμα εξώθησης <35%, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ντοφετιλίδη ή placebo. Τα δύο σκέλη της μελέτης δεν φάνηκε να έχουν διαφορά στη θνητότητα και τα αρρυθμικά συμβάντα. Ωστόσο, η ντοφετιλίδη βρέθηκε ότι ήταν αποτελεσματική στην πρόληψη εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής και στην ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής στους εμφραγματίες ασθενείς, γεγονός που οδήγησε στη λήψη ένδειξης χρήσης στην αρρυθμία αυτή.

**Αμιωδαρόνη.** Πολλές ελπίδες στηρίχθηκαν και στηρίζονται ακόμη σε αυτό το φάρμακο, που έχει χαμηλό κίνδυνο προαρρυθμίας και γίνεται καλά ανεκτό ακόμη και από ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης. Σημαντικό πρόβλημα, όμως, αποτελούν οι εξωκαρδιακές ανεπιθύμητες δράσεις του φαρμάκου.

Αρχικά, έγιναν τρεις μικρές μελέτες, που αφορούσαν σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η πρώτη ήταν η BASIS (Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival).<sup>28</sup> Σε φάρμακα κατηγορίας I (κυρίως κινιδίνη ή μεξιλετίνη) τυχαιοποιήθηκαν 312 ασθενείς με συχνές κοιλιακές αρρυθμίες, ασυμπτωματικοί, με καθοδήγηση της αποτελεσματικότητας με Holter, σε εμπειρική αγωγή με αμιωδαρόνη και σε placebo. Η αμιωδαρόνη εμφάνισε σημαντική μείωση της ολικής θνητότητας ( $P=0,048$ ) και της συχνότητας κοιλιακής μαρμαρυγής ή ΑΚΘ ( $P=0,024$ ).

Η μελέτη PAT (Polish Amiodarone Trial)<sup>29</sup> συνέκρινε την αμιωδαρόνη με το placebo σε 613 ασθενείς με αντένδειξη στη λήψη β-αναστολέα. Η ολική θνητότητα μειώθηκε με την αμιωδαρόνη στο 6,9%, από το 10,7% που ήταν με το placebo ( $P=0,095$ ), και ο καρδιακός θάνατος σε 6,2% από 10,7%, αντίστοιχα ( $P=0,048$ ). Παρατηρήθηκε, δηλαδή, ευνοϊκότερη επίδραση όσον αφορά στον καρδιακό θάνατο σε σχέση με την ολική θνητότητα.

Στην τρίτη μελέτη, την SSSD (Spanish Study on Sudden Death),<sup>30</sup> 368 μετεμφραγματικοί ασθενείς τυ-

χαιοποιήθηκαν σε αμιωδαρόνη, μετοπρολόλη και ομάδα ελέγχου. Η αμιωδαρόνη βελτίωσε την επιβίωση κατά 15,4% σε σχέση με τη μετοπρολόλη ( $P=0,006$ ), αλλά, παραδόξως, όχι σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Ακολούθησαν οι δύο μεγάλες μελέτες, η EMIAT και η CAMIAT.

Η EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial)<sup>31</sup> τυχαιοποίησε 1486 ασθενείς, 1-3 εβδομάδες μετά από OEM και με κλάσμα εξώθησης  $\leq 40\%$ , σε αμιωδαρόνη και placebo. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, χωρίστηκαν επιπροσθέτως σε δύο ομάδες, η μία με κλάσμα εξώθησης <30% και η άλλη μεταξύ 30-40%. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 21 μήνες. Οι μισοί περίπου ασθενείς και στις δύο ομάδες έπαιρναν β-αναστολέα. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι η ολική αλλά και η καρδιακή θνητότητα ήταν οι ίδιες και στις δύο ομάδες. Η ομάδα που έλαβε αμιωδαρόνη εμφάνισε λιγότερους αρρυθμικούς θανάτους σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $P=0,05$ ). Οι θάνατοι από νέο έμφραγμα αλλά και από εξωκαρδιακά αίτια ήταν περισσότεροι στην ομάδα της αμιωδαρόνης. Η συνδυασμένη χρήση αμιωδαρόνης και β-αναστολέα φάνηκε να σχετίζεται με μικρότερη θνητότητα συγκριτικά με την αμιωδαρόνη μόνη της.

Η μελέτη CAMIAT (Canadian Myocardial Infarction Amiodarone Trial)<sup>32</sup> τυχαιοποίησε σε αμιωδαρόνη ή placebo 1202 ασθενείς 6-45 ημέρες μετά το OEM. Οι ασθενείς αυτοί είχαν συχνές έκτακτες κοιλιακές συστολές (>10 ΕΚΣ/ώρα) ή επεισόδια μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας. Το 60% των ασθενών και στις δύο ομάδες έπαιρνε β-αναστολέα. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 21 μήνες. Όπως και στην προηγούμενη μελέτη, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση της ολικής θνητότητας ( $P=0,129$ ) ή της θνητότητας της οφειλόμενης σε καρδιακά αίτια ( $P=0,108$ ). Παρατηρήθηκε, ωστόσο, στατιστικά σημαντική μείωση του αρρυθμικού θανάτου ( $P=0,029$ ), καθώς και των επεισοδίων κοιλιακής ταχυκαρδίας ( $P=0,004$ ). Μολονότι τα περιστατικά προαρρυθμίας ήταν λιγότερα στους ασθενείς υπό αμιωδαρόνη, πολλοί ασθενείς αναγκάστηκαν να διακόψουν την αγωγή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (26% των ασθενών υπό αμιωδαρόνη, σε σχέση με 13,7% αυτών που έπαιρναν placebo,  $P<0,0005$ ). Όπως και στην EMIAT, οι ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα και β-αναστολέα είχαν καλύτερη επιβίωση από αυτούς που έπαιρναν μόνο αμιωδαρόνη ( $P=0,006$ ).

Τα αποτελέσματα των δύο παραπάνω μελετών συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι η αμιωδαρόνη μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς μετά από OEM, με μικρό κίνδυνο προαρρυθμίας και χωρίς να επιβαρύνει την καρδιακή

ανεπάρκεια. Το γεγονός όμως ότι δεν μειώνει την ολική ή την καρδιακή θνητότητα, καθώς και οι συχνές εξω-καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειές της, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι θα πρέπει να χορηγείται μόνο στην επιλεγμένη εκείνη ομάδα των ασθενών με υψηλό κίνδυνο αρρυθμικού θανάτου, παράμετρος που ήταν και η μόνη που έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση. Επίσης, φαίνεται ότι είναι χρήσιμη η συγχορήγηση β-αναστολέα. Συμπερασματικά, η χορήγηση αμιωδαρόνης δεν ενδείκνυται σε όλους τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο για την πρωτοπαθή πρόληψη ΑΚΘ.

### 2.1.2. Εμφυτεύσιμοι καρδιοανατάκτες-απινιδωτές

Το σημαντικότερο δίλημμα που προέκυψε μετά από την έναρξη χρήσης των εμφυτεύσιμων καρδιοανατακτών-απινιδωτών (ΕΚΑ) ήταν η θέση τους στην πρωτοπαθή πρόληψη του ΑΚΘ. Τέσσερις είναι οι κυριότερες μελέτες που ασχολήθηκαν μέχρι σήμερα με το σοβαρό αυτό πρόβλημα: Η MADIT, η MUSTT, η CABG PATCH και, τελευταία, η MADIT II.

Η MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial)<sup>33</sup> συμπεριέλαβε 196 ασθενείς, τουλάχιστον 3 εβδομάδες μετά το OEM, οι οποίοι είχαν κλάσμα εξώθησης  $\leq 35\%$  και ένα ή περισσότερα επεισόδια μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας με καρδιακή συχνότητα  $>120$  παλμούς/μιν. Οι ασθενείς αυτοί είχαν επίσης εισαγόμενη στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρυγή και δεν απαντούσαν στη χορήγηση προκαϊναμίδης. Στους 95 από αυτούς τοποθετήθηκε ΕΚΑ, ενώ στους υπόλοιπους 101 χορηγήθηκε συμβατική αντιαρρυθμική αγωγή. Η αντιαρρυθμική αγωγή μπορούσε να είναι οποιοδήποτε εγκεκριμένο αντιαρρυθμικό φάρμακο, κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού, ενώ ήταν δυνατό να υπάρχουν και μεταβολές κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Ενδεικτικά, στην έναρξη της μελέτης, τα φάρμακα που χορηγήθηκαν ήταν αμιωδαρόνη 74%, σοταλόλη 7%, φάρμακα κατηγορίας I 12%, β-αναστολείς 26% και καμία αγωγή 8%. Στο τέλος της παρακολούθησης, τα φάρμακα που χορηγούνταν ήταν αμιωδαρόνη 45%, σοταλόλη 9%, κατηγορίας I 11%, β-αναστολείς 5% και καμία αντιαρρυθμική αγωγή 23%.

Φαρμακευτική αγωγή με αμιωδαρόνη ή σοταλόλη ή β-αναστολείς χορηγήθηκε και στο 44% των ασθενών στους οποίους εμφυτεύτηκε ΕΚΑ.

Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα (μέση παρακολούθηση 27 μήνες), γιατί η ομάδα που έφερε ΕΚΑ παρουσίασε σημαντικά χαμηλότερη θνητότητα. Συγκεκριμένα, κατα-

γράφηκαν 15 θάνατοι (16%) στην ομάδα των ΕΚΑ και 39 θάνατοι (39%) στην ομάδα της αντιαρρυθμικής αγωγής ( $P=0,009$ ). Οι καρδιακοί θάνατοι και οι αρρυθμικοί θάνατοι ήταν, αντίστοιχα, 12% και 3% στην ομάδα των ΕΚΑ και 27% και 13% στην ομάδα της αντιαρρυθμικής αγωγής.

Αυτή ήταν η πρώτη μελέτη που έδειξε την ωφέλεια των ΕΚΑ στην πρωτοπαθή πρόληψη ΑΚΘ. Τα αποτελέσματά της παραμένουν σεβαστά. Ωστόσο, η μελέτη είχε πολλές ατέλειες, για τις οποίες και επικρίθηκε. Έτσι, ενώ αποκλείστηκαν οι ασθενείς στους οποίους η χορήγηση προκαϊναμίδης κατά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη είχε αποτέλεσμα και οι οποίοι θα μπορούσαν να αποτελούν μια ομάδα όπου η χορήγηση των αντιαρρυθμικών θα ήταν αποτελεσματική, η χορήγηση των αντιαρρυθμικών γενικότερα δεν έγινε υπό καθοδήγηση από ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο. Επίσης, στο τέλος της μελέτης, ποσοστό 23% των ασθενών της ομάδας συμβατικής αγωγής δεν έπαιρνε αντιαρρυθμικά φάρμακα, ενώ, αντίθετα, τέτοια φάρμακα έπαιρναν οι μισοί περίπου ασθενείς της ομάδας ΕΚΑ. Επιπλέον, στο τέλος της μελέτης, β-αναστολείς έπαιρνε το 27% των ασθενών της ομάδας ΕΚΑ και μόνο το 5% της άλλης ομάδας. Τέλος, η έλλειψη ομάδας ελέγχου δεν παρέχει τη δυνατότητα αποκλεισμού της προαρρυθμίας ως αιτίας αυξημένης θνητότητας στην ομάδα της φαρμακευτικής αγωγής. Θα πρέπει πάντως να αναγνωριστεί ότι, στην ομάδα ΕΚΑ, ποσοστό μεγαλύτερο από 60% είχαν μια σωστή απινιδώση (και, άρα, σωτηρία) στην περίοδο παρακολούθησης.

Η μελέτη MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial)<sup>34</sup> επιδίωξε με το σχεδιασμό της να καλύψει πολλές από τις ατέλειες της MADIT. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο από 704 ασθενείς, οι οποίοι είχαν στεφανιαία νόσο (το 94% από αυτούς είχαν προηγούμενο έμφραγμα), ένα τουλάχιστον επεισόδιο μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας, κλάσμα εξώθησης  $\leq 40\%$  και κατά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη εμφάνιζαν εισαγόμενη κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρυγή. Αυτοί οι 704 ασθενείς αποτελούσαν τμήμα των συνολικά 2282 ασθενών, στους οποίους διεξήχθη ηλεκτροφυσιολογική μελέτη. Οι υπόλοιποι 1435 δεν είχαν εισαγόμενη κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρυγή, δεν τους χορηγήθηκε αγωγή και παρακολούθηθηκαν μέχρι το τέλος της μελέτης.

Οι ασθενείς με εισαγόμενη κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρυγή χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα (351 άτομα) χορηγήθηκε αντιαρρυθμική αγωγή καθοδηγούμενη από ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (αντιαρρυθμικά ομάδας I 28%, αμιωδαρόνη 10%, σοταλόλη 9%) ή εμφυτεύθηκε ΕΚΑ 46% (161 ασθενείς). Στην άλλη ομά-

δα (353 άτομα) δεν χορηγήθηκε αντιαρρυθμική αγωγή. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 39 μήνες.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της MUSTT, η ομάδα που έλαβε αγωγή (φαρμακευτική ή εμφύτευση ΕΚΑ) είχε σημαντικά μικρότερη ολική θνητότητα ( $P=0,06$ ), αλλά και θνητότητα οφειλόμενη σε αρρυθμικά αίτια ( $P=0,04$ ), σε σχέση με την ομάδα χωρίς αγωγή, στα 2 και 5 χρόνια παρακολούθησης. Όμως, το όφελος αυτό αποδίδεται αποκλειστικά στη μείωση της ολικής θνητότητας ( $P<0,001$ ) και της αρρυθμικής θνητότητας ( $P<0,001$ ) στην ομάδα που έφερε ΕΚΑ, σε σχέση με την ομάδα που έλαβε ή δεν έλαβε φαρμακευτική αγωγή. Μάλιστα, στην ομάδα της φαρμακευτικής αγωγής σημειώθηκαν ελαφρά περισσότεροι θάνατοι σε σχέση με την ομάδα που δεν έλαβε καθόλου αγωγή.

Επιπλέον, η συχνότητα αρρυθμικού θανάτου στα 2 και στα 5 χρόνια παρακολούθησης για τους 1435 ασθενείς που δεν είχαν εισαγόμενη κοιλιακή ταχυκαρδία ήταν 12% και 24%, αντίστοιχα, συχνότητα πολύ μικρότερη από αυτή των ασθενών με εισαγόμενη κοιλιακή ταχυκαρδία και χωρίς αγωγή (18% και 32%, αντίστοιχα,  $P=0,001$ ). Το γεγονός αυτό αποδεικνύει ότι οι ασθενείς που δεν εμφανίζουν εισαγόμενη κοιλιακή ταχυκαρδία στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη διατρέχουν σαφώς μικρότερο κίνδυνο ΑΚΘ.

Τα αποτελέσματα της μελέτης MUSTT, όσον αφορά στην εμφύτευση ΕΚΑ, είναι σαφή. Οι ΕΚΑ μειώνουν τη θνητότητα στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, ασυμπτωματική μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία και εισαγόμενη στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρυγή. Αντιθέτως, αμφισβητείται το σκέλος της μελέτης με τη χορήγηση αντιαρρυθμικής φαρμακευτικής αγωγής, η οποία, όπως φάνηκε, αυξάνει τη θνητότητα (έστω και οριακά). Αυτό συμβαίνει επειδή η μελέτη άρχισε το 1990 και αρκετοί ασθενείς είχαν λάβει φάρμακα κατηγορίας I, ενώ λιγότεροι φάρμακα κατηγορίας III. Μάλιστα, αμιωδαρόνη έλαβε μόνο το 10% των ασθενών. Έτσι, δεν γνωστό πόσο θα ωφελούσε τη συγκεκριμένη ομάδα η μεγαλύτερη χρήση αμιωδαρόνης. Επίσης, ενώ το 51% της ομάδας που δεν έλαβε αντιαρρυθμική αγωγή πήρε β-αναστολείς, στην ομάδα που έλαβε αντιαρρυθμική αγωγή, β-αναστολείς χορηγήθηκαν μόνο στο 29% των ασθενών.

Τέλος, τα αποτελέσματα της MUSTT, αλλά και της MADIT, αναδεικνύουν την πρόκληση εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη ως ένα σημαντικό κριτήριο για την εκτίμηση του κινδύνου ΑΚΘ. Οι ασθενείς στους οποίους εισάγεται κοιλια-

κή ταχυκαρδία χρειάζονται αγωγή, ενώ οι ασθενείς στους οποίους δεν εισάγεται πιθανότατα δεν χρειάζονται.

Στη μελέτη CABG-PATCH<sup>35</sup> περιελήφθησαν 900 ασθενείς με στεφανιαία νόσο, ισχαιμία μυοκαρδίου, παθολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα όψιμων δυναμικών και δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας με κλάσμα εξώθησης <36%. Από αυτούς, οι 454 υποβλήθηκαν μόνο σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και οι 446 σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και εμφύτευση ΕΚΑ. Η φαρμακευτική αγωγή ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ανήλθε σε  $32\pm 16$  μήνες. Η ολική θνητότητα ήταν 22,6% στην ομάδα των ΕΚΑ και 20,9% στην άλλη ομάδα ασθενών. Η καρδιακή θνητότητα ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες (15,9%). Ως συμπέρασμα της μελέτης, φαίνεται ότι η προληπτική εμφύτευση ΕΚΑ (έστω και με κριτήριο το παθολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα όψιμων δυναμικών και τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας) κατά τη διάρκεια της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης δεν βελτιώνει την επιβίωση.

Πολλές συζητήσεις έγιναν για τη διαφορά των αποτελεσμάτων της CABG-PATCH με τις MADIT και MUSTT.

Ως πρώτη αιτία φαίνεται το ότι στις MADIT και MUSTT περιελήφθησαν ασθενείς με εισαγόμενη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, ενώ στην CABG-PATCH το κυριότερο κριτήριο ήταν τα όψιμα δυναμικά. Πιθανότατα, οι ασθενείς των MADIT και MUSTT είχαν υψηλότερο κίνδυνο ΑΚΘ, όπως φάνηκε και από την ολική θνητότητα των ασθενών της ομάδας ελέγχου της MADIT (39%) σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς εμφύτευση ΕΚΑ στην CABG-PATCH (21%).

Επιπλέον, οι ασθενείς της CABG-PATCH υποβλήθηκαν σε αντιμετώπιση της ισχαιμίας με αορτοστεφανιαία παράκαμψη, ενώ σε πολύ λίγους ασθενείς των MADIT και MUSTT επιχειρήθηκε επεμβατική αντιμετώπιση της ισχαιμίας. Φαίνεται ότι η αορτοστεφανιαία παράκαμψη ελαττώνει τον κίνδυνο ΑΚΘ και αρρυθμιών.

Η μεγαλύτερη χρήση αντιαρρυθμικών φαρμάκων (και ιδίως ομάδας I) στις MADIT και MUSTT μπορεί να αύξησε τη θνητότητα στις ομάδες που πήραν φάρμακα και να έδειξε έτσι μεγαλύτερο όφελος στις ομάδες όπου εμφυτεύτηκε ΕΚΑ.

Τέλος, το εύρημα ότι η εμφύτευση ΕΚΑ μείωσε κατά 54% τους μη αρρυθμικούς θανάτους στη MADIT, ενώ τους αύξησε κατά 30% στην CABG-PATCH, μπορεί να οφείλεται στη μεγαλύτερη χρήση β-αναστολέων στη MADIT ή, αντιθέτως, στη μεγαλύτερη πολυπλοκότητα και μεγαλύτερη διάρκεια επέμβασης, καθώς και στο

μεγαλύτερο αριθμό λοιμώξεων στους ασθενείς της CABG-PATCH στους οποίους εμφυτεύτηκε ΕΚΑ.<sup>36</sup>

Η πλέον πρόσφατη μεγάλη μελέτη πρωτοπαθούς πρόληψης του ΑΚΘ είναι η MADIT II.<sup>37,38</sup> Σε αυτή τη μελέτη συμπεριελήφθησαν 1232 ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και κλάσμα εξώθησης <30% (μέσο κλάσμα εξώθησης 23%), δηλαδή ασθενείς με βαρύτερη νόσο και θεωρητικά χειρότερη πρόγνωση από τις άλλες μελέτες. Η εισαγωγή κοιλιακής ταχυκαρδίας στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη δεν ήταν κριτήριο εισαγωγής στη μελέτη. Οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα (742 ασθενείς) τοποθετήθηκε ΕΚΑ, ενώ στη δεύτερη ομάδα (492 ασθενείς) χορηγήθηκε μόνο συμβατική αγωγή. Και οι δύο ομάδες ήταν απόλυτα συγκρίσιμες όσον αφορά στη φαρμακευτική αγωγή, το υπόστρωμα της νόσου, τη διενέργεια αγγειοπλαστικής ή αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και την ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη. Δεν συμπεριελήφθησαν ασθενείς με OEM τον τελευταίο μήνα και ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη τους τελευταίους 3 μήνες (αναφορά στην CABG-PATCH). Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 20 μήνες. Σε αυτό το διάστημα, η θνητότητα (που αποτελούσε και τον κύριο στόχο της μελέτης) ανήλθε σε 14,2% στην ομάδα όπου εμφυτεύθηκε ΕΚΑ και σε 19,8% στην ομάδα της συμβατικής αγωγής, δηλαδή οι δύο ομάδες είχαν μια διαφορά 30% όσον αφορά στη θνητότητα ( $P=0,016$ ).

Η ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της καλά οργανωμένης αυτής μελέτης έχει δημιουργήσει πολλές συζητήσεις, κυρίως για τις οικονομικές επιπτώσεις μιας υιοθέτησης των ασθενών τύπου MADIT II στις κατευθυντήριες γραμμές εμφύτευσης ΕΚΑ. Αυτή τη στιγμή υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ υπάρχουν 4.000.000 ασθενείς που πληρούν αυτά τα κριτήρια και κάθε χρόνο προστίθενται άλλοι 400.000.

Επίσης, συζητήσεις έχουν προκαλέσει δύο ακόμα παρατηρήσεις από τα αποτελέσματα της μελέτης. Πρώτον, η παρατήρηση ότι καταγράφηκε βαθμός επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας στους ασθενείς που έφεραν ΕΚΑ και, δεύτερον, ότι η διαφορά στις καμπύλες επιβίωσης των δύο ομάδων ήταν εμφανής μόνο μετά τους 9 πρώτους μήνες παρακολούθησης.

### 3. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

#### 3.1. Φαρμακευτική αγωγή

Είναι γνωστό ότι το 50% των θανάτων των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια οφείλεται σε ΑΚΘ.<sup>39</sup> Οι ανα-

στολείς του μετατρεπτικού ενζύμου μειώνουν τη θνητότητα, δεν επιτυγχάνουν όμως σημαντική μείωση της συχνότητας του ΑΚΘ.<sup>40</sup> Τα ίδια αποτελέσματα φαίνεται να έχουν και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης.<sup>41,42</sup>

Οι τρεις β-αναστολείς που αποδεδειγμένα μειώνουν τη θνητότητα στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι η βισοπρολόλη, η μετοπρολόλη και η καρβεντιλόλη, όπως έδειξαν οι μελέτες CIBIS II, MERIT-HF και US Carvedilol και Copernicus, αντίστοιχα.<sup>43-45</sup>

Αν και δεν είναι απόλυτα τεκμηριωμένος ο μηχανισμός μείωσης της ολικής θνητότητας, το γεγονός ότι το ποσοστό μείωσης της ολικής θνητότητας είναι ίσο με το ποσοστό μείωσης του κινδύνου ΑΚΘ (35%) στις μελέτες MERIT-HF και CIBIS II, είναι πιθανότατα ενδεικτικό της αποτελεσματικότητας των β-αναστολέων στους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ΑΚΘ.

Η επίπτωση της χρήσης αντιαρρυθμικών της ομάδας I στην καρδιακή ανεπάρκεια φάνηκε σε μια μελέτη που είχε άλλο σκοπό. Στη μελέτη SPAF-I (Stroke Prevention Atrial Fibrillation),<sup>46</sup> οι ασθενείς που είχαν καρδιακή ανεπάρκεια και έπαιρναν κινιδίνη ή προκαϊναμίδη για πρόληψη επεισοδίων κοιλιακής μαρμαρυγής, εμφάνισαν αύξηση του κινδύνου ΑΚΘ κατά 5,8 φορές. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε αύξησή του στους ασθενείς χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια. Τα αντιαρρυθμικά της ομάδας I, με τη γνωστή αρνητική ινóτροπη δράση και τον υψηλό κίνδυνο προαρρυθμίας που τα χαρακτηρίζει, αντενδείκνυνται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Την αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης στην καρδιακή ανεπάρκεια έλεγξαν οι μελέτες GESICA (Grupo de Estudio Argentina) και CHF-STAT (Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure).

Στη μελέτη GESICA<sup>47</sup> περιελήφθησαν 516 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (κλάσμα εξώθησης <35%), χωρίς συμπτωματικές κοιλιακές αρρυθμίες. Η αιτία της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν στεφανιαία νόσος (39%) ή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (61%). Οι μισοί ασθενείς πήραν αμιωδαρόνη και οι υπόλοιποι μόνο την τυπική αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας.

Η ολική θνητότητα μειώθηκε στην ομάδα της αμιωδαρόνης (33,5% στα 2 χρόνια παρακολούθησης, έναντι 41,4% της άλλης ομάδας,  $P=0,024$ ). Οι θάνατοι από ανεπάρκεια αντλίας και ΑΚΘ μειώθηκαν στην ομάδα της αμιωδαρόνης, αλλά όχι σημαντικά ( $P=0,016$ ). Η μείωση της θνητότητας ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που εμφάνιζαν επεισόδια μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας ( $P=0,054$ ), σε σχέση με αυτούς χωρίς τέ-

τοια επεισόδια ( $P=0,16$ ). Η παρουσία επεισοδίων μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας αποτέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για ολική θνητότητα και ΑΚΘ ( $P<0,0002$ ). Τέλος, παρατηρήθηκε ότι το όφελος από την αμιωδαρόνη περιορίστηκε σχεδόν αποκλειστικά στους ασθενείς με ρυθμό ηρεμίας  $>90$  σφύξεις/min.

Η μελέτη CHF-STAT<sup>48</sup> περιελάμβανε 674 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (κλάσμα εξώθησης  $<40\%$ ) και έκτακτες κοιλιακές συστολές (10 ή περισσότερες ΕΚΣ/ώρα). Η αιτία της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν στεφανιαία νόσος (70%) και μη ισχαιμικής αιτιολογίας νόσος (30%). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αμιωδαρόνη και placebo και ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 2 χρόνια.

Ανάμεσα στις δύο ομάδες δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην ολική θνητότητα ( $P=0,6$ ) και την αρρυθμική θνητότητα ( $P=0,43$ ). Η ύπαρξη επεισοδίων μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας δεν συσχετίστηκε με μεγαλύτερη επίπτωση ΑΚΘ. Μόνο το κλάσμα εξώθησης κρίθηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ΑΚΘ.

Οι διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων της GESICA και της CHF-STAT δεν είναι εύκολο να ερμηνευθούν. Πιθανώς, το γεγονός ότι στην GESICA περιλαμβάνονταν περισσότεροι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μη ισχαιμικής αιτιολογίας μπορεί να αποτελεί μια εξήγηση, καθώς η αμιωδαρόνη φαίνεται να δρα καλύτερα στους μη ισχαιμικούς ασθενείς. Πάντως, από τις δύο μελέτες δεν προκύπτει ένδειξη χορήγησης αμιωδαρόνης σε όλους τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια για την πρόληψη ΑΚΘ.

### 3.2. Εμφυτεύσιμοι καρδιοανατάκτες-απινιδωτές

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες που να αφορούν στην εμφύτευση ΕΚΑ ως αγωγή για την πρωτοπαθή πρόληψη ΑΚΘ σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, ήδη βρίσκεται σε προχωρημένη φάση μια μεγάλη μελέτη. Στην SCD HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial),<sup>49</sup> ασθενείς με κλινική κατάταξη στην κατηγορία II ή III κατά NYHA και κλάσμα εξώθησης  $\leq 35\%$  τυχαιοποιήθηκαν σε συμβατική αγωγή και placebo, συμβατική αγωγή και αμιωδαρόνη και εμφύτευση ΕΚΑ. Συνολικά, αναμένεται να παρακολουθηθούν 2500 ασθενείς για 2,5 χρόνια.

## 4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ

Οι ασθενείς που επιβιώνουν καρδιακής ανακοπής εκτός νοσοκομείου ή εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρ-

δίας ή κοιλιακής μαρμαρυγής διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο υποτροπής.<sup>8-10</sup> Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι αυτοί οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προληπτική αγωγή, είτε φαρμακευτική είτε μέσω εμφύτευσης ΕΚΑ.

### 4.1. Αντιαρρυθμικά φάρμακα

Αρκετές μικρές μελέτες έχουν δείξει μείωση της θνητότητας των ασθενών υπό καθοδηγούμενη από ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο αντιαρρυθμική αγωγή, σε σχέση με την εμπειρική χορηγούμενη.<sup>50,51</sup> Επίσης, σε άλλες μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι η αδυναμία εισαγωγής εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη λόγω λήψης κάποιου φαρμάκου μπορεί να σημαίνει καλύτερη επιβίωση σε σχέση με τους ασθενείς, στους οποίους εξακολουθεί να εισάγεται εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία.<sup>52,53</sup> Παρόλα αυτά, δεν είναι βέβαιο αν η μεγαλύτερη επιβίωση οφείλεται στο φάρμακο αυτό ή στο ότι οι ασθενείς που με τη λήψη κάποιου φαρμάκου δεν εμφανίζουν εισαγόμενη κοιλιακή ταχυκαρδία ανήκουν σε μια ομάδα με μικρότερο αρρυθμικό υπόστρωμα και, συνεπώς, με καλύτερη πρόγνωση.

Στη μελέτη ESVEM (Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring),<sup>54</sup> 486 ασθενείς που είχαν υποστεί καρδιακή ανακοπή ή καταγραμμένη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία ή συγκοπή και εμφάνιζαν εισαγόμενη κοιλιακή ταχυκαρδία στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η μια ομάδα έλαβε αντιαρρυθμική αγωγή καθοδηγούμενη από ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο και η άλλη αντιαρρυθμική αγωγή καθοδηγούμενη από Holter. Τα φάρμακα που χορηγήθηκαν ήταν μεξιλετίνη, κινιδίνη, σοταλόλη, προποφαινόνη και προκαϊναμίδη. Δεν χρησιμοποιήθηκαν ΕΚΑ ή αμιωδαρόνη. Η συχνότητα υποτροπής εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας ήταν η ίδια και στις 2 ομάδες ασθενών. Το υψηλό ποσοστό υποτροπής (58%) δείχνει ότι καμιά από τις δύο μεθόδους δεν είναι ικανοποιητική. Η σοταλόλη φάνηκε να επιτυγχάνει στατιστικά σημαντική μείωση της υποτροπής της αρρυθμίας ή του ΑΚΘ σε σχέση με τα άλλα φάρμακα.

Η μελέτη αυτή κατακρίθηκε για πληθώρα ατελειών, όπως π.χ. στο πρωτόκολλο της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης, στο ότι το ποσοστό των ασθενών με καταστολή της κοιλιακής ταχυκαρδίας στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη ήταν πολύ χαμηλό κ.ά.

Η μελέτη CASCADE (Cardiac Arrest in Seattle Conventional Versus Amiodarone Drug Evaluation)<sup>55</sup> περιέλαβε 228 ασθενείς που είχαν επιβιώσει καρδιακής ανακοπής εκτός νοσοκομείου, μη οφειλόμενης σε OEM, και



οι οποίοι εμφάνιζαν >10 ΕΚΣ/ώρα στο Holter και εισαγόμενη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρυγή στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη. Ο μέσος όρος του κλάσματος εξώθησης ήταν 35±10%. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η πρώτη ομάδα έλαβε αμιωδαρόνη εμπειρικά και η δεύτερη αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας I καθοδηγούμενα από ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο ή από Holter ή και από τα δύο.

Η ομάδα της αμιωδαρόνης εμφάνισε πολύ μικρότερη επίπτωση καρδιακής θνητότητας, συγκοπτικών επεισοδίων ή επεισοδίων ΑΚΘ που διασώθηκαν, σε σχέση με την άλλη ομάδα (P=0,007). Επίσης, η μείωση των αρρυθμικών επεισοδίων ήταν πολύ μεγαλύτερη στην ομάδα της αμιωδαρόνης (P=0,001). Παρόλα αυτά, το 59% των ασθενών που έλαβαν αμιωδαρόνη παρουσίασαν κάποιο αρρυθμικό επεισόδιο στα 6 χρόνια παρακολούθησης. Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι, κατά τη διάρκεια της μελέτης, στους μισούς περίπου ασθενείς εμφυτεύτηκε ΕΚΑ. Η παρακολούθηση των ασθενών αυτών συνεχίστηκε ανάλογα με τα στοιχεία που έδινε ο ΕΚΑ ή την εκφόρτίσή του.

#### 4.2. Εμφυτεύσιμοι καρδιοανατάκτες-απινιδωτές

Μέχρι την έναρξη χρήσης των ΕΚΑ, η φαρμακευτική αγωγή αποτελούσε τη μόνη επιλογή στη δευτεροπαθή πρόληψη του ΑΚΘ. Οι πρώτες μικρές μελέτες με τους ΕΚΑ ανέφεραν εντυπωσιακά αποτελέσματα, όσον αφορά στη μείωση του ΑΚΘ.<sup>56-58</sup> Μια πρώτη μελέτη έδειξε επιβίωση από ΑΚΘ 99% στον πρώτο χρόνο και 95% στα 5 χρόνια.<sup>55</sup> Παρόλα αυτά, δεν είχαν γίνει μελέτες με στόχο την ολική θνητότητα. Έτσι, σχεδιάστηκαν οι παρακάτω 3 μελέτες, όπου συγκρίνεται η εμφύτευση ΕΚΑ με τη συμβατική αγωγή.

Η μελέτη AVID<sup>59</sup> (Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator) ήταν μια πολυκεντρική μελέτη, όπου συγκρίθηκε η εμφύτευση ΕΚΑ με την εμπειρική χορήγηση αμιωδαρόνης ή σοταλόλης υπό καθοδήγηση από ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο ή Holter. Οι ασθενείς που περιελήφθησαν είχαν επιβιώσει από κοιλιακή μαρμαρυγή ή είχαν παρουσιάσει εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία με απώλεια συνείδησης ή εμφάνιζαν επεισόδια εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας, κλάσμα εξώθησης <40% και συνοδό υπόταση κατά τη διάρκεια της αρρυθμίας, που προκαλούσε προσυγκοπτικό επεισόδιο ή στηθάγχη. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα, αφού είχαν τυχαιοποιηθεί 507 ασθενείς στην ομάδα ΕΚΑ και 509 στην ομάδα με τη φαρμακευτική αγωγή. Μόνο 12 ασθενείς πήραν τελικά σοταλόλη (2,6%), είτε γιατί υπήρχε φόβος λόγω του χαμηλού κλάσματος εξώθησης, είτε γιατί δεν φάνη-

κε αποτελεσματική στον έλεγχο με ηλεκτροφυσιολογική μελέτη ή Holter.

Μετά από μια μέση περίοδο παρακολούθησης 18±12 μηνών, η ολική θνητότητα ανήλθε σε 15,8±3,2% στην ομάδα ΕΚΑ και σε 24±3,7% στην ομάδα της φαρμακευτικής αγωγής. Η επιβίωση στα 1, 2 και 3 χρόνια ήταν για την ομάδα ΕΚΑ 89,3%, 81,6% και 75,4%, αντίστοιχα, και για την ομάδα της φαρμακευτικής αγωγής (ουσιαστικά, αμιωδαρόνης) 82,3%, 74,7% και 64,1% (P<0,02). Η βελτίωση στην επιβίωση στην ομάδα ΕΚΑ ήταν περισσότερο εμφανής τους πρώτους 9 μήνες μετά την εμφύτευση.

Από την ανάλυση υποομάδων της AVID προέκυψαν ορισμένα ενδιαφέροντα συμπεράσματα: (α) Αν και για την εισαγωγή στη μελέτη δεν ήταν απαραίτητη η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, 572 από τους 1016 ασθενείς είχαν υποβληθεί σε ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο. Στα 1 και 3 χρόνια παρακολούθησης δεν υπήρξε διαφορά στην επιβίωση ανάμεσα σε αυτούς που είχαν και σε αυτούς που δεν είχαν εισαγόμενη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία.<sup>60</sup> (β) Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες, ανάλογα με το κλάσμα εξώθησης (ομάδα Α >34%, ομάδα Β 20-34%, ομάδα Γ <20%). Στην ομάδα Α, η επιβίωση ήταν η ίδια στους ασθενείς όπου εμφυτεύτηκε ΕΚΑ και σ' αυτούς που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή. Στις ομάδες Β και Γ, η επιβίωση βελτιώθηκε σημαντικά με την εμφύτευση ΕΚΑ.<sup>61</sup> Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι οι ασθενείς με σχετικά ικανοποιητικό κλάσμα εξώθησης (>34%) μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση αμιωδαρόνης και πιθανώς σε παρόμοιο βαθμό με την εμφύτευση ΕΚΑ.

Στη μελέτη CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study)<sup>62</sup> περιελήφθησαν ασθενείς που είχαν διασωθεί από εξωνοσοκομειακό επεισόδιο κοιλιακής ταχυκαρδίας ή μαρμαρυγής ή είχαν καταγεγραμμένο επεισόδιο εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας (>150 παλμοί/min) που προκαλούσε προσυγκοπτικό επεισόδιο ή στηθάγχη, με κλάσμα εξώθησης <35%, ή είχαν επεισόδιο απώλειας συνείδησης και καταγεγραμμένα αυτόματα επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας διάρκειας >10 sec ή εισαγόμενη στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη κοιλιακή ταχυκαρδία. Σε γενικές γραμμές, οι ασθενείς της CIDS έμοιαζαν πολύ με αυτούς της AVID. Η μέση περίοδος παρακολούθησης ήταν 48 μήνες. Στη μελέτη συμμετείχαν 659 ασθενείς. Στους 328 εμφυτεύτηκε ΕΚΑ και οι υπόλοιποι 331 έλαβαν αμιωδαρόνη. Η ολική θνητότητα ήταν 30% στην ομάδα ΕΚΑ και 34% στην ομάδα της αμιωδαρόνης (αποτελέσματα στατιστικά μη σημαντικά). Στην ομάδα ΕΚΑ απεβίωσαν 83 ασθενείς και στην ομάδα της αμιω-

δαρόνης 98. Από τους 15 επιπλέον θανάτους στην ομάδα της αμιωδαρόνης, οι 13 ήταν αρρυθμικής αιτιολογίας. Όταν οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ομάδες κινδύνου ανάλογα με την ηλικία, το κλάσμα εξώθησης και την κατάσταση κατά NYHA, φάνηκε ότι οι ασθενείς της ομάδας με τον υψηλότερο κίνδυνο είχαν πραγματική ωφέλεια από τον ΕΚΑ, με σχετική μείωση κινδύνου ΑΚΘ κατά 50% σε σχέση με εκείνους που έλαβαν αμιωδαρόνη. Το αποτέλεσμα αυτό είναι παρόμοιο με τα αποτελέσματα της AVID και δείχνει ότι, πράγματι, αυτοί που ωφελούνται από την εμφύτευση ΕΚΑ είναι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΑΚΘ.

Στη μελέτη CASH (Cardiac Arrest Study Hamburg)<sup>63</sup> τυχαιοποιήθηκαν 349 ασθενείς που επιβίωσαν ΑΚΘ, με καταγραμμένη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή σε εμφύτευση ΕΚΑ ή φαρμακευτική αγωγή εμπειρικά χορηγούμενη (προπαφαιρόνη, αμιωδαρόνη, μετοπρολόλη). Η προπαφαιρόνη διακόπηκε στο τέλος του πρώτου χρόνου, γιατί η θνητότητα των ασθενών που ελάμβαναν το φάρμακο ήταν 29%, σε σχέση με 11% αυτών της ομάδας του ΕΚΑ. Αφού διακόπηκε η προπαφαιρόνη, η κατανομή των ομάδων έγινε ως εξής: 99 ασθενείς με εμφύτευση ΕΚΑ, 92 ασθενείς υπό αμιωδαρόνη και 97 υπό μετοπρολόλη. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 57 μήνες. Στο διάστημα αυτό, η ολική θνητότητα ανήλθε σε 36,4% στους ασθενείς με ΕΚΑ και σε 44,4% στους ασθενείς υπό φαρμακευτική αγωγή (P=0,08). Σε αντίθεση με την ολική θνητότητα, η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στην οφειλόμενη σε ΑΚΘ θνητότητα ήταν στατιστικά σημαντική (13% στους ασθενείς με ΕΚΑ και 33% στους ασθενείς υπό φαρμα-

κευτική αγωγή, P=0,005). Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ασθενών που έπαιρναν αμιωδαρόνη και αυτών που έπαιρναν μετοπρολόλη (P=0,467).

Τα αποτελέσματα των τριών αυτών μελετών δευτεροπαθούς πρόληψης του ΑΚΘ τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα των ΕΚΑ. Φαίνεται ότι οι ασθενείς με τον υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής ΑΚΘ ωφελούνται περισσότερο. Βέβαια, πρέπει να τονιστεί ότι ενώ η εμφύτευση ΕΚΑ συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντική μείωση του ΑΚΘ σε σχέση με τη φαρμακευτική αγωγή και στις τρεις μελέτες, σημαντική μείωση της ολικής θνητότητας παρατηρήθηκε μόνο στην AVID. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι οι CIDS και η CASH ήταν μικρότερες μελέτες, ενώ, ακόμα, δεν πρέπει να λησμονείται το γεγονός ότι ο ΕΚΑ απλώς αντιμετωπίζει τις αρρυθμίες και δεν μπορεί να αλλάξει το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα των αρρυθμιών ούτε βοηθάει στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Επίσης, οι παραπάνω μελέτες έδειξαν ότι τα αντιαρρυθμικά φάρμακα δεν μπορούν να χορηγούνται ως θεραπεία ρουτίνας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Ακόμη και η αμιωδαρόνη, είτε χορηγείται εμπειρικά είτε υπό καθοδήγηση από ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο, έχει θέση μόνο σε ασθενείς με μικρότερο κίνδυνο (π.χ. κλάσμα εξώθησης >35%) ή σε αυτούς όπου δεν ενδείκνυται η εμφύτευση ΕΚΑ.

Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι η χορήγηση σοταλόλης κυρίως αλλά και αμιωδαρόνης μπορεί να είναι χρήσιμη σε ασθενείς μετά την εμφύτευση ΕΚΑ, με στόχο τη μείωση του αριθμού των ενεργοποιήσεων του ΕΚΑ.

## ABSTRACT

### Review of the most important trials for primary and secondary prevention of sudden cardiac death in coronary artery disease and heart failure

S. SPANODIMOS, I. TSAGLIS

*Department of Cardiology, Konstantopoulou-“Agia Olga” General Hospital, Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2004, 21(3):219–231*

Patients at high risk for sudden cardiac death (SCD), who have no documented episodes of sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation, but who have left ventricular dysfunction and asymptomatic episodes of non-sustained ventricular tachycardia, should undergo electrophysiological (EP) testing. If sustained ventricular tachycardia or fibrillation is induced the most appropriate treatment is the implantation of an automatic implantable cardiac defibrillator (AICD). According to the results of the most recent and complete study, the MUSTT, therapy with antiarrhythmic drugs is not recommended (other than  $\beta$ -blockers for patients after myocardial dysfunction or with heart failure). It may be possible to recommend amiodarone for patients at lower risk for SCD (with less severe left ventricular dysfunction, ejection fraction >35%), but this recommendation awaits confirmation from further studies. In survivors of an episode of SCD who have documented

sustained ventricular tachycardia or fibrillation the implantation of an AICD is the treatment of choice. There are not enough data to suggest that antiarrhythmic drug therapy can be recommended to these patients, empiric or EP guided.

**Key words:** Coronary artery disease, Heart failure, Primary prevention, Secondary prevention, Sudden cardiac death

## Βιβλιογραφία

1. MYERBURG RJ, CASTELLANOS A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E (ed) *Heart disease: a text-book of cardiovascular medicine*. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997:742
2. MYERBURG RJ, KESSLER KM, CASTELLANOS A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk and intervention assessment. *Ann Intern Med* 1993, 119:1187–1197
3. GILLUM RF. Sudden coronary death in the United States, 1980–1985. *Circulation* 1989, 79:756–765
4. DALLAS TX. American Heart Association: heart and stroke statistical update. *Am Heart J* 2000, 140:1–35
5. LITWIN PE, EISENBERG MS, HALLSTROM AP, CUMMINS RO. The location of collapse and its effect on survival from cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1987, 16:787–791
6. EISENBERG MS, HORWOOD BT, CUMMINS RO, REYNOLDS-HAERTLE R, HEAME TR. Cardiac arrest and resuscitation: a tale of 29 cities. *Ann Emerg Med* 1990, 19:179–186
7. KUDENCHUK PJ, COBB LA, COPASS MK. Amiodarone for resuscitation of the out of hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999, 341:871–878
8. WELCH PJ, PAGE RL, HAMDAN MH. Management of ventricular arrhythmias: a trial based approach. *J Am Coll Cardiol* 1999, 34:621–630
9. GOLDBERGER JJ. Treatment and prevention of sudden cardiac death: effect of recent clinical trials. *Arch Intern Med* 1999, 159:1281–1287
10. NACCARELLI GV, WOLBRETTE DL, DELL OFRANO JT, PATEL HM, LUCK JC. A decade of clinical trial developments in post myocardial infarction, congestive heart failure, and sustained ventricular tachyarrhythmia patients: from CAST to AVID and beyond. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998, 9:864–891
11. PRATT CM, GREENWAY PS, SEBOENFELD MH, HIBBEN ML, REIFFEL JA. Exploration of the precision of classifying sudden cardiac death: implications for the interpretation of clinical trials. *Circulation* 1996, 93:519–524
12. LIBERTHSON RR, NAGEL EL, HIRSCHMAN JL. Prehospital ventricular fibrillation: prognosis and follow-up course. *N Engl J Med* 1974, 291:312–326
13. BAUM RS, ALVAREZ H, COBB LA. Survival after resuscitation from out-of hospital ventricular fibrillation. *Circulation* 1974, 50:1231–1236
14. COBB LA, BAUM RS, ALVAREZ IH. Resuscitation from out-of hospital ventricular fibrillation: 4 years' follow-up. *Circulation* 1975, 52(Suppl):II223–II225
15. THE NORWEGIAN MULTICENTER STUDY GROUP. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981, 304:801–807
16. BETA-BLOCKER HEART ATTACK TRIAL RESEARCH GROUP. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982, 247:1707–1714
17. HJALMARSON A, ELINFELDT D, HERLITZ J, HOLMBERG S, MALEK F, NYBERG G ET AL. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomized trial. *Lancet* 1981, ii:823–827
18. CUCHERAT M, BOISSEL JP, LEIZOROVICA A. Persistent reduction of mortality for five years after one year of acebutolol treatment initiated during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997, 79:587–589
19. YUSUF S, WITTLES J, FRIEDMAN LM. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. *JAMA* 1988, 260:2088–2093
20. RYAN TJ, ANTMAN EM, BROOKS NH, GALIFF RM, HILLIS LD, HIRETZKE LF ET AL. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). 1999 updated. *Circulation* 1999, 100:1016–1030
21. IMPACT RESEARCH GROUP. International Mexiletine and Placebo Antiarrhythmic Trial (IMPACT). II. Results from 24-hour electrocardiograms. *Eur Heart J* 1986, 7:749–759
22. CARDIAC ARRHYTHMIA SUPPRESSION TRIAL (CAST) INVESTIGATORS. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) investigators. *N Engl J Med* 1989, 321:406–412
23. CARDIAC ARRHYTHMIA SUPPRESSION TRIAL (CAST) II INVESTIGATORS. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992, 327:227–233
24. TEO KK, YUSUF S, FURBERG CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction: An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993, 270:1589–1595
25. JULIAN DG, PRESCOTT RJ, JACKSON FS, SZEKELY P. Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet* 1982, i:1142–1147
26. WALDO A, CAMM AJ, DeRUYTER H, TORP-PEDERSEN C, CARLSEN J, SANDOE E ET AL. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996, 348:7–12

27. KOBER L, BLOCH-THOMSEN PE, MOLLER M. Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left ventricular dysfunction: a randomized trial. *Lancet* 2000, 356:2052–2058
28. BURKART F, PFISTERER M, KIOWSKI W. Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS). *J Am Coll Cardiol* 1990, 16:1711–1718
29. CEREMUZYNSKI L, KLECZAR E, KRZEMINSK-PAKULA M. Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1992, 20:1056–1062
30. NAVARRO-LOPEZ F, COSIN J, MARRUGAT J, GUINDO J, BAYES DE LUNA A. Comparison of the effects of amiodarone versus metoprolol on the frequency of ventricular arrhythmias and on mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993, 72:1243–1248
31. JULIAN D, CAMM A, FRANGIN G, JANSE MJ, MUNOR A, SCHWARTZ PJ ET AL. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997, 349:667–674
32. CAIRNS J, CONNOLLY S, ROBERTS R, GENT M. Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarizations: CAMIAT. *Lancet* 1997, 349:675–682
33. MOSS A, HALL W, CANNOM DS, DAUBERT JP, HIGGINS SL, KLEIN H. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996, 335:1933–1940
34. 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. *N Engl J Med* 1999, 341:1882–1990
35. BIGGER JT, FOR THE CABG PATCH TRIAL INVESTIGATORS. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997, 337:1569–1575
36. BIGGER JT, WHANG W, ROTTMAN JN, KLEIFER RE, GOTTLIEB CD, NAMEROW PB ET AL. Mechanisms of death in the CABG PATCH trial: a randomized trial of implantable cardiac defibrillator prophylaxis inpatients at high risk of death after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999, 99:1416–1421
37. COATS AJ, MADITT II. The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II stopped early for mortality reduction, has ICD therapy earned its evidence based credentials? *Int J Cardiol* 2002, 82:1–5
38. MOSS AJ, ZAREBA W, HALL WJ, KLEIN H, WILBER DJ, CANNOW DS ET AL, FOR THE MULTICENTER AUTOMATIC DEFIBRILLATOR IMPLANTATION TRIAL II INVESTIGATORS. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002, 346:877–883
39. CLELAND JGF, DARGIE HJ, FORD I. Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value. *Br Heart J* 1987, 58:572–582
40. GARG R, YUSUF S, FOR THE COLLABORATIVE GROUP ON ACE INHIBITOR TRIALS. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995, 273:1450–1456
41. PITT B, SEGAL R, MARTINEZ FA, MEURERS G, COWLEY AJ, THOMAS I ET AL. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan In The Elderly study, ELITE). *Lancet* 1997, 349:747–752
42. PITT B, POOLE-WILSON PA, SEGAL R, MARTINEZ FA, DICKSTEIN K, CAMM AJ ET AL. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial – the losartan heart failure survival study ELITE II. *Lancet* 2000, 355:1582–1587
43. MERIT-HF STUDY GROUP. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999, 353:2001–2007
44. CIBIS II INVESTIGATORS AND COMMITTEES. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): A randomized trial. *Lancet* 1999, 353:9–13
45. PACKER M, BRISTOW M, COHN J. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996, 334:1349–1355
46. FLAKER G, BLACKSHEAR J, McBRIDE R, KRONMAL RA, HALPERIN JL, HART RG. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation: the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1992, 20:527–532
47. DOVAL H, NUL D, GRANCELLO H, PERRONE S, BORMAN GR, CURIEL R. Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994, 344:493–498
48. SINGH S, FLETCHER R, FISHER S, SINGH BN, LEWIS HD, DEEDWANIA PC ET AL. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995, 333:77–82
49. WILBER DJ, KALL JG, KAPP DE. What can we expect from prophylactic implantable defibrillators? *Am J Cardiol* 1997, 80:20F–27F
50. MITCHELL LB, SHELDON RS, GILLIS AM, CONNOLLY SJ, DUFF HJ, GARDNER HJ ET AL. Definition of predicted effective antiarrhythmic drug therapy for ventricular tachyarrhythmias by the electrophysiologic study approach: randomized comparison of patient response criteria. *J Am Coll Cardiol* 1997, 30:1346–1353
51. WILBER DJ, GARAN H, FINKELSTEIN D, KELLY E, NEWELL J, McGOVERN B. Out-of hospital cardiac arrest: use of electrophysiologic testing in the prediction of long-term outcome. *N Engl J Med* 1988, 318:19–24
52. BOCKER D, HAVERKAMP W, BLOCK M, BORGGREFE M, HAMMEL D, BREITHARDT G. Comparison of d, l-sotalol and implantable defibrillators for treatment of sustained ventricular tachycardia or fibrillation in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996, 94:151–157

53. HAVERKAMP W, MARTINEZ-RUBIO A, HIEF C, LAMMERS A, MUHLENKAMP S, WICHTER T ET AL. Efficacy and safety of d, l-sotalol in patients with ventricular tachycardia and in survivors of cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1997, 30:487–495
54. MASON JW. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias: electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring investigators. *N Engl J Med* 1993, 329:452–458
55. THE CASCADE INVESTIGATORS. The CASCADE study—randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest in Seattle. *Am J Cardiol* 1993, 72:280–287
56. POWELL AC, FUCHS T, FINKELSTEIN DM, GARAN H, CANNOM DS, MCGOVERN BA ET AL. Influence of implantable cardioverter-defibrillators on the long-term prognosis of survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 1993, 88:1083–1092
57. NEWMAN D, SAUVE MJ, HERRE J. Survival after implantation of the cardioverter defibrillator. *Am J Cardiol* 1994, 69:899–903
58. SWEENEY MO, RUSKIN JN. Mortality benefits and the implantable cardioverter defibrillator. *Circulation* 1994, 89:1851–1858
59. THE AVID INVESTIGATORS. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators on patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997, 337:1576–1583
60. THE AVID INVESTIGATORS. Causes of death in the anti-antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999, 34:1552–1559
61. DOMANSKI MJ, SAKSEENA J, EPSTEIN AE, HALLSTROM AP, BRODSKY MA, KIM S ET AL. Relative effectiveness of the implantable cardioverter defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1999, 34:1090–1095
62. SHELDON R, CONNOLLY S, KRAHN A, ROBERTS R, GENT M, GARDNER M ET AL. Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study. *Circulation* 2000, 101:1660–1664
63. 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

*Corresponding author:*

S. Spanodimos, 5 G. Karkavitsa street, GR-154 52 P. Psychiko, Greece