

KARDIOVASKULARNA MEDICINA: PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU I LEČENJE

Glavni i odgovorni urednik:
Petar M. Seferović



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY



KARDIOLOŠKA SEKCIJA
SRPSKOG LEKARSKOG
DRUŠTVA

Preporuke evropskog udruženja kardiologa IZNENADNA SRČANA SMRT

Radna grupa za iznenadnu srčanu smrt

S-G. Priori, E. Aliot, C. Blomstrom-Lundqvist, L. Bossaert, G. Breithardt,
P. Brugada, A.J. Camm, R. Cappato, S.M. Cobbe, C. Di Mario, B.J. Maron,
W.J. McKenna, A.K. Pedersen, U. Ravens, P.J. Schwartz, M. Trusz-Gluza,
P. Vardas, H.J.J. Wellens i D.P. Zipes

Prevod uz saglasnost Evropskog udruženja kardiologa

Mirjana Krotin, Danijela Tatović-Babić

Original objavljen u Eur Heart J 2001; 22: 1374–1450.

Beograd 2003

SADRŽAJ

Iznenadna srčana smrt: definicija i kliničke studije	3	Prolaps mitralne valvule.....	37
Iznenadna srčana smrt u opštoj populaciji	3	Anomalno ishodište koronarnih arterija.....	38
Genetska osnova iznenadne srčane smrti	6	Miokardni mostovi	39
Iznenadna srčana smrt u infarktu miokarda i srčane insuficijencije	7	Wolff-Parkinson-White sindrom.....	40
Prevenција iznenadne srčane smrti (ISS) posle infarkta miokarda i u srčanoj insuficijenciji	14	Poremećaji sinusnog čvora i atrioventrikularni poremećaji provođenja	41
Primarna profilaksa	14	Sportsko srce	44
Sekundarna profilaksa	20	Iznenadna srčana smrt kod normalnog srca	45
Podaci randomiziranih studija o upotrebi implantabilnih kardioverter-defibrilatora i njihova primenljivost u svakodnevnoj kliničkoj praksi	21	Miokarditis	46
Hipertrofična kardiomiopatija	23	Povreda grudnog koša.....	46
Kardiomiopatija desne komore	26	„Torsades de pointes” izazvane lekovima i iznenadna srčana smrt.....	47
Dilatativna kardiomiopatija.....	28	Reanimacija u vanbolničkim uslovima	49
Sindrom produženog QT intervala	30	Preporuke za upotrebu IKD, amjodarona i beta blokatora u prevenciji ISS.....	57
Brugada sindrom	33	Dodatak 1 i 2	
Kateholaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija	34	Spisak kliničkih kardiovaskularnih studija navedenih u tekstu	58
Aortna stenoza.....	35	Spisak skraćenica korišćenih u tekstu	59

Iznenadna srčana smrt: definicija i kliničke studije

Termin „iznenadna srčana smrt” koristi se već nekoliko vekova, a mnogi su autori pokušavali da daju što adekvatniju definiciju pojma. Iznenadna srčana smrt (ISS) se definiše kao: „prirodna smrt srčanog porekla, koju karakteriše nagli gubitak svesti tokom jednog sata od nastanka akutnih simptoma; pri čemu srčano oboljenje može biti konstatovano, ali su način i vreme smrti iapak neočekivani.”^[1] Dva pitanja su uvek bila predmet rasprave: kada možemo reći da je neočekivana smrt ujedno i nagla i kako srčani uzrok može biti dokazan. Postoji nekoliko kriterijuma koji povezuju ISS sa specifičnim „načinom” umiranja.

Klinička slika se često koristi da ukaže na specifičan mehanizam nastanka iznenadne srčane smrti. Što je sigurniji specifični mehanizam, to se mogu razviti bolje preventivne mere. U većini slučajeva ISS, kao kod infarkta miokarda, tahiaritmija je osnovni uzrok. Naglu smrti mogu izazvati i drugi uzroci, kao što su: ruptura aorte, ruptura subarahnoidalne aneurizme, ruptura srca i tamponada, masivna plućna embolija i drugi. S druge strane, smrt može da bude posledica aritmije, pri čemu ne mora istovremeno da bude i neočekivana, na primer, pacijent koji umire u epizodi dugotrajne (sustained - sVT) ventrikularne tahikardije, pošto je primljen u bolnicu u hemodinamskom kolapsu i sa propratnim komplikacijama.

U definiciji ISS ključno je da je ona netraumatske prirode, neočekivana i trenutna. Radi preciznije definicije, dodata je reč srčana i formirao se izraz „iznenadna srčana smrt”. Ponuđena je i dalja subklasifikacija radi razdvajanja koronarnih od nekoronarnih ISS. Terminalni događaj redukovan je sa ranijih 24h na 1h ili, čak, na trenutni događaj, što verovatno ukazuje na aritmijski mehanizam. Ovo je rezultovalo neslaganjem u definicijama u različitim kliničkim studijama. Mnogi autori su se bavili problemom definisanja načina umiranja^[2-4]. Veoma je problematična klasifikacija smrti koje su se desile bez svedoka, kao u slučajevima kada je osoba pronađena mrtva u krevetu. Mnogi autori su skloni da pogrešno klasifikuju ove smrti kao ISS, iako nije moguće definisati pre koliko vremena je pacijent umro i koliko su trajali simptomi pre nastanka smrti.

Neizbežan nedostatak ovog dokumenta je u tome što su preporuke za prevenciju ISS zasnovane na rezultatima različitih studija, a koje su koristile različite definicije iznenadne smrti. Osim toga, novije studije nisu analizirale uticaj terapijskih postupaka i tehnika na „iznenadnu srčanu smrt”, već su koristile termin „aritmijska smrt”. Kao što je ranije naglašeno, ova dva termina nisu identična, naime pacijent može da umre zbog aritmije iako terminalni događaj nije nagao (tj. trenutan i neočekivan). S druge strane, nisu sve nagle smrti posledica aritmije, niti ventrikularnih aritmija.

U analizi rezultata studija smo, kad god je bilo moguće, koristili podatke dobijene u podgrupi koja je ima-

la ISS kao krajnji ishod. Kada to nije bilo moguće, kao aritmijske smrti su klasifikovane one kod kojih je bila poznata incidencija umiranja od srca, polazeći od pretpostavke da je značajan deo kardiološkog mortaliteta posledica aritmijskih smrti.

Iznenadna srčana smrt u opštoj populaciji

Patologija

Iako postoji tendencija da se sve nagle netraumatske smrti u sredovečnoj i starijoj populaciji pripišu srčanim uzrocima, rezultati neselektivno obdukovanih umrlih osoba ukazuju da je samo 2/3 ovih smrti srčanog porekla, pri čemu su koronarna bolest i njene komplikacije odgovorni za većinu^[5,6]. Tačnost potvrde o smrti koronarnog porekla koja nastaje van bolnice procenjivana je na osnovu nalaza lekara i na osnovu rezultata obdukcije^[7]. Oslanjanje na dijagnozu iz potvrda o smrti dovelo je do smanjenja od 5% u odnosu na realan udeo koronarne bolesti, dok je korišćenje koronarne bolesti kao zamene za ISS dovelo do precenjenosti od 16% u odnosu na realne stope. Verovatnoća nalaza akutne koronarne lezije (ruptura ili tromboza plaka) razlikuje se od jedne do druge publikovane serije, ali se povećava sa povećanjem trajanja prodromalnih simptoma pre smrti^[6,8].

Epidemiologija

Značaj problema

Najvažniji pojedinačni uzrok smrti u populaciji odraslih osoba u industrijskim zemaljama je ISS usled koronarne bolesti. Prvi zabeleženi ritam kod pacijenta sa naglim kardiovaskularnim kolapsom je ventrilukarna fibrilacija u 75–80% slučajeva, dok bradiaritmije u manjoj meri učestvuju u etiologiji. Kod 5–10% slučajeva ISS nastaje i bez koronarne bolesti ili kongestivne srčane insuficijencije.

Učestalost ISS se, prema podacima različitih studija, kreće od 0,36 do 1,28 na 1.000 stanovnika^[9-12]. Ovim podacima su obuhvaćene samo smrti u prisustvu svedoka ili smrti kod kojih je intervenisala medicinska služba, pa prema tome ovi podaci podcenjuju realnu učestalost ISS u opštoj populaciji.

Učestalost ISS van bolnice varira u zavisnosti od starosti, pola, kao i od postojanja ranijih kardiovaskularnih bolesti. Kod muškaraca starosti između 60 i 69 godina, učestalost ISS doseže 8 na 1.000 stanovnika^[13]. U populacionoj studiji sprovedenoj u Mastrihtu^[14] posmatrani su svi slučajevi vanbolničkih srčanih zastoja u osoba od 20 do 75 godina starosti, i zabeležena je godišnja učestalost od 1/1.000. Ukupno 21% svih smrti kod muška-

raca bilo je iznenadno i neočekivano, dok je kod žena ovaj postotak bio 15,5%. Od smrti koje su se dogodile van bolnice, u 80% slučajeva nastupile su kod kuće, a oko 15% na ulici ili javnim mestima, od čega 40% bez svedoka.

Myerburg i saradnici^[15] su ispitivali rizik od ISS u podgrupama populacije i njihov doprinos ukupnoj stopi ISS. Na osnovu podatka da se u SAD-u beleži 300.000 ISS godišnje, proizlazi da je učestalost u opštoj populaciji 1/1.000 godišnje. Stoga, s aspekta isplativosti, opštoj populaciji ima smisla davati samo savete u vezi sa stilom života. Naravno, potrebno je identifikovati rizičnije podgrupe. Asimptomatske osobe sa više faktora rizika za koronarnu bolest su u većem riziku nego populacija u celini, dok su osobe sa manifestnom koronarnom bolešću još uvek u najvećim riziku. Rizik osoba koje boluju od koronarne bolesti se uvećava ukoliko postoji prethodni infarkt miokarda, ishemija, oslabljena funkcija leve komore, kao i prethodna vetrikularna srčana aritmija koja ugrožava život. Identifikacija i adekvatno lečenje ovih pacijenata je okosnica moderne kardiologije i predmet većeg dela ovog teksta. Međutim, podgrupe sa progresivno višim godišnjim rizikom za ISS čine proporcionalno manji deo ukupnog broja ISS u populaciji. Iz ovoga sledi logičan zaključak da napore treba usmeriti na smanjenje prevalencije koronarne bolesti u opštoj populaciji^[16].

Kod većine zapadnih populacija preovlađuje visoka prevalenca koronarne ateroskleroze u sredovečnom i starijem životnom dobu. Budući da je koronarna bolest često asimptomatska i neprepoznata, u opštoj populaciji postoji nije poznat broj osoba sa uznapređovalom koronarnom bolešću. Epidemiološke studije su, takođe, ukazale na visoku prevalencu neprepoznatog infarkta miokarda i disfunkcije leve komore^[17,18]. Osobe koje nemaju prepoznatu koronarnu bolest ne mogu biti podvrgnute preventivnim merama. Međutim, one mogu da budu identifikovane, ukoliko se uradi procena rizika za koronarnu bolest.

Faktori rizika za iznenadnu srčanu smrti

Populacione studije sprovedene u mnogim industrijskim zemljama pokazale su da se faktori rizika za ISS umnogome poklapaju sa faktorima rizika za aterosklerotsku koronarnu bolest, što se prevashodno odnosi na starost, muški pol, porodično opterećenje za koronarnu bolest, povišen nivo LDL holesterola, hipertenziju, pušenje i diabetes mellitus^[19-22]. Mnogobrojne studije su pokušale da identifikuju faktore rizika koji bi najpreciznije predviđali ISS, nasuprot infarktu miokarda i drugim manifestacijama koronarne bolesti u populaciji koja nema prepoznatu koronarnu bolest. Među tim specifičnim faktorima rizika, nekolicina studija izdvaja povišenu srčanu frekvenciju^[20,23-25] i prekomerno konzumiranje alkohola.

Hipertenzija i hipertrofija leve komore

Hipertenzija je dobro poznati faktor rizika za koronarnu bolest, iako nekoliko epidemioloških studija ukazuju da nema direktne povezanosti visine krvnog pritiska i povećanja rizika za ISS^[26,27]. Glavni mehanizam putem koga hipertenzija predisponira nastajanje ISS je hipertrofija leve komore (HLK). Drugi faktori koji pospešuju nastanak HLK su starosno doba, gojaznost, konstitucija, intolerancija glukoze^[28] i genetski faktori. Viša prevalenca hipertenzije u crnaca, u poređenju sa belcima, možda može da objasni veću incidencu ISS u ovoj grupi, iako je prevalenca koronarne bolesti manja^[29]. Elektrokardiografski pokazatelji HLK, kao što su visoka voltaža i poremećaji repolarizacije, povezani su sa petogodišnjim mortalitetom od 33% kod muškaraca i 21% kod žena^[28]. Rizik za nastanak ISS uz elektrokardiografski identifikovanu HLK može se porediti sa rizikom od koronarne bolesti ili insuficijencije srca. Nedavne studije pokazuju da ehokardiografski utvrđeno povećanje mase leve komore, odnosno HLK, znači i povećan rizik za ISS. U Framingamskoj studiji utvrđeno je da se faktor rizika za ISS povećava za 1,5 (95% CI, 1,10–1,92, $P=0,008$) za svakih 50 g/m⁻² povećanja mase leve komore^[30]. Hipertrofija leve komore identifikovana putem ehokardiografije ili elektrokardiografije nezavisno doprinosi kardiovaskularnom riziku, a HLK dokazana obema metodama još više povećava rizik.

Teško je sa sigurnošću odrediti efekat smanjenja krvnog pritiska na incidencu ISS, na osnovu podataka randomiziranih kontrolisanih studija, obzirom na to da su individualne studije bile suviše male, ili su ispitivale populacije sa malim rizikom za srčanu smrt. Poznato je da su stariji muškarci s izolovanom sistolnom hipertenzijom u velikom riziku za ISS^[27]. Prema podacima studija o izolovanoj sistolnoj hipertenziji i njenom sniženju kod starijih muškaraca, utvrđeno je smanjenje ukupnog mortaliteta od 17%, i infarkta miokarda (uključujući i ISS) od 25%^[31]. Metaanaliza randomiziranih kontrolisanih studija o smanjenju krvnog pritiska u grupi sredovečnih osoba sa dijastolnom hipertenzijom^[32] pokazala je smanjenje rizika za koronarnu smrt ili nefatalni infarkt miokarda od 14% (95 CI, 4–22%, $P<0,01$).

U poslednje četiri decenije zapažen je trend opadanja u prevalenci HLK, što se podudarilo sa poboljšanom kontrolom hipertenzije. Međutim, lečeni hipertoničari i dalje imaju viši rizik za ISS nego nelečeni, i posle korekcije za vrednost krvnog pritiska^[26].

Lipidi

Poznata je epidemiološka povezanost između povišene vrednosti LDL holesterola i rizika nastanka manifestacija svih oblika koronarne bolesti, uključujući i ISS^[19,22]. Kliničke studije koje su se bavile snižavanjem nivoa lipida u okviru primarne prevencije koronarne bolesti nisu specifično ispitivale i rizik od ISS, te nemaju dovoljnu snagu u statističkom smislu da identifikuju značajnu redukciju. Ako pretpostavimo da smanjenje rizika od ISS ide paralelno sa smanjenjem rizika od

koronarne smrti i nefatalnog infarkta miokarda, onda se očekuje smanjenje rizika od 30 do 40%, kao posledica terapije statinima^[33,34].

Faktori ishrane

Mnoge epidemiološke studije su pokazale da unos velike količine zasićenih masti i male količine nezasićenih masti znači povišen rizik za koronarnu bolest, te indirektno i za ISS^[35]. Ne postoje dokazi koji direktno tvrde da povećan unos zasićenih masti specifično povećava rizik od ISS. Nasuprot tome, US Physicians studija urađena na 20.551 muškaraca starosti između 40 i 84 godine, bez pozitivne lične anamneze za infarkt miokarda, pokazala je da muškarci koji jedu ribu barem jednom nedeljno imaju manji relativni rizik za ISS od 0,48 (95% CI, 0,24–0,96, $P=0,04$) u poređenju sa muškarcima koji jedu ribu ređe od jednom mesečno. Ovaj efekat je bio nezavisan u odnosu na druge faktore rizika. Nasuprot tome, nije dokazana redukcija rizika za infarkt miokarda i smrt koja nije ISS^[36]. Unos omega-3 nezasićenih masnih kiselina iz morskih plodova je, takođe, doveden u vezu sa redukovanim rizikom od ISS.

Fizička aktivnost

Veza između velikog fizičkog opterećenja i iznenadne koronarne smrti je dobro poznata, mada nije jasno koji je tačan patogenetski mehanizam. U studiji zasnovanoj na rezultatima obdukcije muškaraca koji su naglo umrli, poređeno je 25 osoba umrlih nakon teškog fizičkog rada ili emocionalnog stresa sa 116 muškaraca koji su umrli u miru. Postojanje rupture plaka je pronađeno kod 17 (68%) od 25 muškaraca umrlih tokom napora, u odnosu na 27 (23%) od 116 osoba umrlih u miru ($P<0,001$). Većina muškaraca umrlih u naporu nije upražnjavala redovnu fizičku aktivnost^[37].

S obzirom na prolazno povećanje rizika od ISS i infarkta miokarda u vreme intenzivne fizičke aktivnosti, nameće se važno pitanje sa stanovišta opšte zdravstvene zaštite: da li redovna umerena fizička aktivnost pruža opštu zaštitu od ISS. Populaciona studija sa eksperimentalnom i kontrolnom grupom sprovedena u King Kauntiju, u državi Vašington, poredila je upražnjavanje fizičke aktivnosti kod 333 osobe koje su preživele zastoj srca sa 503 zdrave osobe odgovarajućeg pola i starosti iz iste populacione grupe^[38]. Svi ispitanici iz kontrolne grupe su bili bez prethodnog srčanog oboljenja i važnijeg morbiditeta i, prema sopstvenom viđenju, bili su dobrog zdravlja. Posle prilagođavanja prema drugim faktorima rizika za koronarnu bolest, rizik za ISS kod osoba koje su upražnjavale umerenu fizičku aktivnost (rad u bašti, šetnja) ili intenzivnu fizičku aktivnost duže od 60 min. nedeljno, bio je 0,27–0,34 u poređenju sa osobama koje nisu upražnjavale ovakve aktivnosti. Studija sprovedena u Ouklandu, Novi Zeland, ukazala je da se 43% (95% CI, 26–60) koronarnih događaja može pripisati fizičkoj neaktivnosti, posle korekcije za hipertenziju, pušenje i uzimanje alkohola^[39].

Konzumiranje alkohola

Kao i u slučaju fizičke aktivnosti, postoji povezanost između uzimanja alkohola i rizika za ISS. Intenzivno konzumiranje, naročito žestokih pića, povećava rizik od ISS^[20,40]. Ova relacija može da se dovede u vezu sa nalazom produženog QT intervala kod alkoholičara^[41]. Nasuprot tome, anamnestičke studije su ukazale na zaštitni efekat umerenog uzimanja alkohola na nastanak ISS^[42]. Prema prospektivnoj British Regional Heart studiji, umereno uzimanje alkohola dovodi do redukcije fatalnih ishoda prvog velikog koronarnog događaja (relativni rizik 0,61, $P<0,05$)^[20].

Srčana frekvencija i varijabilnost srčane frekvencije

Ubrzana srčana frekvencija je, prema mnogim studijama, nezavisan faktor rizika za ISS^[20,22–24]. Povezanost između ubrzanog srčanog ritma i ISS dokazana je kod osoba sa dokazanom srčanom bolešću i bez dokazane srčane bolesti, i nezavisna je od indeksa telesne mase i nivoa fizičke aktivnosti^[25,43]. Osnova ove povezanosti nije poznata, ali je moguće objašnjenje redukovana parasimpatička aktivnost. U studiji sprovedenoj na 6.693 pacijenata koji su podvrgnuti ambulantom elektrokardiografskom praćenju (AEKG), poređen je varijabilitet srčane frekvencije između 245 osoba koje su naglo umrle tokom naredne dve godine i 268 slučajno izabranih ispitanika kontrolne grupe^[24]. Posle korekcije za godine, za dokazanu srčanu disfunkciju i anamnezu za miokardni infarkt, kod pacijenata koji su imali poremećenu kratkotrajnu varijabilnost R-R, relativni rizik za ISS bio je 2,6 (95% CI, 1,4–5,1), a 2,2 (95% CI, 1,2–4,1) kod pacijenata sa poremećenim dugotrajnim RR varijabilitetom. Korigovan relativni rizik za minimalnu srčanu frekvenciju manju od 65 u min., bio je 2,1 (95% CI, 1,3–3,6).

Holandska studija je istraživala mogućnost primene varijabiliteta srčane frekvencije dobijenog sa standardnog EKG sa 12 odvoda^[44] za predviđanje ukupnog i srčanog mortaliteta. Petogodišnja relativna stopa ukupnog mortaliteta, korigovana za godine starosti kod sredovečnih muškaraca sa varijabilitetom (SDNN) manjim od 20 ms, bila je 2,1 (95% CI, 1,4–3,0), a kod starijih 1,4 (95% CI, 0,9–2,2), u odnosu na osobe sa SDNN između 20 i 39 ms. Budući da je smrtnost nekoronarne etiologije, naročito od malignih oboljenja, umnogome doprinela ovom povišenom riziku, povezanost niskog varijabiliteta srčane frekvencije i ISS je bila manje uverljiva. Autori su zaključili da je niska varijabilnost srčane frekvencije indikator kompromitovanog zdravlja u opštoj populaciji.

Pušenje

Pušenje je nezavisan faktor rizika za ISS, kao i za infarkt miokarda^[20,22,23]. Ovo zapažanje se odnosi na osobe koji nemaju kliničke pokazatelje koronarne bolesti^[45,46], pri čemu izgleda da je pušenje važnije kao dugoročni nego kao kratkoročni faktor rizika^[19]. Brojne studije su se bavile problemom da li je pušenje snažniji prediktivni faktor naprasne koronarne smrti u odnosu na

nenaprasnu koronarnu smrt. Osnova za ovu pretpostavku leži u rezultatima mnogih studija^[21,47], mada u nekim drugim nije bilo jasnih dokaza o korelaciji broja popušanih cigareta i ISS^[20,45]. Kontinuirano pušenje cigareta je nezavisan faktor rizika za ponovljenu ISS kod osoba koje su preživjele srčani zastoj u vanbolničkim uslovima.

Diabetes mellitus

U literaturi postoji kontroverza da li su intolerancija glukoze ili dijabetes melitus nezavisni faktor rizika za ISS, kao što je slučaj sa pušenjem. U okviru Honolulu Heart programa, 8.006 japanskih/američkih učesnika je praćeno tokom 23 godine. Posle korekcije za druge bazične faktore, utvrđeno je da je relativni rizik za ISS tokom 24h bio 2,22, tj. 2,76 kod osoba sa asimptomatskom hiperglikemijom ($\geq 225\text{mg/dl}$), tj. sa diabetes mellitusom, u poređenju sa osobama sa glikemijom manjom od 151 mg/dl ($P \geq 0,05$). Mogućnosti za ISS posle 1h bile su slične^[9]. Jedna australijska studija je utvrdila da je diabetes mellitus snažan faktor rizika za ISS (relativni rizik = 4,2, 95% CI, 1,39–12,81), što je u saglasnosti sa rezultatima pariske prospektivne studije, iz koje su isključeni muškarci sa dokazanom koronarnom bolešću. Nasuprot tome, američka studija koja je obuhvatila 18.733 slučajeva ISS utvrdila je da je diabetes faktor rizika za ISS samo kod osoba sa dijagnostikovanim koronarnom bolešću^[46], a i tada nije specifični faktor za naprasnu ili nenaprasnu koronarnu smrt^[47]. Diabetes mellitus nije ocenjen kao nezavisan faktor rizika u drugim prospektivnim studijama sprovedenim u Finskoj i Velikoj Britaniji^[20,50].

Elektrokardiografske promene

Dvanaestokanalni EKG je jednostavna, neinvazivna procedura, pogodna za široku primenu u primarnoj prevenciji, za procenu kardiovaskularnog rizika. Razvoj kompjuterske analize omogućio je interpretaciju i lekarima koji nisu kardiolozi. Elektrokardiografske nenormalnosti, kao što su depresija ST segmenta i promene na T-talasu, ukazuju često na ranije neprepoznatu koronarnu bolest i hipertrofiju leve komore. Brojne prospektivne studije su pokazale povezanost ST depresije i promena na T-talasu sa povećanim rizikom smrtnosti kardiovaskularne etiologije. Na primer, prema rezultatima jedne belgijske studije sprovedene na 9.117 muškaraca i žena bez prethodno dokazane angine pectoris ili infarkta miokarda, prevalenca „ishemijskih” EKG promena, standardizovana prema godinama starosti (Minnesota kod 1–3, 4–1, do 4–3, 5–1 do 5–3 ili 7–1), iznosi 8,4% za muškarce i 10,6% za žene. Posle korekcije u odnosu na druge kardiovaskularne faktore rizika, količnici rizika za smrt kardiovaskularne etiologije bili su 2,45 (95% CI, 1,7–3,53) za muškarce i 2,16 (95% CI, 1,30–3,58) za žene^[51]. Druge studije su potvrdile prognostički značaj ST depresije i inverzije T-talasa kao markera rizika za kardiovaskularnu smrt, a naročito za ISS^[52]. U Roterdamskoj studiji koja je obuhvatila 5.781 pacijenata, rizik za ISS udružen sa nenormalnim T-tala-

som bio je 4,4 (95% CI, 2,6–7,4). Nađena je da je ukupni kardiovaskularni rizik više povezan sa nenormalnim T-talansom nego sa ma kojim drugim faktorom rizika^[52].

S obzirom na poznatu povezanost kongenitalnog ili stečenog sindroma produženog QT intervala sa rizikom za ISS, istraživanja u populacionim studijama su bila usmerena na ispitivanje upotrebljivosti merenja QT intervala ili QT disperzije, kao faktora rizika. Interpretaciju rezultata otežava činjenica da postojeće srčano oboljenje ili hipertrofija leve komore mogu da produže QT interval. Problemi postoje i u samom merenju QT intervala, a naročito disperzije^[53,54], što, takođe ograničava interpretaciju. Drugi metodološki problem je taj što najčešće korišćena Bazettova formula za korekciju srčane frekvencije ne uklanja u potpunosti njenu varijansu, a sama srčana frekvencija je prediktivni faktor za ISS. Ograničenja postoje u oblasti i vrlo visokih i vrlo niskih srčanih frekvencija.

Prospektivne studije sprovedene u Holandiji na osobama bez srčanog oboljenja pronašle su značajnu vezu između produženog QT intervala i nastanka naprasne srčane smrti ili smrti usled kardiovaskularnog uzroka, tokom 15 do 18 godina praćenja^[55]. Pronađeno je da muškarci sa QTc intervalom dužim od 420ms imaju viši rizik za kardiovaskularnu smrt u poređenju sa muškarcima sa kraćim QTc^[54]. Jedna 28-godišnja studija sprovedena na holandskim civilnim službenicima u vojsci ukazala je da QTc duži od 440ms značajno predviđa kardiovaskularnu smrt sa korigovanim relativnim rizikom od 2,1^[54]. U obema studijama je zaključeno da QTc nezavisno doprinosi kardiovaskularnom riziku.

U drugim studijama nije nađeno da disperzija QT intervala ima značaj u predviđanju ISS. U rotterdamskoj studiji^[56], QTc disperzija je nosila dvostruko veći rizik za srčanu smrt (rizik 2,5, 95% CI, 1,6–4,0), mada je rizik za ISS imao samo granični značaj (rizik 1,9, 95% CI, 1,0–3,7). Rezultati kontrolisane studije, u okviru Helsinki Heart Study, ukazuju da je bazalna QT disperzija slična kod osoba koje su podlegle ISS ili miokardnom infarktu u odnosu na kontrolne ispitanike^[57]. Analiza poslednjeg EKG zapisa, prosečno 14 meseci pre smrti, ukazala je da je moguće predvideti ISS putem merenja QT disperzije u odnosu na segment T-talasa do njegovog vrha, a ne kraja T-talasa. Ovi rezultati mogu da znače da povećana QT disperzija, registrovana u relativno kratkom vremenskom intervalu pre fatalnog događaja, predstavlja oznaku početka srčane bolesti.

Genetska osnova iznenadne srčane smrti

Naprasna srčana smrt može da bude posledica naslednih genetskih nenormalnosti koje pogađaju osnovne proteine srca. Bolesti, kao što su sindrom produženog QT intervala, Brugada sindrom, hipertofična kardiomiopatija, aritmogena kardiomiopatija desne komore, katehola-

minska polimorfna ventrikularna tahikardija i dilatativna kardiomiopatija, jesu neke od najbolje proučenih primera monogenetskih bolesti koje dovode do ISS. Detalji ovih bolesti su opisani u narednim poglavljima ovog teksta, a za sada ćemo se osvrnuti samo na dokaze koji ukazuju na genetsku predispoziciju koja nije u vezi sa monogenetskim poremećajima. Mnogim epidemiološkim studijama došlo se do činjenica koje govore u prilog postojanju genetske „sklonosti” kao predispozicije za ISS kod osoba koje su u familijarnoj vezi. Dve važne studije koje su nedavno objavljene^[22,58] bave se stratifikacijom rizika za ISS. Prva je osmišljena kao kontrolisana studija i obuhvata 500 osoba koje su preživele stanja koja dovode do ISS, a ukazala je da, pored „konvencionalnih” faktora rizika, porodična anamneza predstavlja značajan nezavisni prediktivni faktor (verovatnoća 1,57). Druga studija, Pariska prospektivna studija I, sprovedena je na 7.000 osoba praćenih tokom 23 godine, sa 118 registrovanih ISS. Studija je utvrdila da je porodična anamneza snažan nezavisni prediktivni faktor podložnosti ISS (verovatnoća 1,8 posle korekcije za konvencionalne faktore). Interesantno je zapažanje da se u slučajevima, gde postoji pozitivna porodična anamneza sa majčine i s očeve strane, relativni rizik za ISS povećava na 9,4. Prema tome, ove dve studije nas udaljavaju od konvencionalnog stava da su biohemijski i klinički pokazatelji najvažniji u predviđanju ISS. Termin „porodična povezanost” ukazuje, ali ne dokazuje, da se ova predispozicija zaista genetski prenosi. Moguće je da su faktori nezavisni od DNK odgovorni za porodičnu sklonost. Porodično okruženje, koje podrazumeva dijetetske, psihološke i razvojne faktore, možda igra ulogu u formiranju sklonosti koja se grupiše unutar jedne porodice. Moguće je da se genetski ne prenosi retka varijanta DNK, kao što je slučaj sa mnogim genetskim bolestima, već da je u pitanju jedan ili više polimorfizama u okviru čestih DNK varijanti, što može da se ispolji kao sklonost ka ISS. Polimorfizam jednog nukleotida (SNPs) su DNK varijante koje mogu i ne moraju da budu u vezi sa funkcionalnom posledicom: na primer, polimorfizam identifikovan na nivou beta2 adrenergičkog receptora ne izaziva specifičnu bolest, već samo menja funkciju proteina, tj. njegovu biološku funkciju. Budući da DNK svake individue sadrži milione SNPs, verovatno je da faktor rizika potiče iz kombinacije polimorfizama različitih gena, koje stvaraju nepovoljan profil. Stoga će identifikacija osnove genetske predispozicije za ISS biti mnogo komplikovanija nego što je slučaj sa monogenetskim bolestima. Naime, to zahteva tehnologiju za identifikaciju hiljada polimorfizama kod svake osobe, a radi procene da li aktualna kombinacija zaista nosi rizik za ISS. Kompjuterska tehnologija omogućava veću zastupljenost ovakvih istraživanja.

Treba proceniti praktičnu primenljivost naših trenutnih znanja o genetskoj predispoziciji za ISS. Ima osnova da se favorizuje ispitivanje porodične anamneze osoba koje su preživele stanja koja dovode do ISS. U

slučaju učestale pojave srčanog zastoja u porodici, a naročito ukoliko se zastoji javljaju u dečjem uzrastu, važno je ispitati postojanje monogenetskog poremećaja, kao što je, na primer, Brugada sindrom ili sindrom produženog QT intervala. Nažalost, kada nismo u mogućnosti da postavimo dijagnozu genetski prenosive bolesti, malo se može učiniti na polju identifikacije genetske predispozicije za ISS. Važno je informisati članove tih porodica da su skloni srčanim aritmijama, te da je neophodno da se podvrgnu prevenciji ishemijske srčane bolesti.

Iznenadna srčana smrt u infarktu miokarda i srčane insuficijencije

Uzroci i klinički nalazi ISS usled infarkta miokarda

Kod pacijenata sa negativnom anamnezom o ranijim infarktima miokarda, kod kojih se dogodi okluzija jedne od glavnih koronarnih arterija, srčani zastoj je najčešće posledica ventrikularne fibrilacije, ali može da nastane i zbog srčanog bloka ili asistolije, naročito ako je zahvaćena desna koronarna arterija. Iako je srčana aritmija najčešći krajnji događaj u okviru ISS posle miokardnog infarkta^[59], to može biti i nova epizoda ishemijske, ili drugi infarkt na terenu ožiljnog miokarda, ili kombinacija ovih faktora. Relativni doprinos svakog od ovih mehanizama može indirektno da se proceni na osnovu patoloških nalaza na miokardu osoba koje su podlegle ISS, na osnovu ambulantnog praćenja pacijenata sa ishemijskom bolešću koji umru naglo tokom monitoringa, kao i na osnovu kontrolisanih studija pacijenata posle akutnog infarkta miokarda.

Epidemiologija

U periodu pre postojanja trombolitika očekivani mortalitet tokom 2,5 godine od infarkta miokarda bio je nešto veći od 15%^[60], pri čemu je tri četvrtine smrti bilo posledica aritmija, a 70% njih se odigralo u prisustvu svedoka. U slučajevima aritmijskih smrti, simptomi miokardne ishemijske su prethodili terminalnom događaju kod 60% pacijenata. Prema tome, može se zaključiti da, u periodu od 2,5 godine nakon infarkta miokarda, kod 10% pacijenata možemo da očekujemo aritmijsku smrt, čiji važan uzrok može da bude nova ishemijska.

Podaci novijih studija koje su sprovedene u eri trombolitičke terapije ukazuju da je značajno redukovana incidencija aritmijске i srčane smrti posle infarkta – aritmijске na 2%, a srčane na 5% tokom 2,5-godišnjeg perioda praćenja^[61,62]. Osim toga, VT bez prethodne ishemijske može da se očekuje kod 2,5%, a VF kod 0,5% pacijenata.

Kod visokorizičnih pacijenata posle IM, prema različitim studijama (EMIAT, CAMIAT, TRACE, SWORD i DIAMOND-MI), kumulativna incidenca aritmijskog mortaliteta doseže 5% posle 1. godine i 9% na kraju 2. godine, dok je incidenca nearitmijskih srčanih smrti iznosila 4%, tj. 7%, u istim periodima merenja. Interesantno je da se uvođenjem trombolitičke terapije nije promenila proporcija aritmijske u odnosu na nearitmijsku smrtnost.

Obdukcioni podaci

Stopa učestalosti aktivnih koronarnih lezija, uočenih na obdukcijama kod osoba podleglih ISS, varira između manje od 20% i više od 80%. U jednoj studiji koja je obuhvatila 90 slučajeva, akutni infarkt miokarda je postojao kod 21%, izlečen infarkt miokarda kod 41%, a nepostojanje infarkta je nađeno kod 38% pregledanih srca^[63]. Aktivne koronarne lezije (ruptura plaka i/ili koronarna tromboza) su identifikovane kod 57% preparata čitave grupe osoba podleglih ISS. Nađene su kod 89% srca sa akutnim IM, 46% sa starim IM i 50% srca bez pokazatelja IM^[63]. Ovi podaci ukazuju da je miokardna ishemija najčešći uzrok ISS kod pacijenata sa koronarnom bolešću. Ona može biti jedini uzrok kod osoba bez prethodnog IM ili može da pokrene VF u okviru IM. Eksperimentalne studije su sugerisale povećanu podložnost za VF u uslovima indukovane ishemije na mestu udaljenom od prethodnog infarkta^[64]. Međutim, u drugim serijama, makroskopski vidljiv tromb u koronarnoj ateriji bio je registrovan samo u 13,4% od 500 slučajeva ISS nastale usled koronarne bolesti^[6]. U drugoj studiji je svež koronarni tromb nađen u 49% od 206 slučajeva ISS, za koje se sumnjalo da su ishemijske etiologije^[65].

Širok raspon incidenci aktivnih koronarnih lezija u publikovanim serijama je verovatno posledica različitih kriterijuma izbora slučajeva za studiju, definicije ISS u smislu određivanja intervala od početka simptoma do smrti, protokola obdukcije i histopatoloških tehnika. Ipak, ovi rezultati pružaju uvid u etiologiju ISS kod pacijenata sa koronarnom bolešću. Savremena terapija može da redukuje incidencu aktivnih koronarnih lezija, budući da su rezultati obdukcionih studija pre trombolitičke ere ukazivali na višu incidencu aktivnih koronarnih lezija, tj. 81–95%^[8,66].

Podaci ambulantne elektrokardiografije

Retki su elektrokardiografski zapisi u trenutku kolapsa. S druge strane, nedovoljno je značajna interpretacija elektrokardiograma dobijenih tokom reanimacije. Na primer, epizoda ventrikularne fibrilacije zabeležene tokom reanimacije je možda usledila posle bradiaritmije. Slično, nalaz asistolije u vreme srčanog zastoja ne isključuje prethodnu VF.

Od ukupno 157 pacijenata podleglim ISS tokom EKG holter praćenja, 62,4% ISS je bilo posledica VF,

16,5% bradiaritmije, 12,7 uzrokovano TdP (torsades de pointes), a 8,3% primarnom ventrikularnom tahikardijom^[67]. Retko su beležene ishemijske promene ST segmenta pre same aritmije. Promene na ST segmentu su viđene kod 12,6% od ukupnog broja analiziranih slučajeva. Ovaj mali procenat verovatno ne odlikava realnu frekvenciju akutne ishemijske aritmije, pošto je studija uključivala samo pacijente koji su podvrgnuti holter monitoringu iz kliničkih razloga, prevashodno zbog ispitivanja aritmije, te uzorak ne predstavlja realnu populaciju koja je imala IM.

Učestalost i značaj bradiaritmija kao uzroka ISS je teško proceniti. Čak i analiza zapisa sa ugrađenih kardioverter-defibrilatora nije korisna, pošto se ti uređaji uključuju pri asistoliji, što ne pruža pravi uvid u bradiaritmije. Teška bradiaritmija, asistolija ili elektro-mehanička disocijacija učestvuju u etiologiji ISS sa otprilike 25%^[68]. Kod pacijenata sa uznapredovalom srčanom insuficijencijom, koji su planirani za transplantaciju srca, ovaj procenat doseže i 62%^[69]. Dokazi koji govore u prilog tome da četvrtina pacijenata koji podležu ISS u stvari ima bradiaritmiju potiču od malih grupa pacijenata koji su umrli u tokom ambulantnog EKG praćenja. Panidis i Morganroth^[70] su pronašli kompletan atrioventrikularni (AV) blok koji uzrokuje zastoj kod 3 od 15 slučajeva sa ambulantnim EKG zapisom. Roelandt i saradnici^[71] su registrovali bradiaritmiju koja se završava asistolijom u 2 od 10 ISS tokom ambulatornog EKG praćenja., dok su Kempf i Josephson^[72] našli bradiaritmiju kod 7 od 27 pacijenata sa ISS tokom dugotrajnog EKG snimanja. Iako postojanje bifascikularnog ili trifascikularnog bloka snažno ukazuje na ISS^[73], mehanizam same smrti ne mora da bude bradikardija, budući da poremećaji sprovođenja mogu da odlikavaju mnogo opsežnije oštećenje srca, koje stoga povećava šansu za nastanak tahiaritmije. Od 2.021 pacijenta sa implantiranim stalnim pejsmejkerom, 220 (11%) je umrlo posle prosečno 50,5±7 meseci. Međutim, u toku perioda praćenja 35% pacijenata sa bifascikularnim ili trifascikularnim blokom je naprasno umrlo, dok je kod bolesnika bez bloka grane ovaj broj iznosio 18%.

Pacijenti koji su imali bradikardiju (ISS kod 28%), težak atrioventrikularni blok (25%) ili atrijalnu fibrilaciju sa sporim komorskim odgovorom (25%) pre implantacije pejsmejкера, umirali su češće nego pacijenti sa prethodnim sinkopalnim atacima (ISS kod 15%) ili sindromom bolesnog sinusnog čvora (sick sinus syndrome – SSS) – 17%.

Uzroci i klinički nalaz kod ISS u sklopu srčane insuficijencije

Identifikacija mehanizama i prikaz ISS kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom su komplikovani, jer se radi o mešovitoj grupi koju čine osobe sa preležanim IM, pacijenti sa primarnom dilatativnom kardiomiopatijom i drugi. To je sve još komplikovanije zato što se u razli-

čitim studijama se sreće različita proporcija primarne i postinfarktna miokardiopatije. Noviji podaci iz MERIT-HF studije^[74] prikazuju mortalitet od 11% godišnje u osoba sa srčanom insuficijencijom lečenih standardnom terapijom (koja ne uključuje beta-blokatore), što je upotrebom beta-blokatora redukovano na 4%. Ova studija je obuhvatila 50% pacijenata sa preležanim IM, a ISS je predstavljala 60% ukupnog broja svih smrti. Iako pacijenti sa srčanom insuficijencijom mogu naprasno da umru i zbog srčanih i zbog nesrčanih uzroka, kardijalna etiologija je daleko češća^[75]. Uretsky i saradnici^[76] su nedavno objavili ATLAS studiju u kojoj je nađeno da pacijenti sa ishemijskom bolešću srca najčešće naprasno umiru zbog reinfarkta.

Zanimljivo zapažanje je dato subanalizi MERIT-HF studije, prema kome pacijenti sa manje izraženom srčanom insuficijencijom (niža NYHA klasa) naprasno umiru češće od osoba čija je insuficijencija uznapredovala. Slični podaci su dobijeni i jednom velikom metaanalizom^[77].

Stratifikacija rizika

Cilj stratifikacije rizika u grupi pacijenata koji su preležali IM jeste identifikovanje pacijenata koji su pod visokim rizikom za umiranje. Upotreba beta-blokatora, inhibitora HMG-CoA reduktaze (statina) za hiperholesterolemiju, i ACE inhibitora, smanjuje mortalitet posle IM u grupi pacijenata sa niskom ejectionom frakcijom. U ovom poglavlju će se govoriti pacijentima koji su pod rizikom za aritmije ili ISS, te stoga zahtevaju profilaktički tretman. Nekoliko jednostavnih kliničkih testova, od kojih su neki rutinski, mogu da pomognu u predviđanju aritmija, tj. ISS i ventrikularnih aritmija opasnih po život.

Tabela 1. Nezavisna prediktivna vrednost faktora rizika za dvogodišnji mortalitet kod pacijenata koji su preživeli 45 dana posle IM

Faktori rizika	Ukupan mortalitet		Aritmijski mortalitet	
	Rizik (95% CI)	p	Rizik (95% CI)	p
Starost (↑10 god)	1,41 (1,26–1,57)	<0,001	1,28 (1,08–1,52)	0,005
Muškarci	1,25 (0,99–1,58)	0,06	1,62 (1,10–2,38)	0,01
Pušač (sadašnji ili bivši)*	1,25 (0,96–1,62)	0,1	1,04 (0,70–1,53)	0,9
Prethodni IM	1,63 (1,33–1,99)	<0,001	1,70 (1,25–2,30)	0,001
Hipertenzija	1,35 (1,08–1,67)	0,006	1,70 (1,23–2,34)	0,001
Angina*	1,63 (1,31–2,04)	0,001	1,59 (1,13–2,23)	0,007
Dijabetes*	1,29 (1,01–1,64)	0,004	1,30 (0,89–1,88)	0,2
Sistolni KP (↑ za 10%)	0,91 (0,85–0,97)	0,002	0,84 (0,77–0,92)	<0,001
Srčana frekvencija (↑ za 10%)	1,14 (1,08–1,21)	<0,001	1,12 (1,03–1,22)	0,009
NYHA (u poređenju sa nivoom 0)		<0,001		0,01
I	1,41 (0,83–2,39)		1,72 (0,80–3,73)	
II	2,18 (1,30–3,67)		2,77 (1,28–6,01)	
III	2,70 (1,53–4,57)		3,21 (1,38–7,47)	
IV	3,86 (1,86–8,02)		3,53 (1,09–11,45)	
Q-zubac	0,68 (0,55–0,84)	<0,001	0,67 (0,49–0,92)	0,01
Atrijalna fibrilacija*	0,90 (0,66–1,23)	0,5	0,99 (0,60–1,63)	0,99

* Podaci se odnose na 4 od 5 studija.

EF manja od 35% ima 40% senzitivnosti, 78% specifičnosti i 14% prediktivne tačnosti^[80].

Moderna postinfarktna terapija je redukovala mortalitet i izmenila prediktivnu vrednost mnogih faktora rizika. Prema tome, više nije ispravno ekstrapolirati podatke iz pretrombolitičke ere na sadašnjost. Zato će se ovaj dokument fokusirati na studije iz posttrombolitičke ere. Osim toga, smanjena stopa mortaliteta smanjuje i mogućnost za pronalaženje pokazatelja sa visokom prediktivnom vrednošću.

Demografska obeležja

Iako su kompleksni parametri rizika poboljšali identifikaciju pacijenata posle IM, koji su pod rizikom za ISS, zanemareni su osnovni demografski faktori koji su, takođe, snažni prediktori ISS ili aritmijskih događaja posle infarkta miokarda. Razlog za to je delimično i nedostatak novijih podataka, s obzirom na to da je većina demografskih studija sprovedena u eri pre trombolitičke terapije. Sažeti podaci iz EMIAT, CAMIAT, SWORD, TRACE i DIAMOND-IM studija ukazali su da su demografski parametri značajni u predviđanju aritmijskih događaja (uključujući i ISS) kod pacijenata sa preležanim IM sa EF manjom od 40% ili čestim ventrikularnim ekstrasistolama^[78] (tabela 1). Postojanje prethodnog IM ili angine pektoris povezano je s lošom prognozom, što ukazuje na verovatnoću postojanja višesudovne bolesti.

Ejekciona frakcija leve komore

Snižena ejectiona frakcija (EF) leve komore ostaje najvažniji pojedinačni faktor ukupnog mortaliteta i ISS. Međutim, u slučajevima u kojima je ejectiona frakcija značajno snižena (manja od 15–20%) naprasna smrt nije najučestalija ili, ako je naprasna, onda je uvek u vezi sa

bradiaritmijama ili elektromehaničkom disocijacijom, pre nego sa ventrikularnim tahiaritmijama.

Na osnovu metaanalize objedinjenih podataka bolesnika na placebo iz EMIAT; CAMIAT; SWORD; TRACE I DIAMOND-MI studije, vršena je procena rizika od smrti kod pacijenata koji su preživeli najmanje 45 dana od IM^[78]. Prognostička vrednost EF je prilagođena lečenju i drugim demografskim faktorima povezanih sa preživljavanjem. Metaanalizom je potvrđeno da je putem ejeckione frakcije leve komore moguće značajno predvideti srčani, aritmijski i ukupni mortalitet u dvogodišnjem periodu. Apsolutni porast EF za 10% smanjuje dvogodišnji mortalitet sa stepenom rizika od 0,61 (95% CI, 0,48–0,78, $P < 0,001$) – tabela 2^[78]. Stope aritmijskog mortaliteta su iznosile 3,2%, 7,7% i 9,4% za EF od 31–40%, 21–30% i manju od 20% (tabela 3). Druga studija je pokazala da mortalitet kod osoba koje prežive IM sa EF manjom od 40% iznosi oko 20% tokom 3 do 5 godina i da je polovina smrti iznenadna^[79]. Ejeckiona frakcija manja od 35% ima 40% senzitivnosti, 78% specifičnosti i 14% pozitivne prediktivne tačnosti za predviđanje srčane smrti^[80].

Ejeckiona frakcija se obično kombinuje sa drugim faktorima rizika. Još uvek nije jasna kombinacija neinvazivnih varijabli, koja najsnažnije predviđa rizik u trombolitičkoj eri, te je logično kombinovanje varijabli koji predstavljaju različite faktore vezane za ISS, na primer: supstrat (EF), okidač (VES, nsVT) ili modulator (autonomna disfunkcija). ATRAMI studija^[81] je pokazala da kombinacija niskih vrednosti autonomnih oznaka i redukovane EF identifikuje grupu osoba koje su preležale IM, a koje su pod najvišim rizikom za iznenadnu i neiznenadnu srčanu smrt (vidi dole).

Rezultati jedne ranije studije^[82] koja potiče iz pretrombolitičke ere nedavno su i potvrđeni, pokazujući da su ehokardiografski izmereni end-sistolni i end-dijastolni volumeni leve komore snažni prediktori mortaliteta posle 6 meseci od akutnog infarkta miokarda^[83]. Odgovor na pitanje da li su oni superiororniji u ovom smislu od EF, zahteva dalja istraživanja.

Tabela 2. EF i rizik od mortaliteta posle IM

Efekat povećanja EF od 10% na redukciju mortaliteta	Mortalitet 45 dana – 2 godine Rizik (95% CI)
Ukupan mortalitet	0,58 (0,49–0,68) $p < 0,001$
Aritmijski mortalitet	0,61 (0,48–0,78) $p < 0,001$
Kardijalni mortalitet	0,51 (0,39–0,66) $p < 0,001$

Tabela 3. Stopa smrtnosti za svaki način umiranja za različita dihotomna ograničenja EF^[78]

EF	N	Stopa (%) za bolesnik/godinu (ukupni događaji)		
		Ukupan	Aritmijski	Srčani
<20%	193	23,1%	9,4%	10,6%
21–30%	881	17,5%	7,7%	6,3%
31–40%	1432	6,8%	3,2%	2,2%

Ventrikularne ekstrasistole

Prognostička vrednost ventrikularnih aritmija u stratifikaciji rizika posle miokardnog infarkta bila je nedavno ponovo procenjivana u nekoliko studija. U jednoj od njih^[62], 680 pacijenta od kojih je 379 primilo ranu trombolitičku terapiju, podvrgnuto je 24-časovnom EKG holter monitoringu između 6. i 10. dana od IM, a u periodu bez lekova. Ova grupa pacijenata je praćena tokom 1 do 8 godina. Prosečan broj ventrikularnih ekstrasistola (VES) je bio značajno veći kod pacijenata koji su umrli usled srčanog uzroka, ili naprasnom smrću, kao i kod onih osoba koje su imale aritmije tokom prve godine praćenja. Na ovaj nalaz nije uticala tromboliza, ali je pozitivna prediktivna tačnost frekvencije prevremenih komorskih kontrakcija bila viša u tromboliziranoj grupi. Sa senzitivnošću od 40%, pozitivna prediktivna vrednost VES u grupi pacijenata sa trombolizom iznosila je za srčani mortalitet 19,4%, a za aritmijske događaje 25,8%.

Studija GISSI-2 je ukazala da česte VES predstavljaju nezavisne faktore rizika za ISS tokom prvih 6 meseci posle preležanog IM u trombolitičkoj eri. Posle prilagođavanja u odnosu na druge faktore rizika, zapaženo je da postojanje više od 10 VES na sat ostaje značajan nezavisan prediktivni faktor ukupnog mortaliteta i ISS posle 6 meseci od IM (ukupan mortalitet: RR = 1,62; 95% CI = 1,16–2,26; SCD : RR = 1,20; 95% CI = 0,80–1,79)^[84].

Prediktivna vrednost VES češćih od 10/h za aritmijske događaje posle infarkta miokarda ima senzitivnost 42–54% i specifičnost 74–82% (tabela 4). Specifičnost ovog parametra može se poboljšati povećanjem pragovne učestalosti kontrakcija na račun sniženja senzitivnosti.

Kratkotrajna ventrikularna tahikardija

U pretrombolitičkoj eri je kratkotrajna ventrikularna tahikardija bila dobar prediktivni faktor ukupnog mortaliteta i mortaliteta usled aritmija posle IM. Ovaj rizik je s uvođenjem trombolitičke terapije postao nesiguran. Na primer, prema podacima velike GISSI-2 studije prevalenca kratkotrajne VT iznosi samo 6–8%, a njeno postojanje nije bilo značajno u predviđanju ISS šest meseci posle infarkta miokarda^[84]. U drugoj studiji, u kojoj je 325 pacijenata praćeno tokom 30±22 meseca, registrovana je takođe niska prevalenca (9%) kratkotrajne VT u kratkom vremenu posle IM. Korišćenjem multivarijantne analize, paroksizmalna VT nije bila nezavisan prediktivni faktor za razliku od, na primer, varijabiliteta srčane frekvencije, ejeckione frakcije ili stanja infarktom zahvaćene arterije^[61]. Za sada postoji malo podataka o prognostičkoj vrednosti kratkotrajne VT u usloviima moderne postinfarktne terapije.

S druge strane, kombinacija kratkotrajne VT sa drugim varijablama, kao što su snižena EF ili elektrofiziološki parametri zabeleženi posle IM, pokazala se efikas-

Tabela 4. Senzitivnost i specifičnost za predviđanje aritmijskih događaja posle IM

Studija	N	Kriterijumi	Senzitivnost	Specifičnost
Farrel et al. ^[85]	416	PKK > 10/h	54	82
Mc Clements & Adgey ^[86]	301	PKK > 10/h ili ponavljane	42	74
Richards et al. ^[87]	358	PKK > 60/h ili ponavljane	82	40

nom za identifikaciju pacijenata koji su pod rizikom za aritmijsku smrt posle IM i koji bi bili pogodni za profilaktičku implantaciju kardioverter-defibrilatora, kao što je pokazano u MADIT i MUSTT studijama. U MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) studiji, profilaktična terapija je spasla život postinfarktним pacijentima sa EF manjom od 35%, kratkotrajnom ventrikularnom tahikardijom i ventrikularnom tahikardijom koja se mogla izazvati, a koja se nije mogla zaustaviti antiaritmijskim lekovima tokom elektrofizioloških ispitivanja (rizik 0,46; 95% CI: 0,26–0,82, $P=0,009$)^[88]. Studija MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial)^[89] je pokazala značajno smanjenje rizika od srčanog zastoja ili aritmijske smrti (76%) posle implantacije kardioverter-defibrilatora kod pacijenata koji su imali EF manju od 40%, kratkotrajnu VT i izazvanu VT (relativni rizik, 0,24; 95% CI: 0,13–0,45, $P=0,001$). Peto-godišnji ukupan mortalitet u grupi pacijenata sa implantiranim defibrilatorom iznosio je 42% (relativni rizik, 0,80; 95% CI, 0,64–1,01).

Broj visokorizičnih pacijenata identifikovanih na osnovu postojanja snižene EF i kratkotrajne VT bio je svega 3,2% od ukupnog broja preživelih posle IM^[90]. MADIT i MUSTT studije su, međutim, dokazale klinički značaj navedenih faktora, na osnovu povoljnog uticaja intervencije na preživljavanje pacijenata koji su odabrani po ovom kriterijumu.

Kasni potencijali

Većina studija u kojima je analiziran visokorezolutivni EKG (SAEKG) posle infarkta miokarda, sprovedena ju u eri pre trombolitičke terapije. Metaanaliza svih raspoloživih prospektivnih studija rađenih u pretrombolitičkoj eri, a u kojima je korišćen SAEKG posle IM, pokazala je da SAEKG predviđa šestostruko povećanje rizika od aritmijskih događaja nezavisno od funkcije leve komore, kao i osmostruko povećanje aritmijskih događaja nezavisno od rezultata holtera^[91]. Uvođenjem trombolize postignuta je značajna redukcija učestalosti patoloških nalaza SAEKG za 37%^[92], te je prema tome i prediktivna vrednost kasnih potencijala smanjena^[93].

Novije studije su podržale pretpostavku da je SAEKG nezavisan prediktivni faktor aritmijskih događaja posle IM^[86,93,94]. U seriji pacijenata koji su preležali IM, 68% je primilo trombolitičku terapiju, 301 je podvrgnuto SAEKG pregledu^[86]. Posle godinu dana prosečne dužine praćenja pacijenata, 13 osoba (4,3%) je imalo aritmijski događaj (ISS ili VT koja se održava). SAEKG pri otpustu bolesnika je imao senzitivnost od 64% (95% CI:

36–92%), specifičnost od 81% (95% CI: 76–86%) i dobru negativnu prediktivnu vrednost od 98% (95% CI: 3–19%) za aritmijske događaje. U drugoj prospektivnoj studiji rađenoj na 222 pacijenta u trombolitičkoj eri, postojanje kasnih potencijala pri otpustu predviđalo je aritmijske događaje (ISS, VT koja se održava, sinkopa) tokom prve godine od infarkta miokarda, sa senzitivnošću od 94% i specifičnošću od 72%^[94]. Korisnost SAEKG je ograničena niskom pozitivnom predviđajućom vrednošću ovog testa, a nasuprot tome, odsustvo kasnih potencijala ima visoku negativnu prediktivnu tačnost.

Autonomni pokazatelji

Ovi pokazatelji pružaju informaciju o ravnoteži autonomnog nervnog sistema. U slučajevima sniženja parasimpatičke aktivnosti, povećan je rizik.

Dugogodišnji koncept da ubrzana srčana frekvencija povećava rizik pokazao se opravdanim na osnovu GIS-SI-2 studije^[96]. U grupi od 8.915 pacijenata koji su preležali IM nađeno je da je srčana frekvencija pri otpustu iz bolnice nezavisan prediktivni faktor ukupnog mortaliteta, od kojeg više od 50% čini ISS.

U ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) studiji kojom je obuhvaćeno 1.284 pacijenta, procenjivana su dva obeležja. Varijabilitet srčane frekvencije (VSF) i baro-refleksna senzitivnost (BRS) su značajni u predviđanju mortaliteta srčane etiologije, ako se odrede tokom prvog meseca posle IM^[81]. Tokom 21 meseca praćenja, ATRAMI studija je pokazala da sniženje varijabiliteta srčane frekvencije (SDNN<70ms) i baro-refleksne senzitivnosti (<3,0mmHg) predstavljaju značajan multivarijantan rizik za srčani mortalitet koji iznosi 3,2 za prvi, a 2,8 za drugi parametar. Kombinacija sniženog varijabiliteta i snižene baro-refleksne senzitivnosti još više povećava rizik; jednogodišnji mortalitet je porastao sa 1%, kada su oba obeležja bila u granicama normale, a na 15% kada su oba povišena. Još veći praktični značaj nađen je u kombinaciji smanjene ejeckione frakcije leve komore (<35%) sa sniženim varijabilitetom srčane frekvencije, a čak i više ukoliko postoji i sniženje baro-refleksne senzitivnosti. Posle starosnog doba od 65 godina, prediktivna vrednost baro-refleksne senzitivnosti je značajnije snižena u odnosu na varijabilitet srčane frekvencije. Zahvaljujući tome, specifična prognostička vrednost baro-refleksne senzitivnosti je viša kod osoba mlađih od 65 godina, dok se kod osoba starijih od 65 godina veći značaj daje varijabilitetu srčane frekvencije.

ATRAMI studija je takođe pokazala da, posle IM, analiza autonomnih pokazatelja ima značajnu prognostičku vrednost nezavisnu od već utvrđenih prediktivnih parametara kao što su EF ili ventrikularne aritmije. Kombinacija niskih vrednosti autonomnih markera i redukovane EF indentifikuje grupu pacijenata koji su preležali IM i koji su u visokom riziku za ISS, ali i nenaprasnu smrt. Ovo je još više potvrđeno rezultatima EMIAT studije, prema kojima niska EF (manja od 40%) i nizak varijabilitet srčane frekvencije posle IM ukazuju na pacijente sa visokim rizikom, naročito za ISS. Kod ovih pacijenata amjodaron značajno snižava srčani aritmijski mortalitet, za 66% u poređenju sa placebo (4,4% prema 12,8%, $P=0,005$)^[97]. Amjodaronom je redukovan i mortalitet od svih uzroka za 23,2%, što nije bilo statistički značajno (17,5% prema 22,8%, $P=ns$).

Turbulencija srčane frekvencije (tj. varijabilitet dužine ciklusa posle spontane postekstrasistolne pauze) predstavlja još jednu meru vagusne aktivnosti, koja je obuhvaćena ispitivanjima u okviru MPIP i EMIAT studija; retrospektivno je predstavljala snažan nezavisan prediktivni parametar ukupnog mortaliteta^[98]. Međutim, nedostaci ovih studija su u tome što je MPIP iz pretrombolitičke ere, a ispitanici EMIAT studije su unapred odabrane osobe sa niskom EF. Prema tome, procena prognostičke vrednosti turbulencije srčane frekvencije u opštoj populaciji osoba koje su preležale IM zahteva novije prospektivne studije.

Preliminarni podaci sve više ukazuju na značaj snižene vagusne aktivnosti u povećanju rizika za iznenadnu i neiznenadnu srčanu smrt.

Repolarizaciona obeležja

Produženje QT intervala je u vezi sa povećanim rizikom za ISS posle IM^[99,100]. Najveća prognostička vrednost ovog parametra potiče iz ponavljanih merenja koja imaju ograničenu izvodljivost i tačnost, što je dovelo do upotrebe QT disperzije. Klinička i prognostička vrednost QT disperzije nije određena zbog loše reproduktivnosti u ponavljanim merenjima jednog i više različitih posmatrača (relativna greška od 25 do 42%) i zbog odsustva standardnih mernih tehnika. Do sada je objavljena samo jedna prospektivna studija prema kojoj QT disperzija ima mali značaj u stratifikaciji rizika^[101].

Mikrovoltni alternans T-talasa je prefibrilatorni fenomen koji značajno predviđa prvu pravu potrebu za terapijom implantabilnim defibrilatorom za dokumentovane ventrikularne tahikardije ili fibrilacije u mešanoj grupi kardioloških pacijenata koji imaju implantiran ovaj uređaj^[102]. Uprkos porastu interesovanja, mikrovoltni alternans T-talasa je do sada bio ispitivan samo u maloj grupi pacijenata koji su preležali IM. U prospektivnoj studiji koja je obuhvatila 102 pacijenta posle IM, jednovarijantna analiza je pokazala da mikrovoltni alternans T-talasa značajno predviđa dugotrajnu VT ili VF, tokom 13±6 meseci praćenja (senzitivnost od 93%, negativna pre-

diktivna vrednost od 98% i pozitivna prediktivna vrednost od 28%). Najviša pozitivna prediktivna vrednost je postignuta kombinacijom mikrovoltnog alternansa T-talasa sa kasnim potencijalima^[103].

Elektrofiziološko testiranje

Elektrofiziološko testiranje je takođe potencijalno korisno invazivno sredstvo za ranu postinfarktnu stratifikaciju rizika, ali u trombolitičkoj eri sve više gubi značaj. Cilj testiranja, tj. izazivanje monomorfne dugotrajne ventrikularne tahikardije, prelazio je 5% pre trombolize, a sada se drastično snižava. Skoro polovina svih objavljenih podataka ukazuje da je permanentna VT tokom programirane stimulacije nekorisna u predviđanju kasnijeg mortaliteta ili aritmijskih događaja^[104]. Mnogi pacijenti imaju negativne elektrofiziološke testove neposredno posle IM, tj. pri otpustu iz bolnice, što dovodi do niske negativne predviđajuće tačnosti^[105]. Osim toga, kada se koristi samo EF, ona je superiornija u predviđanju aritmijskih događaja posle IM^[106]. Prema tome, ne preporučuje se izolovano korišćenje programirane ventrikularne stimulacije za predviđanje ISS u opštoj populaciji pacijenata bez spontanih VT, koji su preležali IM^[105].

Dvostepenom strategijom koja uključuje $EF \leq 40\%$ i ventrikularne aritmije na holter monitoringu (više od 20 VES na sat, više od 10 parova VES dnevno ili VT koja traje duže od 600ms), pa zatim elektrofiziološko ispitivanje, značajno je popravljena pozitivna predviđajuća tačnost stratifikacije rizika, ali samo za skromnih 18,2%^[107]. Međutim, podaci MADIT i MUSTT studije su potvrdili značaj dvostepene procedure stratifikacije rizika, koja uključuje redukovanu EF ($<40\%$) i kratkotrajnu VT kao ulazne kriterijume, a potom sledi elektrofiziološko testiranje. Ovaj postupak je pogodan za izbor visokorizičnih podgrupa pacijenata kod kojih je korisno primeniti profilaktičku implantaciju defibrilatora radi prevenije ISS, iako precizna vrednost induktibilne VT nije sigurna.

Prolaznost koronarne arterije zahvaćene infarktom

Uspešna reperfuzija arterije zahvaćene infarktom smanjuje incidencu ventrikularnih tahiaritmija i ISS, verovatno tako što poboljšava električnu stabilnost u graničnoj zoni zahvaćenoj infarktom. U jednoj multivarijantnoj analizi, sprovedenoj na 173 pacijenta koji su preležali IM, uključeno je ispitivanje parametara kao što su EF manja od 40%, kasni potencijali, ventrikularne aritmije i neke kliničke varijable, ali je samo prolaznost arterije zahvaćene infarktom bio nezavisan predviđajući parametar za aritmijske događaje (ISS, VF, dugotrajna VT) tokom dvanaestomesečnog perioda praćenja^[108]. U jednoj studiji je okluzija koronarne arterije, dokazana koronarografijom, imala 78% senzitivnosti i 56% specifičnosti u

Tabela 5. Prediktivne vrednosti okludirane koronarne arterije odgovorne za infarkt i EF za kombinovanu VT i ISS^[109]

	Senzitivnost	Specifičnost	Poz. pred. vr.	Neg. pred. vr.
Okludirana arterija odgovorna za infarkt	78%	61%	14%	97%
EF<40%	56%	83%	21%	96%

predviđanju aritmijskih događaja, kao što su ISS, dugotrajna VT i neobjašnjena sinkopa^[94]. Druga studija, rađena na 244 konsektivnih pacijenta neposredno posle IM, pokazala je da okluzija koronarne arterije ima sličnu prediktivnu vrednost za kombinaciju VT i ISS, pri čemu je lošija od EF i ima nisku pozitivnu prediktivnu vrednost – tabela 5^[109].

Za sada nema direktnih pokazatelja koji bi opravdali rutinsku primenu koronarografije posle IM. U TIMI-IIb studiji je pokazano da je primena rutinske koronarografije dovela do utrostručavanja revaskularizacionih procedura, ali su jednogodišnji mortalitet i stopa reinfarkta ostali isti u poređenju sa konzervativnom strategijom^[110]. Osim toga, metaanalizom randomiziranih studija je potvrđeno da revaskularizacija putem perkutane transluminarne angioplastike (PTCA) dodata trombolizi ne poboljšava mortalitet posle 6 nedelja i posle godinu dana, kao ni stopu nefatalnih reinfarkta, u poređenju sa primenom samo trombolitičke terapije posle IM^[111]. Prema tome, primena koronarografije posle IM nije indikovana za procenu rizika od ISS.

Zaključci

Neinvazivni i invazivni testovi su korišćeni za stratifikaciju postinfarktne populacije u proceni rizika od ISS. Smanjenje srčanog mortaliteta u trombolitičkoj eri je proširilo ograničenja u stratifikaciji rizika, što preva-

shodno podrazumeva nisku pozitivnu prediktivnu vrednost. Ograničenja se donekle mogu prevazići kada se ti testovi ne koriste izolovano, mada se time neizbežno smanjuje senzitivnost. Iako kombinacija različitih testova povećava njihovu prediktivnu vrednost, pozitivna prediktivna vrednost retko doseže više od 40%, pri prihvatljivom nivou senzitivnosti. Dodatno ograničenje predstavlja i činjenica da su neke od ovih varijabli međusobno povezane (npr. različita autonomna obeležja koja ispituju aspekt vagusne kontrole sinusnog čvora); prema tome, oni se međusobno prepliću kada se postavljaju u multivarijantnu analizu ili regresioni model.

Postoje varijable čija specifična vrednost raste kada se pređe sa opšte postinfarktne populacije na specifične grupe pacijenata. Primer je programirana električna stimulacija (PES) koja se ne može preporučiti svim postinfarktne pacijentima, ali koja stiče značajnu prognostičku vrednost kada se koristi kod pacijenata sa sniženom EF i prisustvom kratkotrajne VT, naročito kod osoba sa velikim infarktima.

Raspoloživi podaci ukazuju da je korisno kombinovati pokazatelje strukturnog oštećenja (kao što je EF) sa pokazateljima autonomne nestabilnosti koji su povezani sa električnom nestabilnošću (kao što su varijabilnost srčane frekvencije i baro-refleksna senzitivnost), posebno u bolesnika sa velikim infarktmi miokarda.

Mudra i balansirana primena parametara u stratifikaciji rizika omogućuje primenu adekvatne terapijske strategije, uspešne u smanjenju incidence ISS:

Preporuke za stratifikaciju rizika za ISS: infarkt miokarda i srčana insuficijencija

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Demografske varijable	Klasa I	A	[78]
EF leve komore	Klasa I	A	[78–80]
Varijabilnost srčane frekvencije ili senzitivnost barorefleksa	Klasa I	A	[81,96,97]
Volumen leve komore	Klasa I	A	[83]
Ventrikularne ekstrasistole	Klasa IIa	A	[62,84]
Kratkotrajna VT	Klasa IIa	A	[61,88,89]
Srčana frekvencija u miru	Klasa IIa	A	[84]
Kasni potencijali	Klasa IIb	A	[85,86,91,103]
QT interval	Klasa IIb	B	[99]
Elektrofiziološko ispitivanje	Klasa IIb	A	[104–107]
Alternans T-talasa	Klasa IIb	B	[61,103]
Turbulencija srčane frekvencije	Klasa IIb	B	[98]
Prolaznost koronarne arterije u infarktu	Klasa IIb	B	[108,109]
QT disperzija	Klasa III	B	[101]

Ova tabela se odnosi na stratifikaciju rizika samo za ISS; druge kliničke događaje moguće je predvideti korišćenjem različitih metodologija stratifikacije.

Prevenција iznenadne srčane smrti (ISS) posle infarkta miokarda i u srčanoj insuficijenciji

S obzirom na kompleksne mehanizme koji dovode do ISS, najčešće prouzrokovane ventrikularnom tahiaritmijom, treba razmotriti više terapijskih strategija^[112,113]. Ove strategije podrazumevaju: ograničenje područja infarkta, prevenciju novih ishemijskih događaja, modulaciju neuroendokrine aktivacije, antiaritmijske i antifibrilacione intervencije, a sve sa ciljem sprečavanja ili prekidanja ventrikularne tahiaritmije.

Termini „primarna” i „sekundarna” profilaksa često se koriste u kontekstu ventrikularne aritmije. „Primarna” profilaksa podrazumeva terapiju koja se daje pacijentima u visokom riziku od ventrikularne aritmije opasne po život, koju do sada nisu imali. Ista terapija, ali primenjena kod pacijenata koji su već imali srčani zastoj ili ventrikularnu tahikardiju sa sinkopom ili hipotenzijom naziva se „sekundarna” profilaksa.

Važno je napomenuti da rezultati studija koje se bave efikasnošću lekova i interventnih procedura za određene „tipove” smrti pri IM i srčanoj insuficijenciji zavise od pouzdanosti i tačnosti primenjenih klasifikacija. Razlike u klasifikaciji smrti u različitim studijama mogu da budu odgovorne za uočene diskrepance. Ziesche i saradnici^[114] su nedavno objavili zapažanje da je slaganje postignuto samo u 50% slučajeva kada je 21 istraživač SOLVD studije nezavisno klasifikovao 10 tipova smrti primenjenih u V-HeFT studiji^[115]. Oni su zaključili da različite interpretacije tipova smrti mogu da budu uzrok divergentnih rezultata dveju studija o incidenci ISS i efikasnosti enalapрила u njenom redukovanju. Osim toga, podatak MERIT-HF studije da je ISS mnogo češći uzrok smrti kod osoba sa manjom disfunkcijom leve komore je u kontradikciji sa rezultatima ispitivanja o upotrebi implantabilnog defibrilatora koji je, prema njima, efikasniji kod pacijenata sa teškom disfunkcijom leve komore^[74]. Zanimljiva je pretpostavka da i ova razlika možda potiče iz neujednačene klasifikacije tipova smrti.

Ova diskusija podržava gledište da je ukupan mortalitet jedini pouzdan pokazatelj u studijama o IM i srčanoj insuficijenciji. Kao posledica toga, poglavlje koje sledi i preporuke date na kraju teksta pružaju uvid u raspoložive podatke o redukciji stope ISS, pa prema tome podležu navedenim ograničenjima. Lečenje pacijenata treba da bude usmereno na smanjenje ukupnog mortaliteta.

Primarna profilaksa

Lekovi bez elektrofizioloških dejstava

Neki lekovi bez direktnih efekata na elektrofiziološke procese u srcu imaju sposobnost da poprave klinički ishod kod pacijenata sa koronarnom bolešću ili

preležanim IM^[112]. Krajnji cilj svih prospektivnih kontrolisanih studija koje su se bavile testiranjem ovih lekova bilo je ispitivanje promene mortaliteta od svih uzroka. Tabela 6. prikazuje rezultate različitih metaanaliza ukupnog mortaliteta (Hennekens i saradnici^[117] su je modifikovali), kao i placebo-kontrolisanih studija o trombolitičkim i antitrombotičkim agensima (vidi sledeći paragraf), ukazujući na efekte različitih neantiaritmijskih lekova korišćenih u primarnoj prevenciji.

Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima

Kod pacijenata koji su nedavno imali IM^[128-134], kao i kod pacijenata sa asimptomatskom disfunkcijom leve komore^[135], umerenom ili uznapređovalom srčanom insuficijencijom^[116], ispitivana je upotreba ACE inhibitora. Terapija ACE inhibitorima je dovela do usporenja progresije ka manifestnoj srčanoj insuficijenciji i ISS. Smanjenje stope ISS varira od 30% do 54%, što je doseglo statističku značajnost u nekim studijama^[128,131]. U drugim studijama^[132,135] je doprinos ACE inhibitora verovatno potcenjen, budući da su pacijenti, koji su imali srčani zastoj tokom manifestne srčane insuficijencije, proglašeni umrlim od progresivne srčane insuficijencije.

Blokatori aldosteronskih receptora

Hiperstimulacija renin-angiotenzin-aldosteron sistema u srčanoj insuficijenciji ne dovodi samo do povišenih nivoa angiotenzina II, nego i do cirkulišućeg aldosterona. Dugotrajna terapija ACE inhibitorima ne snižava nivo aldosterona. RALES studijom^[119] je utvrđeno da primena spirinolaktona kod pacijenata koji primaju diuretike, ACE inhibitore i, u najvećem broju slučajeva, digoksin, dovodi do značajnog smanjenja stope smrtnosti usled progresivne srčane insuficijencije i ISS. Razlog za ovaj poslednji efekat nije razjašnjen, ali možda podrazumeva i prevenciju hipokalemije i regresiju intersticijalne fibroze koja je u vezi sa aldosteronom^[137].

Lekovi koji snižavaju nivo lipida

Studija 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)^[138], CARE studija^[139] i LIPID studija^[140] nisu uključile pacijente sa manifestnom srčanom insuficijencijom, već postinfarktne populaciju sa asimptomatskom ventrikularnom disfunkcijom. U ovim studijama je smanjenje ukupnog mortaliteta kod pacijenata koji su primali terapiju za sniženje lipidemije išlo paralelno sa redukcijom stope ISS. U 4S studiji, primena simvastatina je takođe povezana sa smanjenjem srčane insuficijencije, što se umnogome može pripisati prevenciji rekurentnih IM^[138]. Iako podaci o udelu ISS u totalnom mortalitetu nisu raspoloživi, verovatno je da se deo koristi za ovu grupu pacijenata može pripisati jakoj povezanosti akutne koronarne okluzije i ovog tipa smrti^[139].

Nedavno je utvrđeno da nadoknada n-3 polinezasićenih masnih kiselina (850/882 mg eikosapentaenoične kiseline – EPA i dokosaheksaenoične kiseline – DHA u obliku etil estara, a u odnosu 1:2), ali ne i vitamina E (300mg), ima efekta u poboljšanju kliničkog ishoda kod pacijenata sa koronarnom bolešću^[121,141].

Tabela 6. Uticaj interventnih procedura ili agenasa bez direktnog elektrofiziološkog dejstva na ukupnu stopu ISS posle IM kod pacijenata sa i bez disfunkcije leve komore

Kategorija leka	Broj pacijenata	Relativni rizik za smrt (95% CI)	Relativni rizik za ISS (95% CI)	Reference
ACE inhibitori				[113]
tokom IM	100.963	0,94 (0,8–0,98)		[117]
posle IM	15.104	0,83 (0,71–0,97)	0,80 (0,70–0,92)	[118]
Blokatori aldosteronskog receptora	1.663	0,70 (0,60–0,82)	0,71 (0,54–0,95)	[119]
Hipolipemici				
statini	30.817	0,71 (0,64–0,80)		[120]
n-3 polinezasićene masne kiseline	11.324	0,70 (0,56–0,86) ^{oo}	0,55 (0,40–0,74)	[121]
Nitrati				
rani tretman	81.908	0,94 (0,90–0,98)		[117]
Magnezijum				
rani tretman	61.860	1,02 (0,96–1,08)		[117]
Trombolitici				
tokom IM	58.600	0,82 (0,77–0,87)		[122]
Aspirin				
posle IM	17.187	0,75 (0,71–0,79)		[123]
Abciximab*	2.399	0,43 (0,19–0,97)		[124]
Oralni antikoagulansi**	10.056	0,78 (0,69–0,87)		[125]
Heparin***	5.130	0,90 (0,62–0,90)		[126]
PTCA****	2.606	0,66 (0,46–0,94)		[127]

*posle koronarnog stenta

**značajna redukcija mortaliteta tokom primene intenzivne oralne antikoagulantne terapije (2,8>INR>4,8)

***sveobuhvatni podaci (niska i visoka doza) bez aspirina

****PTCA u odnosu na trombolitičku terapiju

^{oo} smrt izazvana svim uzrocima posmatrana kao jedan ili više kombinovanih parametara koji su primarni ciljevi studije

Nitrati

Nekoliko studija je pokazalo da se antiishemijski efekat nitrata ne odražava na smanjenje mortaliteta i morbiditeta kod pacijenata sa akutnim IM. Podaci koji potiču iz pretrombolitičke ere ukazuju na potencijalnu korist ovih lekova, kada se daju intravenski u ranoj fazi akutnog infarkta miokarda, sa 35% smanjenja ukupnog mortaliteta^[142]. Noviji podaci iz trombolitičke ere ukazuju da nitrati minimalno utiču na preživljavanje tokom prvog meseca posle akutnog infarkta miokarda^[134], sa 3 do 4 smrtna slučaja manje na 1.000 lečenih pacijenata^[133]. Prema tome, ne preporučuje se rutinska primena nitrata posle akutog infarkta miokarda, iako se ti lekovi preporučuju za smanjenje anginoznog bola i kao vazodilatatri za pacijente koji su preležali IM i imaju insuficijenciju levog srca.

Terapija magnezijumom

Efikasnost intravenske nadoknade magnezijuma je kontroverzna. Metaanaliza kontrolisanih studija sprovedenih na pacijentima sa suspektnim IM pokazala je smanjenje ukupnog mortaliteta od 45%, ukoliko se magnezijum primeni u ranoj fazi^[143,144]. Smanjenje mortaliteta je, prema većini ovih studija, ostvareno smanjenjem razvoja kongestivne srčane insuficijencije. Novije studije nisu uspele da potvrde ove rezultate. Nesklad podataka između starijih i novijih studija verovatno je posledica niskorizičnog profila izabranih pacijenata^[133] i odložene primene (prosečno 12 sati od početka simptoma)^[145,146], sudeći po rezultatima više novijih studija.

Trombolitična i antitrombotička terapija

Tokom proteklih decenija je postalo nesumnjivo da trombolitički tretman akutnog infarkta miokarda smanjuje rizik od buduće smrti za 18–50%^[122,123,147–150]. Najznačajnija ograničenja trombolitičke terapije javljaju se usled nemogućnosti primene kod polovine do dve trećine osoba, prevashodno zbog kontraindikacija, kasnog dolaska ili nemogućnosti dijagnoze na osnovu nespecifičnih EKG promena^[123,147].

Različiti procenat koristi od trombolitičke terapije javlja se kao posledica smanjenja ISS, mada nema podataka koji bi se specifično odnosili na ovo pitanje. Korist od trombolitičke terapije raste do 25% kada se uporedo primeni peroralni aspirin u ranoj fazi^[123], dok dodatna primena heparina verovatno nema efekta^[151–153]. U velikim studijama, direktnim poređenjem nije pronađena značajna razlika između raspoloživih trombolitičkih preparata^[147,152–154].

Hronična primena aspirina je u vezi sa redukcijom ukupnog mortaliteta od 25% posle IM. Iako su ovi zaključci proistekli iz objedinjenih podataka, a ne iz jedne studije^[155], rutinska primena aspirina posle IM je opravdana njegovim dodatnim efektom na prevenciju pojave nefatalnog reinfarkta i šloga^[156]. Iako tiklopidin ne popravlja preživljavanje kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca, treba ga primenjivati kada nije moguće primeniti aspirin jer smanjuje incidencu cerebrovaskularnih insulta^[157]. Hronična antikoagulantna terapija je manje efikasna u poređenju sa antitrombotičkom terapijom.

jom u prevenciji umiranja, ali ne i budućih kardiovaskularnih događaja^[158-160].

Koronarna revaskularizacija

Revaskularizacija može biti korisna u smanjenju ISS preko dva glavna mehanizma: prevencije akutne ishemije i modifikacije miokardnog supstrata koji može da dovede do ventrikularnih aritmija. Revaskularizacija obuhvata perkutane koronarne intervencije (PKI) ili premošćavanje koronarne arterije (bypass – CABG). U ovom poglavlju će pojam revaskularizacije podrazumevati oba njena vida pri čemu će selekcija biti zasnovana na faktorima koji se odnose na pacijenta ili na karakteristike lezije, o kojima se ovde neće diskutovati.

Hronična stabilna angina

Jedini čvrsti dokaz koji govori u prilog tome da revaskularizacija smanjuje rizik od smrti u hroničnoj stabilnoj angini potiče iz studija koje su poredile konzervativni medikamentozni i hirurški tretman pre više od 20 godina^[161]. Ove studije se nisu posebno bavile ISS u odnosu na ostale uzroke smrti, ali s obzirom na to da je većina kasnih smrti pacijenata koji su podvrgnuti revaskularizaciji bila srčane etiologije, realno je pretpostaviti da koronarni baj-pas smanjuje rizik od naprasne i nenaprane srčane smrti.

Nestabilna angina

Nedavne studije su pokazale da agresivni tretman ovih pacijenata, koji podrazumeva ranu koronarnu arteriografiju i revaskularizaciju, može da smanji rizik od rane smrti, miokardnog infarkta i rekurentne ishemije, što i jeste opšti cilj^[162]. U jednoj studiji je registrovano značajno smanjenje mortaliteta posle godinu dana u grupi koja je podvrgnuta invazivnom tretmanu^[163], ali nema posebnih podataka o ISS. To bi moglo da se objasni smanjenjem prevalencije supstrata za kasnu ISS koja je u vezi sa ventrikularnom disfunkcijom posle IM. Međutim, interpretaciju ovih studija je komplikuje činjenica da su dijagnostički kriterijumi za infarkt miokarda bili različiti u grupama tretiranim konzervativno i invazivno, što potencijalno stvara pristrasnost za invazivne strategije.

Akutni infarkt miokarda

Primarna ventrikularna fibrilacija je najčešći rani događaj u akutnom infarktu miokarda, i to tipično oko dva sata nakon početka simptoma. Ukoliko se pacijent ne hospitalizuje vrlo brzo, ograničena je uloga reperfuzione terapije radi prevencije primarne ventrikularne fibrilacije, bilo da su u pitanju fibrinolitički lekovi ili mehanička revaskularizacija. Međutim, reperfuziona terapija ima jasnu ulogu u smanjenju intrahospitalnog mortaliteta tokom IM, što se zasniva na smanjenju aritmijske smrti usled primarne ventrikularne fibrilacije ili „mehaničke smrti” usled kardiogenog šoka, sekundarne ventrikularne fibrilacije ili rupture miokarda. Osim toga, uspešno postignuta prolaznost krvnog suda i TIMI 3 protok rezultira očuvanjem ventrikularne funkcije leve

komore i smanjenjem incidence uvećanja komore^[164,165], što znači i smanjenje postojanja supstrata za kasne komorske tahiaritmije i ISS.

Prema najnovijoj klasifikaciji akutnog infarkta miokarda, koju su predložile zajedničke komisije ESC i ACC^[166], dvostruki i veći porast CK-MB posle perkutane koronarne intervencije (PKI) predstavlja dovoljni kriterijum za postavljanje dijagnoze akutnog IM. Ovakvi nalazi bili su povezani sa višim stopama neželjenih efekata tokom praćenja, što uključuje i viši mortalitet. Jedno od objašnjenja je i ISS usled ventrikularnih tahikardija koje započinju u zonama mestimične nekroze posle difuzne embolizacije tokom PKI. Upotreba inhibitora glikoproteina IIb-IIIa smanjuje incidencu neželjenih efekata neposredno posle intervencije i tokom 30 dana posle nje, a posebno smanjuje incidencu non-Q infarkta. Ovaj efekat može da objasni dugoročnu korist ovih lekova tokom praćenja, koja se zapaža i posle 3 godine od perkutane transluminalne angioplastike (PTCA) i posle godinu dana od implantacije stenta^[124,167], a sastoji se u značajnom smanjenju srčane smrti uopšte (uključujući i smanjenu incidencu ISS). Tek treba da bude utvrđena korist od drugih metoda u prevenciji distalne embolizacije (embolektomije ili aspiracionih filter sistema), kada primena inhibitora glikoproteina IIb-IIIa nije dovoljna zbog prevelikih tromba ili degenerisanih plakova, kao što je slučaj kod lezija venskog grafta.

Iako pomenute randomizirane studije ukazuju na potencijalnu prednost primarne perkutane koronarne intervencije, u toku je rasprava o tome da li se ta korist odnosi na opštu bolničku populaciju^[168]. Dva novija tehnička dostignuća omogućavaju još veće poboljšanje kliničkog ishoda. Upotreba stentova je povećala neposredni uspeh kod komplikovanih lezija i smanjila rane okluzije^[169] i kasne restenoze^[170], ali nije smanjila mortalitet^[171]. Nasuprot tome, inhibitori glikoproteina IIb-IIIa poboljšavaju miokardnu perfuziju i TIMI 3 protok i smanjuju oštećenje leve komore posle perkutane koronarne intervencije u akutnom IM^[172-174]. Njihov efekat na rani i kasni mortalitet u ovoj indikaciji nije još adekvatno proučavan u studijama sa dovoljnom veličinom uzorka. Nijedna studija nije odvojeno analizirala ISS posle primarne perkutane transluminalne koronarne angioplastike zbog akutnog infarkta miokarda, ali budući da perkutana koronarna intervencija nudi veće smanjenje smrtnosti nego tromboliza posle akutnog infarkta miokarda, verovatno je da ima uticaja i na ISS kao glavnu komponentu kasnog mortaliteta.

Preživele osobe posle iznenadne srčane smrti.

Izražena ateroskleroza koronarnih arterija je čest patološki nalaz kod osoba koje su preživele iznenadnu srčanu smrt, a tome često doprinosi i akutna ishemija miokarda. Kod pacijenata koji imaju polimorfnu ventrikularnu tahikardiju ili ventrikularnu fibrilaciju koja se može stimulisati ili poznat anatomske supstrat za aritmije, kao što je aneurizma leve komore, uspešna revaskularizacija može biti nedovoljna za prevenciju ponavljanih epizoda

srčanog zastoja. Samo 50% dugotrajnih izazvanih ventrikularnih aritmija može da bude suprimovano koronarnom revaskularizacijom kao jedinim tretmanom^[175], a u visokom riziku su i pacijenti sa negativnim postoperativnim elektrofiziološkim testovima. Podaci koje su dali preživeli pacijenti sa implantiranim defibrilatorom ukazuju da su defibrilacije česte i kod onih kod kojih se ne mogu izazvati dugotrajne aritmije posle revaskularizacije^[176].

Pozitivni inotropni agensi

Ispitivana je primena nekoliko pozitivnih inotropnih supstanci u kongestivnoj srčanoj insuficijenciji. Kontrolisane studije koje su ispitivale efikasnost ovih agenasa dale su poražavajuće rezultate. Neke studije su ukazale na jasno povećanje ukupnog mortaliteta kod pacijenata kod kojih su primenjivani lekovi kao što su ksamoterol ili milrinon^[177]. Mehinizam smrti kod primene pozitivnih inotropnih supstanci nije u vezi sa pogoršanjem srčane insuficijencije, nego sa povećanjem ISS. Digoksin ima neutralan efekat na ukupan klinički ishod kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom. Studija koja je potekla od Digitalis Investigation Group (DIG)^[178] ukazala je na neutralan efekat na ukupan mortalitet i značajno smanjenje potrebe za hospitalizacijom usled pogoršanja srčane insuficijencije. Važno je pomenuti da je u ovoj studiji registrovan značajan porast (od 14%) smrtnosti srčane etiologije, koja ne uključuje progresivnu srčanu insuficijenciju, mada broj ISS nije saopšten.

Lekovi sa elektrofiziološkim dejstvima

Tokom prethodnih godina pruženi su dokazi da supresija spontanih kratkotrajnih ventrikularnih aritmija antiaritmijskim lekovima^[179] ne znači istovremeno i smanjenje rizika^[180]. U nekim slučajevima, na primer, posle infarkta miokarda, davanje antiaritmijskih lekova, kao što su blokatori natrijumskih kanala, može da bude izuzetno štetno.

Tabela 7. daje uvid u efekat antiaritmijskih lekova sa elektrofiziološkim svojstvima na klinički ishod.

Blokatori natrijumskih kanala

Efikasnost intravenske primene lidokaina tokom akutnog infarkta miokarda nije dokazana u prevenciji budućih fatalnih aritmija, a njegova primena je izazvala i izvesnu zabrinutost zbog mogućih štetnih efekata u poređenju sa placebo^[181]. Profilaktična primena blokatora natrijumskih kanala je povezana sa povišenim rizikom za ukupan mortalitet, a bazirana je samo na proaritmijским efektima ovog leka. Iako se najpouzdaniji podaci odnose na lekove kao što su enkainid, flekainid^[180] i moricizin^[191], štetni efekat nije ograničen samo na neki lek ili potklasu lekova (tabela 7)^[182]. Najviše štetnih efekata blokatora natrijumskih kanala primećeno je tokom prvog meseca aktivnog tretmana^[180,191,192], posle tog vremena i dalje je moguće postojanje rezidualnog porasta mortaliteta.

Zaključak je da blokatori natrijumskih kanala sigurno ne pružaju korist, a verovatno mogu da budu i štetni u profilaktičnoj primeni posle IM kod pacijenata sa dokumentovanim ventrikularnim aritmijama.

Beta-blokatori

Podaci prikupljeni tokom proteklih 20 godina su ubedljivo dokazali da terapija beta-blokatorima dovodi do poboljšanja kliničkog ishoda u nekoliko grupa pacijenata^[60,183,193,194]. Efikasnost ove terapije posle IM je u vezi sa smanjenjem ukupnog mortaliteta i nije obavezno zavisna od vremenskog trenutka u kome se terapija započinje posle akutnog koronarnog događaja. Nedavna analiza, koja je uključila 31 studiju o beta-blokatorima^[195,196], pokazala je da je samo 13 studija objavilo smanjenje ISS i to 51% kod pacijenata koji su tretirani beta-blokatorima (n=7.219), u poređenju sa 43% u nertretiranoj grupi (n=6.956).

Nedavno objavljena CAPRICORN studija sprovedena na pacijentima posle IM sa disfunkcijom leve komore (EF<40%) pokazala je koristan efekat karvedilola na smanjenje ukupnog mortaliteta i trend u smislu redukcije ISS^[184].

Pacijenti sa kongestivnom srčanom insuficijencijom^[74,186,193,197-200] ili sniženom funkcijom leve komore^[201] imaju najveće izgleda za smanjenje mortaliteta. Iako selektivnost nije klinička odrednica korisnosti, pri izboru leka treba uzeti u obzir da najveći broj podataka potiče iz studija koje su ispitivale lipofilne agense^[183]. Poboľšan ishod do koga dovode ovi lekovi je u vezi sa značajnom redukcijom (40–50%) stope ISS (tabela 7)^[202]. Beta-blokatori takođe smanjuju rizik od reinfarkta^[183]. Skorašnje uvođenje novih kategorija lekova, kao što su trombolitici, ACE inhibitori, blokatori aldosteronskog receptora, kao i prateća revaskularizacija ili aspirin, izgleda da ne ograničavaju nezavisan koristan efekat beta-blokatora na klinički ishod. Na ovo ukazuje činjenica redukcije vankliničkog rizika od 30% do 50%^[203].

Zaključak je da beta-blokatore treba smatrati obaveznim u profilaktičkom tretmanu pacijenata sa akutnim IM, u fazi posle IM i kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom. Dodatni naponi su potrebni da bi se povećala postojeća primena beta-blokatora od 35% posle IM^[203-205].

Amjodaron

Amjodaron ima višestruko dejstvo, uključujući i blokadu natrijumskih i kalijumskih kanala, antiadrenergijsko dejstvo, koronarnu vazodilataciju i uticaj na metabolizam tireoidnih hormona. U efektu na sam elektrofiziološki supstrat i funkciju pumpe, smatra se da ima povoljne tj. zaštitne karakteristike^[206]. Mogućnost profilaktičke primene amjodarona kod pacijenata pod rizikom, uključujući i one sa oštećenom funkcijom leve komore, široko je ispitivana. Iako su rane studije ukazale na pozitivan klinički ishod upotrebe amjodarona, skorije studije su pokazale da amjodaron ima mali i skoro nikakav efekat na ukupan mortalitet^[187]. Izgleda da ovaj neu-

Tabela 7. Uticaj agenasa sa elektrofiziološkim svojstvima na smrtnost pacijenata koji su preležali IM s insuficijencijom ili bez insuficijencije leve komore

Kategorija leka	Broj pacijenata	Relativni rizik za smrt (ISS tamna slova) (95% CI)	p	Reference
Blokatori Na-kanala tokom IM				
lidokain	9.155§	1,38 (0,98–1,95)	<0,05	[181]
posle IM				
klasa Ia	6.582§	1,19 (0,99–1,44)	0,07	[182]
klasa Ib	14.033§	1,06 (0,89–1,26)	0,50	[182]
klasa Ic ¹	2.538§	1,31 (0,95–1,79)	0,10	[182]
Flekainid i enkainid	1.455 [^]	3,6 (1,7–8,5)	0,0006	[180]
Beta-blokatori ²				
tokom IM	28.970§	0,87 (0,77–0,98)	0,02	[183]
posle IM	24.298§	0,77 (0,70–0,84)	<0,001	[183]
karvedilol ³	1.959	0,77 (0,60–0,98)	0,03	[184]
		0,74 (0,51–1,06)	0,098	[184]
u kongestivnoj SI				
karvedilol	1.094	0,44 (0,28–0,69)	<0,001	[185]
		0,51 (0,28–0,92)	na	
bisoprolol	2.647	0,66 (0,54–0,81)	<0,0001	[186]
		0,56 (0,39–0,80)	<0,01	
metoprolol	3.991	0,66 (0,53–0,81)	0,0009	[74]
		0,59 (0,45–0,78)	0,0002	
Amjodaron	6.500§	0,87 (0,78–0,99)	0,03	[187]
		0,71 (0,59–0,85)	0,0003	
Blokatori K-kanala				
d-sotalol	3.121	1,65 (1,15–2,36)	<0,006	[188]
		1,77 (1,15–2,74)	0,008	
Dofetilid u kongestivnoj SI	1.518	0,95 (0,81–1,11)	>0,05	[189]
Dofetilid posle IM		Nema znač. smanjenja		[190]
Blokatori Ca-kanala	20.342§	1,04 (0,95–1,14)	<0,41	[182]

¹Objavljeni podaci uključuju CAST i druge manje studije^[182].

²Za objašnjenje efekta beta-blokatora pogledati u tekstu.

³Posle IM sa EF manjom od 40%

§Odnosi si se na podatke metaanaliza.

[^]podaci o ISS iz CAST^[180]

tralan efekat nije zavisao od izbora pacijenata s obzirom na slične rezultate objavljene u grupi pacijenata posle IM^[207–211] i u grupi sa kongestivnom srčanom insuficijencijom^[212–215]. Međutim, amjodaron pruža značajnu zaštitu od ISS (oko 30%), uz napomenu da, iz za sada nepoznatih uzroka, uz ovaj pozitivan efekat ide i povećanje stope nenaprane smrti. Učestalo prekidanje terapije koje ide i do 41% (u slepim studijama, ali ne i u otvorenoj studiji GESICA) može da dovede do potcenjivanja koristi od leka. Retrospektivne analize ukazuju da veći deo, ako ne i kompletan, povoljnog efekta amjodaron potiče iz kombinacije sa beta-blokatorima u primarnoj prevenciji smrtnosti posle IM^[208,216].

Zaključak. S obzirom na neutralan efekat na ukupan mortalitet, amjodaron se može bezbedno primeniti kod pacijenata sa simptomatskom kratkotrajnom ventrikularnom aritmijom ili atrijalnom fibrilacijom, čak i u uslovima kongestivne srčane insuficijencije. Njegova efikasnost za klinički ishod u podgrupama pacijenata posle IM je predmet prospektivnih studija koje su u toku. Međutim, nije primarno indikovano za poboljšanje prognoze.

Blokatori kalcijumskih kanala

Blokatori kalcijumskih kanala su opsežno ispitivani, a rezultati pokazuju da oni ne utiču na ukupan mortalitet u slučaju dofetilida^[189,190] ili su, čak, štetni u slučaju d-sotalola^[188]. Poređenjem d-sotalola, aritmijskog leka sa kombinovanom beta-blokatorskom i kalijum-blokatorskom aktivnošću, sa drugim lekovima iz klase I, zabeležena je iznenađujuće mala prednost sotalola u uticaju na mortalitet. Međutim, uporedni podaci dobijeni u grupi pacijenata sa prethodnom dugotrajnom VT ukazuju da je d,l-sotalol efikasniji (ili manje štetan) nego blokatori natrijumskih kanala u prevenciji ISS^[217]. Na osnovu roga, može se zaključiti da je upotreba d,l sotalola adekvatna zamena amjodaronu u slučaju kada je amjodaron kontraindikovano ili se ne može tolerisati. Ipak, ne treba zaboraviti njegov proaritmijski potencijal u izazivanju TdP tahikardije^[218].

Blokatori kalijumskih kanala

Podaci prikupljeni iz kontrolisanih studija ukazuju da primena kalijumskih antagonista posle IM može biti povezana sa blagim porastom ukupnog mortaliteta.

Tabela 8. Uticaj IKD i drugih modaliteta lečenja u primarnoj prevenciji ISS

Studija	Funkcija LK	Drugi kriterijumi uključivanja u studiju	Kontrolna grupa	Studijska grupa	Broj pacijenata	Rizik od smrti (95% CI)	P
MADIT ^[231]	EF<36%	Klinički sVT, nsVT izazvana pomoću PES;	EPS-zasnovan AA (80% amio)	IKD	196	0,46 (0,26–0,92)	0,009
MUSTT ^[89]	EF<40%	Klinički sVT, nsVT izazvana pomoću PES	bez terapije	EPS zasnovan AA ili IKD	704	0,73 (0,53–0,99)	0,04
CABG Patch ^[232]	EF<36%	Kasni potencijali, CABG	bez tretmana	IKD	900	1,07 (0,81–1,42)	0,64

AA - antiaritmik; CABG - bypass graft koronarne arterije; CI - interval poverenja; EF - ejecciona frakcija; EPS - elektrofiziološki; IKD - implantirani kardioverter-defibrilator; PES - programirana električna stimulacija; ns - kratkotrajna; s - dugotrajna, VT - ventrikularna tahikardija

Uprkos eksperimentalnim dokazima za antiishemijski efekat kalijumskih antagonista, nema pouzdanih podataka o povoljnom efektu ovih lekova u terapiji akutnog infarkta miokarda. Kalijumski antagonisti koji usporavaju srčanu frekvenciju, a koji se primenjuju u terapiji koronarne bolesti, izgleda da smanjuju rizik od budućeg infarkta miokarda, bez efekta na ukupan mortalitet^[219–222]. Nasuprot tome, preparati koji ubrzavaju srčanu frekvenciju, a dati sličnoj grupi pacijenata, pokazuju trend smanjenja ukupnog mortaliteta^[182]. Nema podataka o efikasnosti ovih lekova u kongestivnoj srčanoj insuficijenciji. Zaključak je da se blokatori kalijumskih kanala ne preporučuju kao profilaksa kod pacijenata koji su u riziku za nastanak po život opasne ventrikularne aritmije.

Implantabilni kardioverter-defibrilator

Implantabilni kardioverter-defibrilator (IKD) je u osnovi dizajniran da spreči ISS kod pacijenata sa opasnim, dugotrajnim ventrikularnim aritmijama^[223–226]. Ubrzo se pokazalo da je ovaj uređaj efikasan u reverziji dugotrajne ventrikularne tahikardije i fibrilacije^[227–230]. Međutim, sve do sprovođenja kliničkih studija koje su se bavile ukupnim mortalitetom kao krajnjim ciljem, nije bila poznata prava vrednost ovih uređaja. Ovakve studije su bile od posebnog značaja, budući da su stanja, kao što su kongestivna srčana insuficijencija ili akutna ishemija, koja nose lošu prognozu bila dokumentovana kod 30–55% svih pacijenata koji umru od aritmija^[60].

Tabela 8. prikazuje podatke tri prospektivne randomizirane studije (MADIT^[231], CABG-Patch^[232] i MUSTT^[89]) koje su ispitivale uticaj implatibilnog kardioverter-defibrilatora u primarnoj prevenciji ISS. U sve studije su bili uključeni samo pacijenti sa koronarnom bolešću, prevashodno sa ranijim IM, od kojih 60% bilo sa srčanom insuficijencijom.

Prva kontrolisana studija koja je bavila primarnom prevencijom, MADIT, uključila je pacijente sa EF manjom od 36% i asimptomatskom kratkotrajnom VT. Pacijenti kod kojih je dugotrajna VT izazivana tokom programirane elektrostimulacije, a nije se mogla prekinuti intravenskom primenom prokainida, podvrgnuti su implantaciji kardioverter-defibrilatora ili lečeni najbo-

ljom medikamentoznom terapijom. Studija je prekinuta pre vremena, jer je implantacija kardioverter-defibrilatora dovedena u vezu sa redukcijom ukupnog mortaliteta od 54%. Ovo je bio prvi dokaz o povoljnom efektu aparata u odnosu na medikamentoznu terapiju.

Rezultati MADIT studije su nedavno potvrđeni rezultatima MUSTT studije koja je uključivala pacijente sa EF manjom od 40% i kratkotrajnom VT. Pacijenti, kod kojih se VT mogla izazvati tokom EPS, randomizirani su i tretirani su na tri načina: ili su dobijali najbolju medikamentoznu terapiju (antiaritmik izabran posle dugotrajnog serijskog testiranja) ili im je implantiran kardioverter-defibrilator (ukoliko selekcija lekova nije dala rezultat), ili su ostavljani bez terapije. Hipoteza je podrazumevala da je uključivanje terapije zasnovano na elektrofiziološkom testiranju bolje nego ostavljanje pacijenta bez terapije u cilju smanjenja incidence aritmijske smrti i srčanog zastoja u ovoj populaciji. Od svih pacijenata koji su podvrgnuti elektrofiziološkom testiranju, kod 46% je implantiran kardioverter-defibrilator. To je rezultiralo smanjenjem aritmijske smrti i srčanog zastoja za 27% (granična statistička značajnost od $p=0,04$) kod pacijenata podvrgnutih elektrofiziološkom testiranju. Značajno je zapažanje da je, poređenjem podgrupe pacijenata sa implatibilnim defibrilatorom (46%) sa kontrolnom grupom ili pacijentima na medikamentoznoj terapiji, nađeno da postoji vrlo značajno smanjenje aritmijske smrti i ukupnog mortaliteta u grupi sa IKD. Upotreba beta-blokatora i ACE inhibitora je bila podjednako zastupljena.

CABG-patch studija je koristila kasne potencijale i smanjenu ejeccionu frakciju leve komore kao oznake rizika, a pacijenti predviđeni za CABG su randomizirani u grupu za IKD ili grupu bez terapije. Studija je završena pre vremena, jer preliminarna analiza nije pokazala razlike među grupama. Dvogodišnji mortalitet je bio 18%, u poređenju sa 32% u MADIT studiji i 28% u MUSTT kontrolnoj studiji. Neutralan ishod ove studije nameće pitanje validnosti kasnih potencijala kao oznake rizika. S druge strane, revaskularizacija možda ima važnu ulogu u modifikaciji aritmijskog rizika.

Može se zaključiti da primarne interventne studije, koje poredе efekte IKD i najbolje medikamentozne tera-

pije, pružaju ubedljive dokaze o redukciji ukupnog mortaliteta posredstvom IKD u odnosu na medikamente u visokorizičnim grupama (kod pacijenata sa oštećenom funkcijom leve komore, kratkotrajnom VT ili dugotrajnom VT koja se izaziva programiranom stimulacijom). Ovo smanjenje je posledica značajnog smanjenja smrtnosti aritmijske etiologije. Postojanje kasnih potencijala ne opravdava implantaciju defibrilatora, pošto ne ukazuje na dovoljan rizik za aritmijsku smrt. Da li drugi pokazatelji rizika (smanjena varijabilnost srčane frekvencije, učestalija neizazvana ventrikularna ekto-pija ili klinički kriterijumi srčane insuficijencije)^[81,91,233,237] u kombinaciji sa niskom ejectionom frakcijom ukazuju na grupe sa povećanim rizikom od ISS pogodne za ugradnju IKD, treba da bude rasvetljeno u studijama koje su trenutno u toku (DINAMIT; MADIT II, SCD-HeFT, BEST plus ICD).

Sekundarna profilaksa

Lekovi s elektrofiziološkim delovanjem

Pacijenti koji boluju od dugotrajne VT ili koji su preživeli epizodu VF posle IM ili u kongestivnoj srčanoj insuficijenciji tradicionalno su lečeni lekovima koji deluju elektrofiziološki. Terapijski izbor, neretko zasnovan na mogućnosti supresije pojave VT ili mogućnosti njenog izazivanja, bazira se na empirijskom, a ređe na kontrolisanom pristupu. U ESVEM kontrolisanoj studiji, poređena je efikasnost različitih antiaritmika posredstvom serijskog testiranja, programiranom električnom stimulacijom ili 24-časovnim holter monitoringom. Grupa koja je primala sotalol imala je značajno nižu incidencu aritmijskih događaja u poređenju sa primenom brojnih antiaritmika klase I kod pacijenata sa ranije dokumentovanim ili suspektim ventrikularnim aritmijama^[217]. Drugi podaci ukazuju da je sotalol efikasan u lečenju dugotrajne ventrikularne aritmije, ali da nije efikasan u prevenciji ISS^[238]. U CASCADE studiji, koja je uključila visokorizične osobe koje su preživele srčani zastoj^[239], testirana je efikasnost empirijski ordiniranog amjodaronu u poređenju sa konvencionalnom medikamentoznom terapijom (prevashodno klasom I AA), putem serijskog testiranja. Iako u proceni kliničkog ishoda u ovoj studiji treba uzeti razmotriti i činjenicu da je oko 50% ispitanika dodatno tretirano IKD, zaključeno je da terapija amjodaronom dovodi do značajnog smanjenja ukupnog mortaliteta i različitih aritmijskih stanja.

Ovi podaci, kao i podaci dobijeni iz drugih randomiziranih studija koji govore protiv IKD kao metode terapije^[240-242], navode na zaključak da je amjodaron najefikasniji lek za sekundarnu prevenciju ISS. D-l sotalol se, prema mnogim mišljenjima, smatra opravdanom alternativom za ovu indikaciju. Međutim, njegov pravi uticaj na preživljavanje u ovoj kategoriji pacijenata se ne može adekvatno proceniti, budući da ne postoji kon-

trolna grupa. Upotreba antiaritmjskih lekova kao primarne terapijske opcije za sekundarnu prevenciju ISS je dovedena u pitanje nedavno objavljenim rezultatima primene IKD u ovom slučaju.

Implantabilni kardioverter-defibrilator

Sekundarna prevencija

Podaci dobijeni iz tri prospektivne randomizirane studije koje su ispitivale uticaj implantabilnog kardioverter-defibrilatora u sekundarnoj prevenciji kod pacijenata sa visokim rizikom za ISS, prikazani su u tabeli 9.^[240-242] Oko 80% pacijenata u ovim studijama je imalo koronarnu bolest (više od polovine raniji infarkt miokarda), oko 10% je imalo neishemijsku kardiomiopatiju (prevashodno dilatativnu), a oko 5% nije imalo srčana oboljenja.

U najvećoj od ovih studija, AVID studiji, zabeleženo je statistički značajno smanjenje mortaliteta od 31% posredstvom IKD terapije, u poređenju sa amjodaronom (i sotalolom kod manje od 5% pacijenata) tokom trogodišnjeg perioda praćenja^[240]. Iako je u drugim dvema studijama zabeležena redukcija mortaliteta usled primene implantabilnog defibrilatora (18% tokom petogodišnjeg praćenja u CIDS studiji i 23% tokom devetogodišnjeg praćenja u CASH studiji), statistička značajnost nije dostignuta^[241,242]. Jedna nedavna metaanaliza, zasnovana na podacima iz tri studije, prikupljenim u jednu glavnu bazu podataka, poredila je 943 pacijenta kod kojih je implantiran IKD sa 932 pacijenta koji su lečeni amjodaronom. Pokazalo se da su rezultati sve tri studije usaglašeni^[243]. U ovoj analizi je izdvojena redukcija relativnog rizika kao najprecizniji parametar za procenu prevencije ukupnog mortaliteta primenom implantabilnog defibrilatora u odnosu na amjodaron, i iznosila je 0,27 (95% CI, 0,11-0,41) tokom šestogodišnjeg perioda praćenja.

Uvođenjem kateter ablacije u kliničku praksu bilo je moguće delovati na supstrat koji je osnova za nastanak ventrikularnih tahikardija. Zabeležen je procenat od 60% do 90% izlečenja aritmija rezistentnih na lekove. Stopa rekurentnosti kod ove terapije je 40%, a u 2% slučajeva se razvijaju komplikacije^[244,245]. Ova terapija se preporučuje u dugotrajnoj VT koja je refrakтерна na lekove i hemodinamski stabilna, a malo je verovatno da će njen klinički uspeh dovesti do poboljšanja dugoročnog preživljavanja.

Početni cilj hiruškog tretmana ventrikularne tahikardije u sklopu koronarne bolesti jeste smanjenje rizika od ISS, povezane s ovim stanjem. Nakon uvođenja IKD terapije, revidirani su stavovi o značaju hirurške ablacije. Hirurški tretman treba preporučiti kod pacijenata sa ventrikularnim tahikardijama i koronarnom bolešću, radi smanjenja mogućeg rizika od ISS. Hirurška ablacija može dovesti do dugoročno dobrog kvaliteta života i treba je primeniti kod pacijenata sa niskim rizikom za hirurške intervencije, i kod pacijenata sa aritmijom doka-

Tabela 9. Uticaj IKD i drugih vrsta terapije, uključujući i IKD u sekundarnoj prevenciji ISS

Studija	Funkcija LK	Drugi kriterijumi uključivanja	Kontrolna grupa	Studijska grupa	Broj pacijenata	P
AVID ^[240]	Bez ograničenja ako postoji VF ≤40% ako postoji VT ili simptomi	VF, VT koja se ne toleriše	Amjodaron (i sotalol kod <5%)	IKD	1.016	0,009
CASH ^[242]	Bilo kakva	Srčani zastoj	AA –Propafen –Metoprolol –Amjodaron	IKD	289	0,081*
CIDS ^[241]	EF < 36%	VF, VT koja se ne toleriše, sinkopa i druga VT	Amjodaron	IKD	659	0,142

*Ilevostrana P vrednost^[241]

zano refrakternom^[246] na druge načine lečenja. Ne očekuje se da će ova intervencija značajno promeniti prognozu bolesti^[247].

Pacijenti sa sinkopom ili na drugi način dokumentovanom VT i sa stabilnom VT

Podaci CIDS^[248] i AVID^[249] studija ukazuju da pacijenti sa sinkopom ili na drugi način dokumentovanom VT, kao i pacijenti sa hemodinamski stabilnom VT, imaju visok rizik za mortalitet bilo kog uzroka tokom srednjeg perioda praćenja. U prvoj od tih studija godišnji ukupan mortalitet iznosio je 13,4% kod 91 pacijenta sa sinkopom i 8,7% kod svih 568 ostalih pacijenata. Iako je porast prevashodno posledica aritmijske smrtnosti (6,3% prema 3,4%), nema dokaza o boljem efektu implantabilnog defibrilatora u odnosu na amjodaron u ovoj grupi (RR 0,94; 0,47–1,91). Pregled AVID baze podataka^[243] ukazao je da odsustvo ozbiljnih simptoma kod neprekidne VT ne znači benignu prognozu; štaviše, registrovano je da je mortalitet kod 440 pacijenata sa stabilnom VT tokom trogodišnjeg praćenja bio viši nego mortalitet kod 1.029 osoba sa nestabilnom VT (33,6% prema 27,6%, RR 1,22), što se nije promenilo ni posle korekcije za osnovne i terapijske razlike (RR 1,25). Ovi podaci ukazuju na potrebu dalja ispitivanja o efektu terapije IKD kod pacijenata sa sinkopom ili na drugi način zabeleženom VT, kao i kod pacijenata sa stabilnom VT.

Podaci randomiziranih studija o upotrebi implantabilnih kardioverter-defibrilatora i njihova primenljivost u svakodnevnoj kliničkoj praksi

Podaci randomiziranih studija ukazuju da IKD terapija poboljšava prognozu kod adekvatno izabranih pacijenata pod visokim rizikom za ISS. Efikasna primarna pre-

venција se može sprovesti kod pacijenata koji su preživeli infarkt miokarda, imaju jako oslabljenu funkciju leve komore i asimptomatsku kratkotrajnu VT koja se tokom EPS može indukovati u dugotrajnoj formi.

Podaci MUSTT studije su u skladu sa podacima MADIT studije, a govore u prilog implantaciji IKD posle IM kod pacijenata sa kratkotrajnom VT i ejekcionom frakcijom manjom od 35%. Za sada nije jasno da li EF između 35% i 40% opravdava upotrebu defibrilatora i da li je za pravilnu stratifikaciju rizika neophodan kriterijum da je neprekidnu tahikardiju moguće izazvati i da njenu inducibilnost nije moguće sprečiti antiaritmijским lekovima.

Kod osoba koje su preživele neprekidnu i hemodinamski nestabilnu ventrikularnu aritmiju, implantaciju defibrilatora treba razmotriti kao prvu terapijsku opciju. Izuzetak predstavljaju pacijenti koji odbijaju ovaj tretman ili kod kojih je očekivana dužina života skraćena usled prisustva drugih bolesti. Defibrilator, takođe, ne treba primenjivati kod pacijenata kod kojih je uzrok aritmije prolazan ili ga je moguće korigovati (poremećaj nivoa elektrolita, ishemija, neželjena dejstva lekova itd.); ove preporuke se baziraju na intuiciji i ne moraju uvek da budu ispravne. Podaci dobijeni iz AVID registra pokazuju da rizik za buduće aritmijske događaje u ovačkoj populaciji ostaje visok, čak i posle korekcije prolaznog precipitirajućeg faktora^[243].

Važan doprinos poznavanju terapijske uloge IKD dobijen je detaljnijim analizama AVID^[250], CIDS^[251] i MADIT^[252] studija. AVID podaci ukazuju da je značajno poboljšanje preživljavanja usled IKD tretmana postignuto kod pacijenata sa umereno (0,20–0,34) i izraženo (manje od 0,20) sniženom ejekcionom frakcijom, a bez efekta kod pacijenata sa relativno dobrom EF (većom od 0,35)^[250]. Slično tome, smanjenje relativnog rizika smrtnosti od 50% registrovano je u podgrupama tretiranih IKD koje su imale najviše rizike u CIDS studiji (kvartil najvišeg rizika), dok nije bilo povoljnog efekta u grupama sa nižim rizikom (ostali kvartili); kvartili rizika u CIDS studiji su utvrđivani prema stepenu smanjenja EF, poznom životnom dobu i lošijoj

NYHA funkcionalne klase^[251]. Približno isti rezultati su dobijeni i u MADIT studiji, gde je relativni rizik procenjivan na osnovu podele pacijenata prema srednjoj

vrednost EF (0,26). Stopa preživljavanja je bila značajno viša u podgrupi sa EF manjom od 26% nego u grupi sa EF između 26% i 35%^[252].

Preporuke za primarnu prevenciju iznenadne srčane smrti: lekovi bez elektrofizioloških svojstava kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom

Lekovi	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Beta-blokatori	Klasa I	A	[74,186,193,197,199,202,203]
ACE inhibitori	Klasa I	A	[116,117,128,133–136]
Blokatori aldosteronskog receptora	Klasa I	B	[119]
Inhibitori fosfodiesteraze, sa pozitivnim inotropnim dejstvom	Klasa III	B	[177]
Digoksin	Klasa III	B	[178]

Primarna prevencija se odnosi na prevenciju ISS kod pacijenata koji nisu imali neprekidnu VT pre terapije.

Preporuke za primarnu prevenciju iznenadne srčane smrti: lekovi bez elektrofizioloških svojstava tokom i posle infarkta miokarda*

Lekovi	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Beta-blokatori	Klasa I	A	[74,186,193,199,202,203]
ACE inhibitori	Klasa I	B	[116,128,133–136]
Hipolipidemiци	Klasa I	A	[128,138–140]
PUFA (EPA+DHA)	Klasa IIa	B	[121,141]
Nitrati	Klasa III	A	[128,133,134,142]
Magnezijum	Klasa III	A	[144–146]

*U tabeli su navedeni samo lekovi procenjavani u studijama ISS ili aritmijske smrti, kao i intervencije koje nisu uzrokovale poboljšanje u preživljavanju ili su uzrokovale pogoršanje. Kao što je navedeno u tekstu, revaskularizacija, antitrombotici i antikoagulansi smanjuju ukupan mortalitet, pa zato predstavljaju okosnicu terapije.

Preporuke za primarnu prevenciju iznenadne srčane smrti: lekovi sa elektrofiziološkim svojstvima posle infarkta miokarda*

Lekovi	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Amjodaron**	Klasa IIa	A***	[187,207–212]
Blokatori kalijumskih kanala			
d-sotalol	Klasa III	B****	[188]
Dofetilid	Klasa III	A	[189,190]
Blokatori kalcijumskih kanala	Klasa III	B	[182,219–222]
Blokatori natrijumskih kanala	Klasa III	B	[180–182,191,192]

*Beta-blokatori su uključeni u ranije tabele (lekovi bez elektrofizioloških svojstava).

**Podaci se odnose i na pacijente sa kongestivnom srčanom insuficijencijom.

***Smanjenje ISS, dok je smanjenje ukupnog mortaliteta imalo graničnu značajnost.

****Lošija prognoza

Preporuke za upotrebu implantabilnog defibrilatora u primarnoj prevenciji pacijenata u riziku za iznenadnu srčanu smrt prema specifičnim postojećim kliničkim stanjima

Stanje	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Posle IM, EF<40%, klinička kratkotrajna VT, dugotrajna VT na PES	Klasa I	B*	[89,231]
Posle IM, EF<36%, kasni potencijali, indikacije za CABG	Klasa III	B	[232]

*Podaci prikupljeni u grupi pacijenata posle IM sa stabilnom ishemijskom bolešću srca ne moraju da važe za pacijente sa nedavno preležanim IM (kraće od 3 nedelje).

Preporuke za primenu lekova s elektrofiziološkim delovanjem, implantabilnog defibrilatora, kateter ablacije i hirurgije u sekundarnoj prevenciji posle IM, kod pacijenata sa dokumentovanim dugotrajnim ventrikularnim aritmijama, prema kliničkoj prezentaciji

Stanje	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Preživeli posle VT/VF, spontana dugotrajna VT sa hemodinamskim poremećajem			
Implantabilni kardioverter-defibrilator	Klasa I	A	[240,242]
Beta-blokatori	Klasa IIa	C*	[242]
Amjodaron	Klasa IIa	C*	[239–242]
Blokatori kalijumskih kanala	Klasa III	C	[218,238]
Blokatori kalcijumskih kanala	Klasa III	Mišljenje radne grupe	
Blokatori natrijumskih kanala	Klasa III	C	[217,242]
Spontana, dugotrajna, monomorfna VT koja se dobro toleriše			
Beta-blokatori	Klasa IIa	Mišljenje radne grupe**	
Amjodaron	Klasa IIa	Mišljenje radne grupe**	
Implantabilni kardioverter-defibrilator	Klasa IIb	B	[249]
Ablacija	Klasa IIb	C**	[244,245]
Hirurgija	Klasa IIb	C	[246,247]
Blokatori kalijumskih kanala	Klasa III	Mišljenje radne grupe	
Blokatori kalcijumskih kanala	Klasa III	Mišljenje radne grupe	
Blokatori natrijumskih kanala	Klasa III	Mišljenje radne grupe	

* Kao alternativa implantabilnom kardioverter-defibrilatoru kada uređaj nije implantiran

** Moguće je da smanjuje rekurentnost, ali je malo verovatno da smanjuje stopu ISS.

Napomena: Sekundarna prevencija se odnosi na prevenciju ISS kod pacijenata koji su već imali neprekidnu ventrikularnu tahiaritmiju pre uvođenja terapije.

Hipertrofična kardiomiopatija

Uzroci i klinički nalazi

Hipertrofična kardiomiopatija (HKM) je nasledno oboljenje srčanog mišića izazvano mutacijom gena koji kodiraju proteine srčanih sarkomera^[253–255]. Prevalenca ove bolesti se procenjuje na 0,2% (1:500). Patoanomske karakteristike hipertrofične kardiomiopatije (hipertrofija miokarda, poremećen raspored miocita i fibroza) igraju ulogu u širokom spektru funkcionalnih poremećaja, kao što su: ishemija miokarda, dijastolna disfunkcija i opstrukcija protoka u levoj komori tokom sistole. Kao posledica ovih promena razvijaju se kongestivna srčana insuficijencija, klinički značajne aritmije (kao što je atrijalna fibrilacija) i ISS kod nekih pacijenata^[253,256–258]. Posle četiri decenije istraživanja u ovoj oblasti, i dalje postoje brojni izazovi za kliničku obradu ove bolesti, od kojih je možda najvažniji identifikacija i tretman pacijenata pod rizikom za ISS.

Prirodan tok HKM je različit, mada je kod mnogih pacijenata relativno benignan. ISS je najčešća kod mladih (ispod 30 godina), ali se sreće u svim životnim dobima, sa procenjenom godišnjom frekvencijom od oko 2–4% u grupama referentnih centara^[259–261] i oko 1% u opštoj populaciji. ISS nije uobičajena u prvoj dekadi života, mada su podaci o ovoj grupi ograničeni.

S obzirom na najveći broj iznenadnih smrti kod mladih asimptomatskih osoba (ili blago simptomatskih), glavni naponi se usmereavaju na identifikovanje osoba sa povišenim rizikom za ISS. Hipertrofična kardiomiopatija je najčešći uzrok ISS kod mladih ljudi, uključujući i aktivne sportiste, takmičare^[265]. Naslednost poremećaja i relativna lakoća kliničke identifikacije pacijenata (EKG

sa 12 odvoda, dvodimenzionalna ehokardiografija) obavezuje ispitivanje i prvostepenih rođaka obolelih osoba.

Stratifikacija rizika

Genetski poremećaji

Molekularna genetska istraživanja u izabranim porodicama su potvrdila postojanje 9 bolesti i preko 150 (obično missenns) mutacija^[268]. Neki genetski defekti u troponinu T i teškom lancu beta miozina (Arg403Gln, Arg453Cys) dovedeni su u vezu sa višim rizikom za ranu ISS^[268,269]. Ovi podaci zahtevaju potvrdu kroz ispitivanje veće grupe pacijenata.

Porodična anamneza

Detaljno uzeta lična anamneza pomaže u proceni rizika. Kod HKM vezanih za ISS, pozitivna porodična anamneza postoji u 10–20% slučajeva, dok manje od 5% ima lošu porodičnu istoriju sa više smrti u mladim godinama. Mada loša porodična anamneza, sama po sebi, ima nisku pozitivnu prediktivnu tačnost, ova vrednost postaje veća ako se razmotri broj naprasno umrlih osoba u određenoj porodici.

Simptomi

Neobjašnjiva sinkopa, posebno ako se ponavlja, vezana je za napor, ili ako se javlja kod dece ili adolescenata sa HKM, predstavlja značajan zloslutan simptom, tim više ako postoje i drugi faktori rizika^[259–261]. Kod odraslih osoba izolovane sinkope imaju manju prediktivnu vrednost. Deca i adolescenti sa izraženim kongestivnim simptomima mogu da budu pod povećanim rizikom, iako nema pouzdanih podataka koji bi govorili u prilog tome da intenzitet bola u grudima, dispneja ili zamor ukazuju na rizik od ISS kod odraslih pacijenata^[259,260,270].

Ehokardiografski prediktivni parametri

Ehokardiografski utvrđeni morfološki i hemodinamski parametri kod većine pacijenata nemaju jaku prediktivnu vrednost za ISS^[271–273]. Ekstremna debljina zida (maksimalna dimenzija veća od 30 mm), posebno kod mladih ljudi, obično je udružena sa drugim faktorima rizika i ukazuje na izrazito visoki rizik od ISS^[272–274]. Još se raspravlja o izolovanoj prognostičkoj vrednosti ovog parametra, kada nema drugih faktora rizika^[271,274]. Nije nađeno da poseban raspored vlakana ili vid zadebljanja zidova leve komore imaju uticaja na prognozu. Prema nekim autorima, apikalna forma (sa hipertrofijom ograničenom na vrh leve komore) ima benigniju prognozu, mada nedostaju čvrsti dokazi koji bi potkrepili ovu teoriju. Uopšteno govoreći, lokalizovana i blaga hipertrofija ima bolju prognozu u širokom spektru ispoljavanja HKM.

Kod nosilaca gena koji nemaju hipertrofiju prirodan tok bolesti još nije dovoljno proučen, ali izgleda da je benignan, osim u slučajevima kada postoji porodična anamneza o ISS sa blagom ili odsutnom hipertrofijom i, posebno, kod osoba sa dokazanim poremećajem na nivou troponina T^[269,275].

Prisustvo gradijenta u izlaznom traktu leve komore nije povezano sa ISS, ali treba napomenuti da ima malo podataka o pacijentima sa izrazito visokim gradijentom (više od 100mmHg)^[259,263]. Poremećaj dijasolne funkcije sa poremećenim punjenjem komore i proširenjem pretkomore može biti povezan sa simpotomatskim ograničenjima i lošom prognozom, ali nema podataka koji ove poremećaje dovode u vezu sa ISS.

Promene krvnog pritiska u naporu

Dvadeset pet odsto pacijenata sa HKM imaju „ravan” (porast manji od 20mmHg) ili hipotenzivan odgovor krvnog pritiska tokom testa opterećenja (simptomima ograničenog – simptom limited)^[276–279]. Ovaj vaskularni odgovor je koristan u proceni rizika od ISS, jer identifikuje osobe sa niskim rizikom tj. one kod kojih je odgovor normalan (visoka negativna prediktivna vrednost). Abnormalan odgovor krvnog pritiska na napor identifikuje visokorizične mlade osobe (mlađe od 40 godina), ali je pozitivna prediktivna vrednost mala i izdvojeno nedovoljna da opravda profilaktičku terapiju^[277]. Kod najvećeg broja pacijenata sa HKM postoji abnormalna vazodilatacija kao razlog poremećenog ponašanja arterijskog pritiska, a ređe izostanak porasta minutnog volumena srca u naporu^[276,278]. Kod malog broja pacijenata razlog poremećenog odgovora može da bude upotreba lekova (beta-blokatori), hronotropna inkompetentnost, opstrukcija izlaznog trakta leve komore ili nemogućnost povećanja minutnog volumena.

Kratkotrajna ventrikularna tahikardija

Nalaz kratkotrajne ventrikularne tahikardije tokom 24 h ambulantnog holter elektrokardiografskog ispitivanja predstavlja koristan pokazatelj povećanog rizika kod pacijenata sa HKM^[280,281]. Ovaj nalaz postoji kod oko 20% odraslih osoba, ali je neuobičajen kod adolescenata

i redak kod dece^[260,282]. Kao i kod prethodnog parametra, nepostojanje kratkotrajne VT na holter EKG odraslih ima visoku negativnu prediktivnu vrednost, pa je ovo dobar način za identifikaciju niskorizičnih pacijenata^[283]. Postojanje aritmije, međutim, ukazuje na visok rizik od ISS^[280–283]. Ukupna pozitivna prediktivna vrednost kratkotrajne VT je 22%^[283], i veća je kod mladih osoba i kada postoji udružena sa drugim faktorima rizika, naročito sa sinkopom^[273,274,284]. Neki istraživači su ukazali da kratkotrajna VT koja se ponavlja, koja je česta ili produžena, može da bude klinički značajna i da ukaže na veći rizik kod HKM pacijenata^[253,282]; podaci su, međutim, malobrojni.

Srčani zastoj i dugotrajna ventrikularna tahikardija

Samo ograničeni broj pacijenata sa HKM koji dožive srčani zastoj (ili VF) biva spaseno smrti. U eri pre implantabilnog kardioverter-defibrilatora godišnji mortalitet usled ISS je iznosio oko 4%^[285,286]. Noviji podaci o IKD ukazuju na adekvatnu intervenciju radi sekundarne prevencije, a stopa je oko 10% godišnje^[287]. Dugotrajna VT je neuobičajena kod pacijenata sa HKM, ali je treba smatrati značajnim faktorom rizika.

Programirana električna stimulacija

Neke studije ukazuju da je postojanje izazvane VT/VF tokom programirane električne stimulacije (PES) u elektrofiziološkoj laboratoriji kod pacijenata sa HKM u vezi sa povišenim rizikom od srčanih događaja^[286]. Međutim, odgovor na programiranu stimulaciju umnogome zavisi od primenjenih protokola; agresivniji protokoli koji koriste 3 i više stimulusa mogu da izazovu dugotrajnu polimorfnu VT kod 40% pacijenata, a što ima nisku prediktivnu vrednost za ISS^[288,289]. Budući da je najrizičnije pacijente moguće otkriti neinvazivnim procedurama, programiranu električnu stimulaciju (PES) ne treba rutinski koristiti u proceni rizika kod pacijenata sa HKM, zbog riskantnosti i neprijatnosti procedure.

Drugi faktori rizika

Retki pojedinačni podaci govore o ishemiji miokarda kao važnom faktoru u određivanju rizika za ISS, mada postoje praktična ograničenja u otkrivanju i proceni značaja potencijalnih elektrokardiografskih i perfuzionih pokazatelja ishemije u populaciji bolesnika sa HKM^[290]. Preliminarni podaci pokazuju da druga neinvazivna elektrofiziološka merenja, uključujući QT disperziju, varijabilnost srčane frekvencije, visokorezolutivni EKG i alternans T-talasa, malo doprinose indentifikaciji visokorizične grupe^[291,292].

Tretman visokorizičnih pacijenata

Kod svih pacijenata treba obaviti neinvazivnu stratifikaciju rizika i proceniti postojanje potencijalnih pokretača ISS, a, ukoliko se ovi dokažu, potrebno je primeniti ciljanu terapiju. U slučaju klinički dokazane dugotrajne monomorfne ventrikularne tahikardije, potrebno je farma-

kološko lečenje i/ili implantibilni kardioverter-defibrilator (IKD); u slučaju poremećaja sprovođenja – pejsmejker; kod akcesornih sprovodnih puteva – radiofrekventna ablacija; kod sinkopa vezanih za napor, uz tešku opstrukciju – miotomija, miektomija; kod ishemije miokarda – verapamil, a kod paroksizmalne atrijalne fibrilacije – amjodaron. Napor takođe može da bude okidač za ISS, te treba izbegavati sportove vezane za intenzivan fizički napor. Mnogi pacijenti koji imaju prepoznate faktore rizika za ISS nemaju očigledne pokretčke mehanizme u okviru kojih se može terapijski intervenisati.

Prevenција ISS primenom IKD se preporučuje kod pacijenata koji su preživeli srčani zastoj i, radi primarne prevencije, kod pacijenata sa dva ili više faktora rizika (identifikovanih tokom neinvazivne startifikacije rizika), kod kojih je godišnja incidenca ISS od 3% do 6% ili više^[273,274,285,287]. Postojanje samo jednog faktora rizika ima nisku pozitivnu prediktivnu vrednost, te kod mnogih bolesnika odluku za profilaktičnu terapiju treba prilagoditi individualnim uslovima, tj. zavisno od starosti pacijenta i težine faktora rizika^[273,274,282]. Neki podaci ukazuju da niska doza amjodarona takođe može da smanji rizik od ISS^[293], ali IKD pruža određeniji i efikasniji tretman^[264,287,293,294]. Noviji rezultati retrospektivnih multicentričnih studija daju podatak da se 5% otpusta iz bolnica godišnje odnosi na HKM bolesnike nakon implantacije IKD u cilju primarne prevencije.

Nema dokaza kojii bi govorili u prilog smanjenju rizika za ISS putem farmakološke redukcije gradijenta opstrukcije protoka, implantacije dvokomorskog pejsmejкера ili miotomije-miektomije. Iako beta-blokatori i

kalijumski antagonisti mogu da redukuju simptome, nema dokaza o njihovom značaju u prevenciji ISS^[253,259].

Zaključci

Hipertrofična kardiomiopatija je relativno često kardiološko oboljenje (prevalenca kod odraslih oko 1:500), čiji najlošiji ishod, iznenadna smrt, može da se javi u bilo kom životnom dobu bolesnika, ali je najčešća kod mladih ljudi i asimptomatskih pacijenata^[295]. Posebnu pažnju treba posvetiti identifikaciji male grupe bolesnika od HKM koji su pod visokim rizikom, i kod kojih bi trebalo sprovesti terapiju prevencije ISS. Profilaksa ISS je najviše opravdana kod osoba koje su preživele srčani zastoj ili koje imaju dva ili više faktora rizika. Odluka o primeni profilaktičnog lečenja kod osoba sa HKM koje imaju samo jedan faktor rizika se donosi individualno, s obzirom na nisku pozitivnu predviđajuću vrednost za ISS. Prema opservacionim podacima, implantibilni defibrilator predstavlja najadekvatniji oblik terapije bolesnika od HKM koji su visokorizični, dok je amjodaron terapijska alternativa kod izabranih pacijenata.

Iako je HKM najčešća genetska kardiovaskularna bolest, ona je ipak retka u odnosu na koronarnu bolest ili arterijsku. Zbog toga su i podaci korišćeni za stratifikaciju rizika i izbor terapije za ISS graničeni, i prevažadno opservacionog karaktera.

Dokazi koji su razmatrani pri sastavljanju predloženih preporuka potiču iz retrospektivnih studija, malih prospektivnih studija i mišljenja istraživača.

Preporuke za stratifikaciju rizika od iznenadne srčane smrti: hipertrofična kardiomiopatija

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Srčani zastoj (ili dugotrajna VT)	Klasa I	B	[285–287]
Porodična anamneza o iznenadnoj smrti	Klasa IIa	B	[253,256,263,268,274]
Sinkopa*	Klasa IIa	B	[259,260,261,273,274,284]
Ekstremna hipertrofija LK (>3cm max. debljina zida)**	Klasa IIa	B	[271–274]
Hipotenzija na napor	Klasa IIa	B	[273–279]
Kratkotrajna VT na holteru	Klasa IIa	B	[260,273,274,280,281–284,295]
Visokorizične mutacije	Klasa IIb	B	[253,256,268,269,275]
Ventrikularne aritmije indukovane PES	Klasa III	C	[284–289]
Gradijent protoka u LK	Klasa III	B	[259]
Mitralna regurgitacija (umerena-teška)	Klasa III	C	[259]
Bol u grudima/dispnea	Klasa III	C	[259]
Paroksizmalna atrijalna fibrilacija	Klasa III	B	[266]

*Rizik je veći kada se ponavljaju, kada su u vezi sa naporom ili se javljaju kod dece.

**Obično ventrikularni septum.

Preporuke za prevenciju iznenadne srčane smrti: hipertrofična kardiomiopatija

	Primarna prevencija		Sekundarna prevencija		Reference
	Preporuke	Nivo dokaza	Preporuke	Nivo dokaza	
IKD	Klasa IIa	B	Klasa I	B	[285,287]
Amjodaron	Klasa IIb	B	–	–	[293,294]
Beta-blokatori	Klasa III	C	–	–	[253,256,257,259]
Verapamil	Klasa III	C	–	–	[253,256,257]

Kardiomiopatija desne komore

Uzroci i klinički nalazi

Kardiomiopatija desne komore (KDK), originalno nazvana aritmogena displazija desne komore^[296], jeste bolest miokarda koja se karakteriše regionalnom ili globalnom zamenom ćelija miokarda desne komore vezivno-masnim tkivom, što može i ne mora da zahvati levu komoru, uz poštećenost septuma^[297,298].

Prevalenca kardiomiopatije desne komore nije dobro definisana, ali se procenjuje na oko 1:1.000 do 1:10.000. Postmortalni nalazi kod kardiomiopatije desne komore mogu da budu diskretni i ograničeni na regione koji se rutinski ne ispituju tokom obdukcija. Skorašnji podaci ukazuju da je kardiomiopatija desne komore (kao i druge nasledene kardiomiopatije) jedan od najčešćih uzroka ISS u populaciji ljudi koju još ne pogađa koronarna bolest (mlađi od 35 godina), i odgovorna je za oko 25% smrti kod mladih sportista^[265,299–302].

Bolest je kod 30% slučajeva familijarna, sa autozomno dominantnim načinom nasleđivanja nepotpune penetrantnosti^[303]. Postoji i recesivni oblik bolesti kod kog su prisutne abnormalnosti kože i kose (Naksosova bolest). Kod ovog oblika bolesti postoji delecija dva bazna para plakoglobina^[304]. Plakoglobin je intracelularni athezioni molekul koji učestvuje u apoptozi. On je važan sastojak međucelijskih veza, i može da pomogne u razumevanju patogeneze autozomno-dominantne aritmogene displazije desne komore, za koju odgovorni geni još nisu izolovani.

Karakterističan elektrokardiografski nalaz u kardiomiopatiji desne komore podrazumeva inverziju T-talasa i produžen QRS kompleks sa epsilon talasima u desnim prekordijalnim odvodima. Bolest se manifestuje kod adolescenata ili mladih odraslih ljudi sa ventrikularnim aritmijama^[305], dok se kliničke manifestacije kod dece retko sreću ili o njima ima malo podataka. Najčešći inicijalni simptom je sinkopa (29%) ili srčani zastoj (7–23%)^[306–308].

Monomorfna ventrikularna tahikardija sa blokom leve grane je najčešći vid aritmije koji se viđa u KDK (70–92%), a može da varira od asimptomatskih VES do polimorfne ventrikularne tahikardije koja se loše toleriše^[305,307,309,310]. Kao i hipertrofična kardiomiopatija, i KDK može da vodi u srčanu insuficijenciju^[308], ali je češće povezana za ISS^[301,311,312]. Ako je moguće primeniti preventivnu terapiju, očekivana dužina života je normalna ili skoro normalna.

Stratifikacija rizika

Podaci o proceni rizika za ISS kod kardiomiopatije desne komore su ograničeni. Još uvek nisu sprovedene velike prospektivne studije preživljavanja, kojima bi se definisali pokazatelji rizika za ISS kod pacijenata sa

KDK, tako da podaci navedeni u ovom tekstu potiču iz malih studija iz tercijarnih referentnih centara, sprovedenih na pacijentima sa aritmijama. Nije vršena sistematska procena profila rizika asimptomatskih bolesnika, koji su pronađeni tokom ispitivanja porodica obolelih.

Porodična anamneza i demografski podaci

Kao i drugi nasledni aritmogeni poremećaji, i kardiomiopatija desne komore se karakteriše nepotpunom penetracijom gena^[312]. Porodična ispitivanja pokazuju da veći deo nosilaca gena nema ispoljenu kliničku sliku koja bi se mogla dijagnostikovati. Ispoljavanje bolesti u ranijem životnom dobu (mlađi od 20 godina) predloženo je kao faktor rizika, budući da je ISS u ovoj grupi češća nego u grupi u kojoj se bolest ispolji kasnije^[306]. Ovo zapažanje nije potkrepljeno nalazima obdukcija^[311]. Ostaje nejasna prediktivna vrednost porodične anamneze, kao i kliničke prezentacije u mlađim godinama, zbog neizbežne pristrasnosti u izboru pacijenata i heterogenosti same bolesti.

Sinkopa

Mada je prognoza kod pacijenata sa sinkopom manje povoljna^[309], ne postoji velika studija koja bi ukazala na povećan mortalitet^[310]. Osim toga, sinkopa ima nisku negativnu prediktivnu vrednost s obzirom na to da skoro 10% pacijenata bez prethodnih epizoda umire naprasno^[310].

QT disperzija i kompleksnost ST-T

Analiza QT i ST-T nemaju potvrđenu vrednost u stratifikaciji rizika kod KDK. Prema podacima jedne studije, stepen QT disperzije se nije pokazao kao koristan marker rizika za aritmije koje su opasne po život^[313], dok je, prema drugoj studiji, analiza glavnih komponenti ST-T talasa imala pozitivnu predviđajuću vrednost od 86% za pojavu ventrikularne tahikardije kod KDK^[314]. Budući da nijedno od ovih zapažanje nije potvrđeno većim serijama, upotreba ovih varijabli u stratifikaciji rizika bi bila preuranjena.

Kasni potencijali

Prevalenca kasnih potencijala na EKG sa visokom rezolucijom signala kreće se od 47% do 91%^[315–317]. Podaci retrospektivnih studija ukazuju da nalaz pozitivnih kasnih potencijala korelira sa stepenom ozbiljnosti bolesti^[315–318] i predstavlja nezavisan prediktivni činiac dugotrajne ventrikularne tahikardije i ventrikularne fibrilacije, kada istovremeno postoji disfunkcija desne komore^[315].

Holter praćenje i test opterećenja

Ovi testovi pomažu u dijagnostici i proceni efikasnosti antiaritmijske terapije u prevenciji ventrikularne tahikardije kod izabranih pacijenata^[319], ali imaju slabu prediktivnu vrednost u identifikaciji pacijenata sa dugotrajnom VT^[320] i/ili ISS.

Promene leve i desne komore

ISS se javlja mnogo češće kod pacijenata sa difuznom dilatacijom desne komore (55%) i zahvaćenom i levom komorom (36–56%), u poređenju sa osobama kod kojih postoji ograničena zahvaćenost desne komore (8%)^[308,311,321]. Oštećenje leve komore je faktor rizika za pojavu ventrikularne fibrilacije i ISS sa senzitivnošću od 56% i specifičnošću od 86%^[321].

Kliničke aritmije

Najverovatniji mehanizam ISS je ventrikularna tahiaritmija, budući da su i VT i VF dokumentovane kod pacijenata sa srčanim zastojem^[296,311,322,323]. Atrioventrikularni poremećaji sprovođenja su retki kod pacijenata sa KDK^[305,311].

Tip ventrikularne aritmije nije prediktivni faktor za pojavu ISS^[312]. Dugotrajna ventrikularna aritmija je u vezi sa morfološkim anomalijama desne i/ili leve komore. Ukoliko se ne leči, kod ovih bolesnika postoji visoka incidenca ISS. Prognostička vrednost kratkotrajne VT nije pouzdana. Treba naglasiti da kombinacija različitih faktora rizika može da modifikuje njihovu vrednost u stratifikaciji rizika.

Programirana električna stimulacija

Vrednost programirane električne stimulacije u predviđanju sklonosti ka pojavi ventrikularnih aritmija zavisi od grupe ispitanika i protokola koji se primenjuje. Kod pacijenata sa dugotrajnom monomorfnom tahikardijom, stopa inducibilnosti dugotrajne ventrikularne tahikardije iznosi 57–94%^[307,320,324], a 50–82% kod pacijenata sa lokalizovanim oblicima bolesti ili zahvaćenošću samo desne komore. Kod pacijenata sa VF ili zahvaćenošću leve komore ova stopa je niska i iznosi 18%^[308,324]. Pacijenti sa (1) nedvosmislenim uvećanjem desne komore, (2) smanjenom ejakcionom frakcijom desne komore (manjom od 40%), i (3) hipo- ili akinezijom najmanje tri segmenta desne komore ili izbočenjem u više od 2 segmenta, koji imaju izazvanu dugotrajnu ventrikularnu aritmiju tokom PES, jesu u povećanom riziku za ISS^[321].

Tretman pacijenata sa visokim rizikom

Izražen napor, sport ili veliki mentalni stres su najčešći pokretači (23–100%) ISS kod pacijenata sa kardiomiopatijom desne komore^[324–327]. Zbog toga treba neprekidno odvrćati ove pacijente od bavljenja takmičarskim sportom. Procena prvostepenih rođaka pacijenata sa KDK ili asimptomatskih pacijenata sa KDK koji žele da učestvuju u takmičarskim sportovima, podrazumeva dvanaestokanalni EKG, visokorezolutivni EKG, test opterećenja i ehokardiografsko ispitivanje.

Podaci o efikasnosti različitih lekova u prevenciji aritmija ili ISS potiču iz retrospektivnih^[307,320,324] i prospektivnih^[319] nerandomiziranih studija. Testiranjem peroralno primenjenih lekova putem programirane električne stimulacije identifikovan je efektivan antiaritmik kod 74% pacijenata, dok je holter EKG praćenjem i testom opterećenjem na pokretnoj traci kod pacijenata sa kratkotrajnom VT identifikovan efektivan lek u 89%^[319]. U istoj studiji, dugoročno praćenje je pokazalo rekurentnost komorske tahikardije od 10%, odnosno 12% za ove dve metode, a nije bilo pojave ISS. Među svim testiranim antiaritmijским lekovima, sotalol je bio najefikasniji^[319], te se preporučuje kao lek prvog izbora za prevenciju rekurentne ventrikularne tahikardije. Smatra se da pacijenti sa dugotrajnom monomorfnom ventrikularnom tahikardijom imaju bolju prognozu ukoliko se medikamentno leče^[307,320,324].

Radiofrekventna katater ablacija je dodatna i palijativna procedura u terapiji VT refrakterne na lekove u izabranoj grupi pacijenata^[328,329]; međutim, nema podataka o njenoj efikasnosti u prevenciji ISS.

Implatibilni kardioverter-defibrilator verovatno smanjuje mortalitet kod pacijenata koji su preživeli ISS, koji imaju ventrikularnu tahikardiju refrakternu na lečenje antiaritmijicima i kod visokorizičnih pacijenata sa VT i poremećajem funkcije leve i desne komore. Ovaj nalaz nije potvrđen. Kod ovog oblika terapije osnovni problemi povezani su sa niskim amplitudama intrakardijalnog R-zupca, visokim pragovima za stimulaciju i mogućim komplikacijama perforacije miokarda^[330,331].

Nije jasno da li implatibilni kardioverter-defibrilator koristi u primarnoj prevenciji visokorizičnih pacijenata.

Zaključci

Kardiomiopatija desne komore je jedan od glavnih uzroka ISS u grupi pacijenata koji, zhavaljujući svojoj životnoj dobi, nemaju koronarnu bolest. Iako prediktivni markeri za ISS još uvek nisu definisani u velikim prospektivnim studijama, poznato je da se ISS javlja češće kod pacijenata s opsežnim promenama u desnoj komori i kod onih kojima je zahvaćena i leva komora. Podaci iz nerandomiziranih studija pokazuju da pacijenti sa dugotrajnom monomorfnom VT imaju bolju prognozu ako se medikamentno leče. Implatibilni kardioverter-defibrilator je verovatno povoljniji vid tretmana kod pacijenata koji su preživeli stanja koja dovode do ISS, ventrikularnu tahikardiju refrakternu na lekove, kao i kod visokorizičnih pacijenata sa VT. Podaci korišćeni u sastavljanju ovih preporuka potiču iz malih studija ili predstavljaju mišljenje stručnjaka.

Preporuke za stratifikaciju rizika za iznenadnu srčanu smrt: kardiomiopatija desne komore

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Difuzna dilatacija desne komore	Klasa IIa	C	[308,311,321]
Zahvaćenost leve komore	Klasa IIa	C	[308,311,312]
Disfunkcija/dilatacija DK+ izazvana dugotrajna VT	Klasa IIa	C	[308,311,312]
Raniji srčani zastoj ili VF	Klasa IIa	C	[308,311,312]
Porodična anamneza za aritmogenu KDK ili ISS	Klasa IIb	C	[306,309–311,315]
Sinkopa	Klasa IIb	C	[306,309–311,315]
Kasni potencijali + disfunkcija DK	Klasa IIb	C	[306,309–311,315–318]
VT	Klasa IIb	C	[306,309–311,315,320,324,325]
PES*	Klasa IIb	Mišljenje radne grupe	
QT disperzija i kompleksnost T-talasa	Klasa III	C	[313,314]
Ventrikularne ekstrasistole	Klasa III	C	[313,314,324]

*Induktibilnost putem PES identifikuje pacijente koji su u riziku za ISS kada postoji i povećanje i disfunkcija DK^[321].

Preporuke za prevenciju iznenadne srčane smrti: kardiomiopatija desne komore

Ventrikularna tahikardija	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Primarna prevencija			
IKD	Klasa IIa	Mišljenje radne grupe	
Antiaritmijski lekovi*	Klasa IIb	C	[307,319,320,324]
RF ablacija	Klasa III	C	[328,329]
Asimptomatski - visokorizični			
Antiaritmijski lekovi*	Klasa III	C	[307,320,324]
IKD	Klasa III	C	[330,331]
Sekundarna prevencija			
IKD	Klasa I	C	[330,331]
Antiaritmijski lekovi	Klasa III	C	[307,319,320,324]
RF ablacija	Klasa III	C	[328,329]

*Podaci o antiaritmijским lekovima potiču uglavnom iz retrospektivnih studija. U jednoj prospektivnoj studiji je pokazano da je sotalol efikasniji od drugih peroralnih lekova, sudeći prema elektrofiziološkom testiranju^[319].

Dilatativna kardiomiopatija

Idiopatska dilatativna kardiomiopatija (IDKM) je hronično oboljenje srčanog mišića, koje se karakteriše dilatacijom leve komore i oštećenjem njene sistolne funkcije. Prema epidemiološkim studijama, incidenca (verovatno potcenjena) je procenjena na oko 20/100.000 godišnje, a prevalenca oko 38/100.000^[332]. Do 40% slučajeva je nasledno, a oblik nasleđivanja je prevashodno autozomno dominantan, mada postoji i porodično nasleđivanje vezano za X hromozom u 2–5% slučajeva^[333,334]. Sa poboljšanjem terapije srčane insuficijencije, petogodišnji mortalitet bolesnika od IDKM se značajno popravio, opavši sa 70% u 1981. godini^[335] na oko 20% u novijim saopštenjima^[336,337]. ISS je odgovorna za bar 30% svih uzroka smrti kod IDKM, a može da se javi kod pacijenata s uznapredovalom ili početnom bolešću, kao i kod onih kod kojih klinički i ehokardiografski nalazi ukazuju na oporavak. Iako su klinički znaci IDKM umnogome slični srčanoj insuficijenciji, postoji dosta razlika – u demografskim karakteristikama, toku bolesti i primenljivosti kliničkih testova za stratifikaciju rizika, koji ovu bolest odvajaju od drugih uzroka srčane insuficijencije.

Uzroci i klinička slika

Kod idiopatske dilatativne kardiomiopatije, kao i u kongestivnoj srčanoj insuficijenciji druge etiologije, maligni ventrikularni poremećaji ritma nisu jedini uzrok ISS. Različiti su podaci o udelu drugih mehanizama u etiologiji ISS. U uznapredovaloj bolesti, bradiaritmije, plućna i sistemska embolizacija ili elektro-mehanička disocijacija čine i do 50% uzroka srčanog zastoja^[69,338,339]. Ipak maligna ventrikularna aritmija ostaje najčešći pojedinačni uzrok ISS u okviru IDKM. Ovaj mehanizam je odgovoran za većinu ISS kod pacijenata sa manje teškom bolešću.

Stratifikacija rizika

Stopa ISS kod IDKM je u tesnoj sprezi sa težinom bolesti i ide uporedo sa stopom umiranja usled progresivne srčane insuficijencije. Prema tome, verovatno je da pacijenti sa najtežim oblikom bolesti umiru od jednog ili drugog oblika bolesti. Udeo naprasnih smrti je veći kod pacijenata koji imaju manje izraženu bolest, što je slučaj

kod svih srčanih insuficijencija, a posebno IDKM, mada se najveći broj ISS sreće kod pacijenata sa uznapredovalom bolešću^[74,340]. Prema tome, mnogi činioci koji se koriste za predviđanje ishoda IDKM uopšte, koriste se i za predviđanje ISS. Prediktivni parametri ukupnog mortaliteta su: EF, end-dijastolne dimenzije i volumeni srca, muški pol, starije životno doba, hiponatremija, treći srčani ton, sinusna tahikardija, povećan plućni kapilarni pritisak, hipotenzija i arijalna fibrilacija^[337].

Malo je podataka specifično o odnosu kliničkih varijabli i ISS. Ejekciona frakcija je konstantno značajan prediktivni činitelj ISS kod IDKM^[341-344], iako njena prediktivna vrednost (za EF manju od 20%) varira od 13% do, čak, 59%^[344].

Najveći nedostatak ejekcione frakcije i drugih varijabli koje odslikavaju težinu bolesti predstavlja nedostatak njihove specifičnosti za aritmijski, u odnosu na nearitmijski, mortalitet. Druga istraživanja u ovoj oblasti su usmerena na sinkopu i ventrikularne aritmije.

Sinkopa

Sinkopa je koristan prediktivni faktor rizika za ISS. U prospektivnoj analizi koja je uključila 103 pacijenta za IDKM^[345] koji su praćeni 24 meseca, 10 pacijenata je imalo dugotrajnu VT ili epizode ISS, a od ovih je 7 (70%) imalo prethodnu sinkopu. Odnos sinkope prema ISS ispitivan je kod 491 pacijenta sa uznapredovalom srčanom insuficijencijom (NYHA III i IV), od kojih je oko 50% imalo IDKM. Sinkopa je dovedena u vezu sa značajno povišenim rizikom za ISS tokom godinu dana, nezavisno od njenog uzroka. Ovaj faktor rizika je specifičan za ISS i ne predviđa rizik za umiranje usled progresivne srčane insuficijencije. Noviji izveštaj o pacijentima sa IDKM koji su imali nerazjašnjenu sinkopu, a koji su tretirani implantabilnim defibrilatorom^[347], ukazao je da je njih 50% primilo adekvatne terapijske elektrošokove posle prosečno 32 meseca od implantacije.

Ventrikularna aritmija

Ventrikularni poremećaji ritma su takođe česti i predstavljaju oznake težine bolesti. Kratkotrajna VT tokom EKG praćenja se viđa kod 20% asimptomatskih ili blago simptomatskih pacijenata i kod 70% teško bolesnih. Objavljeno je da je to senzitivniji (80%), ali ne i specifičan (31%) marker za ISS^[348]. U jednoj studiji koja je uključila 74 pacijenta sa IDKM (klasa II/III) od kojih je 12 naprasno umrlo, primećena je značajna povezanost između prisustva parova VES, kratkotrajne VT ili prevremenih komorskih kontrakcija (> 1.000/dnevno) i ISS^[349]. Kombinacija ventrikularne tahikardije i EF manje od 40% ima naročito izražen značaj u predviđanju ISS. Prognostička vrednost ventrikularne tahikardije je, međutim, kontroverzna. Njeno prisustvo u ranim fazama bolesti, kada je funkcija leve komore još uvek očuvana, jeste verovatno nezavisan faktor rizika za ISS, dok su markeri hemodinamske težine bolesti (ejekciona frakcija, end-dijastolne dimenzije leve komore, pritisci

punjenja) bolji za predviđanje mortaliteta u vezi sa bolešću i ISS.

Programirana električna stimulacija

Upotreba programirane električne stimulacije kod IDKM je ograničena niskom učestalošću stimulisane dugotrajne monomorfne VT i niskom negativnom prediktivnom vrednošću^[348]. Prema metaanalizi podataka iz 6 studija o programiranoj stimulaciji kojim je obuhvaćeno 288 pacijenata sa IDKM, PES nije uspeo da identifikuje čak 75% pacijenata koji su naknadno naprasno umrli^[350].

Drugi faktori rizika

Dosadašnje informacije ne govore u prilog velikoj ulozi visokorezolutivnog EKG, QT disperzije, varijabiliteta srčane frekvencije, alternansa T-talasa ili srčane frekvencije u identifikaciji visokorizičnih pacijenata.

Tretman visokorizičnih pacijenata

Nije vršena randomizirana procena terapije za srčanu insuficijenciju uzrokovanu idiopatskom dilatativnom kardiomiopatijom, osim u nekoliko izuzetnih slučajeva. U početku su kliničke studije pravljenе tako da su uključivale pacijente sa IDKM ili ishemijskom kardiomiopatijom, polazeći od pretpostavke da je efikasnost terapije identična^[351]. Tako su studije CIBIS-II^[186] i SOLVD^[116] pokazale da su i beta-blokatori i ACE inhibitori i oralni antikoagulansi podjednako efikasni u ishemijskoj i neishemijskoj srčanoj insuficijenciji. Moguće je da je amjodaron efikasniji kod pacijenata sa IDKM nego kod pacijenata sa ishemijskom srčanom insuficijencijom. U GESICA^[213] studiji (60% pacijenata sa idiopatskom dilatativnom kardiomiopatijom) amjodaron je redukovao rizik od ISS, dok u STAT-CHF^[212] studiji nije primećena značajna redukcija rizika (29% pacijenata sa IDKM). Studije koje su usmerene na ispitivanje sekundarne prevencije ISS kod pacijenata sa IDKM sa dokazanom ili suspektom ventrikularnom aritmijom ukazale su na uspešnost sekundarne prevencije od 15–20% posle godinu dana, 50–60% posle 3 i više od 75% posle 5 godina^[241,352]. Naknadna analiza AVID, CIDS i CASH^[243] studija je pokazala da pacijenti sa neishemijskom kardiomiopatijom imaju više koristi od primene IKD nego od amjodarona (stepen rizika 0,78, 0,45–1,37). Budući da nema jasnog profila rizika za ISS, nema ni preporuka za primarnu prevenciju.

Zaključci

najčešći pojedinačni uzrok smrti kod idiopatske dilatativne kardiomiopatije je iznenadna srčana smrt koja nastaje usled malignih aritmija. Nekoliko parametara je identifikovano kao dobar prognostički činitelj za ISS i oni se pouzdano mogu koristiti u stratifikaciji rizika kod bolesnika sa IDKM. Ejekciona frakcija je u nekoliko navrata označena kao najsnažiniji prediktivni faktor,

mada njena tačna prediktivna vrednost nije procenjena^[343,344]. Pojava sinkope je drugi relativno precizan indikator rizika za ISS^[345–347].

Terapijske strategije usmerene na smanjenje rizika za ISS kod pacijenata sa dokumentovanom ventrikularnom aritmijom, uključuju ACE inhibitore, beta-blokatore, amjodaron i implatibilni kardioverter-defibrilator^[212,241,352]. Samo nekoliko studija je ispitivalo ulogu

ne-antiaritmijjskih lekova kod pacijenata sa idiopatskom dilatativnom kardiomiopatijom, a pretpostavlja se (mada nije i dokazano) da je farmakološki tretman kod pacijenata sa progresivnom insuficijencijom (sa supstratom ili bez ishemijskog supstrata) jednako efikasan i kod pacijenata obolelih od IDKM.

Dokazi koji su osnova za ponuđene preporuke zasnovani su na malim studijama i mišljenju stručnjaka.

Preporuke za stratifikaciju rizika za ISS: Dilatativna kardiomiopatija

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Prethodni srčani zastoj ili VF	Klasa I	B	[69,338,339]
Neprekidna VT	Klasa I	B	[345–347,349]
Sinkopa	Klasa IIa	B	[74,335–337,340–343,346,347]
EF	Klasa IIb	B	[74,335–337,340–344]
Kratkotrajna VT	Klasa IIb	B	[340,341,348–350]
Inducibilnost na PES	Klasa III	B	[346–349]

Preporuke za prevenciju ISS: Dilatativna kardiomiopatija

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
ACE inhibitori	Klasa I	B	[117]
Beta-blokatori	Klasa I	B	[186]
IKD (sekundarna prevencija)	Klasa I	Mišljenje radne grupe	
IKD (primarna prevencija)	Klasa IIa	B	[241,352]
Blokatori aldosteronskog receptora	Klasa IIa	B	[119]
Amjodaron	Klasa IIb	B	[212,213,241]

Sindrom produženog QT intervala

Uzroci i klinička slika

Sindrom produženog QT intervala (SPQT) je porodična bolest koju karakterišu produženi QT interval i obično opasne ventrikularne aritmije koje su uzrokovane stresom^[353]. Prva klinička manifestacija SPQT se karakteristično javlja u detinjstvu ili adolescenciji. Opisane su dve varijante SPQT: retka recesivna forma, udružena sa kongenitalnom gluvoćom (Jervell i Lange-Nielsenov sindrom, J-LN) i češća, autozomno dominantna forma (Sindrom Romano-Ward, RW). Pet gena koji kodiraju podjedinice srčanih jonskih kanala je dovedeno u vezu sa SPQT, a utvrđena je i korelacija između genotipa i fenotipa, tako da postoji genska epidemiologija i stratifikacija rizika i tretmana kod osoba sa ovom anomalijom.

Stratifikacija rizika

Sinkopa i srčani zastoj

Sinkopa je najčešća klinička manifestacija kod sindroma produženog QT intervala, a prvi put se pojavljuje između 5. i 15. godine. Muškarci ispoljavaju simptomatologiju ranije nego žene^[357]. Životno doba javljanja

prve sinkope ima prognostički značaj: pojava pre 5. godine ukazuje na težu formu bolesti, a ekstremno je loša prognoza kada se sinkopa javi u 1. godini života. Pozitivna anamneza o ranijem srčanom zastoju 13 puta povećava verovatnoću pojave srčanog zastoja (cardiac arrest) ili ISS u budućnosti, što pruža osnovu za tretman putem IKD u sekundarnoj prevenciji ISS^[358].

Porodična anamneza

Nema pouzdanih podataka o prediktivnoj vrednosti porodične anamneze. S obzirom na visoku varijabilnost ispoljavanja kliničkih manifestacija kod članova porodice^[359], negativna porodična anamneza za ISS ne može da bude siguran prediktivni faktor povoljnog ishoda. S druge strane, pojedinačni slučajevi malignih porodičnih anamneza ukazuju da u nekim porodicama podatak o prethodnim naprasnim smrtima može imati značajnu pozitivnu prediktivnu vrednost i da povećava rizik

Elektrokardiografski parametri

Stepen produženja QT intervala (tj. korigovani QT - QTc duži od 600ms) doveden je u vezu s rizikom^[360], prema tome, i što je QTc duži, veći je i rizik za srčane događaje. Međutim, drugi podaci iz istog Internacionalnog registra^[353] pokazuju da 5% članova porodice sa normalnim QT intervalom (manjim od 440ms) takođe ispoljava sinkopu ili srčani zastoj.

Određivanje disperzije QT intervala na EKG sa dva-naest odvođa može pomoći u proceni rizika. Razlike u dužini QT intervala su uglavnom posledica promena na T-talasu u određenim odvodima (uglavnom V1–V4) što dovodi do regionalnog produženja QT intervala. Predloženo je da QT disperzija koja prelazi 100ms, a koja nije skraćena posle beta blokade, predstavlja faktor rizika za ponavljane srčane događaje^[361], mada nije utvrđena njena vrednost u predviđanju ISS.

Prisustvo makroskopskog alternansa T-talasa na površnom EKG je prvi marker teške električne nestabilnosti u okviru SPQT^[362], što je potkrepljeno podacima iz studija^[363]. Međutim, još uvek nije izvršena kvantifikacija aktuelnog rizika od ISS povezanog sa alternansom T-talasa.

Na kraju treba reći da elektrokardiografske promene na testu opterećenjem nisu od značaja u stratifikaciji rizika.

Demografski parametri

Srčani događaji se javljaju ranije kod muškaraca nego kod žena, a muškarci bez simptoma do svoje 20. godine pod nižim su rizikom za nastanak kardijalnih događaja. Žene održavaju sličan rizik za ispoljavanje simpatologije do odraslog životnog doba. Budući da je primećen veći rizik za pojavu srčanog događaja tokom prve godine posle porođaja, treba razmotriti tretman u ovom periodu, čak i kod asimptomatskih žena^[364].

Genetski defekti

Još uvek je u toku definisanje stratifikacije rizika na osnovu individualnih genskih defekata, mada je nekoliko stavova već formirano^[365].

Produžen QT tip 3 je najmalignija varijanta koja ima najlošiji odgovor na beta-blokatore^[366]. Tip 1 i 2 imaju višu frekvenciju sinkopa, ali je njihova letalnost niža, a protektivni efekat beta-blokatora (naročito kod tipa 1) je značajno viši^[358,366]. Recessivna varijanta Jervell-Lange-Nielsen je povezana sa ranom pojavom kliničkih manifestacija i lošijom prognozom nego Romano-Ward autozomno dominantna varijanta.

Sindaktilija predstavlja posebnu genetsku varijantu sindroma produženog QT intervala^[367], koja je takođe povezana sa lošijom prognozom.

Nedavne studije koje su se bavile korelacijom između genotipa i fenotipa pokazale su genski specifične okidače srčanih događaja^[366]. Njihova identifikacija može da pomogne u određivanju promena u ponašanju koje će smanjiti sam rizik. Pacijenti sa sindromom produženog QT intervala tip 1 su pod vrlo visokim rizikom tokom napora, naročito plivanja, dok su tip 2 bolesnici osetljivi na glasne zvuke, posebno kada spavaju ili se odmaraju.

Programirana električna stimulacija

Kod najvećeg broja pacijenata sa SPQT nije moguća indukcija aritmija tokom programirane električne stimulacije^[368], pa ovu metodu ne treba koristiti u stratifikaciji rizika.

Lečenje visokorizičnih pacijenata

Svi pacijenti (simptomatski, asimptomatski i „nemi” nosioci gena) treba da smanje fizički stres, što se naročito odnosi na takmičarske sportove. Ovo je obavezno za pacijente sa tipom 1, dok kod tipa 3 može da se dozvoli izvesna fleksibilnost za netakmičarske sportove, uz određeni oprez.

Kod svih pacijenata sa ovim poremećajem treba izbegavati upotrebu lekova koji produžavaju repolarizaciju. Naročito je značajno da lekari koji leče ove bolesnike budu upoznati sa nekardiološkim preparatima koji imaju IK_r blokatorsku aktivnost i koji mogu da dovedu do poremećaja ritma tipa TdP, čak i ako su u pitanju ranije asimptomatske osobe sa SPQT^[369].

Farmakološka terapija sindroma produženog QT intervala oslanja se na beta-blokatore. Međutim, njihova očigledna klinička efikasnost i sledstvena etička ograničenja, sprečila su sprovođenje prospektivnih, placebo-kontrolisanih, randomizovanih studija. Zbog toga nije kvantifikovana aktuelna prevencija ISS, a zaključci se baziraju na retrospektivnim podacima iz perioda kada su zbog nedostatka medicinskog znanja brojni pacijenti ostavljani bez terapije, a tretirani samo najteži slučajevi. Najveća od tih retrospektivnih studija sprovedena je na 133 pacijenta sa sindromom produženog QT intervala koji su svi imali sinkope ili srčani zastoj, i za koje postoje precizni podaci od trenutka prvog kardijalnog događaja^[370]. Mortalitet tokom 15 godina posle prve sinkope iznosio je 9% za pacijente koji su tretirani antiadrenergijskom terapijom (beta-blokatori i/ili levostrana simpatička denervacija srca), a skoro 60% u grupi nelečenih ili lečenih neuobičajenom terapijom.

Nedavno su analizirani podaci o mortalitetu u velikoj grupi pacijenata sa SPQT, među kojima je bilo dosta osoba bez simptoma, na terapiji beta-blokatorima^[358], ali koji nisu obavezno ostajali pod terapijom. Petogodišnja incidenca pojavljivanja srčanog zastoja ili ISS je bila ispod 1% kod asimptomatskih osoba kod kojih je terapija započeta, 3% kod onih koji su imali sinkopu, a 13% kod onih kojih su već imali srčani zastoj. Oko 25% pacijenata koji su umrli prekinulo je terapiju tokom značajnog vremenskog perioda, a mnogo osoba je živelo manje od godinu dana nakon početka ispitivanja. Logičan zaključak je da beta-blokatori imaju veliku efikasnost, ali da ne mogu da obezbede potpunu zaštitu, te da kod osoba koje su ranije doživele srčani zastoj rizik za ISS ostaje visok.

Levostrana simpatička denervacija srca je indikovana kod pacijenata koji i dalje imaju sinkope uprkos punoj dozi beta-blokatora ili kod onih koji se ne pridržavaju medikamentozne terapije^[371].

Ugrađivanje pejsmejкера je indikovano kod bolesnika SPQT intervala koji imaju AV blok ili kada postoje dokazi o postojanju bradikardije ili malignih aritmija sa pauzama^[372]. Treba razmotriti i terapiju pejsmejkerom u

kombinaciji sa beta-blokatorima, radi prevencije izražene bradikardije kod određenih bolesnika, kao što su oni sa tipom 3 SPQT^[366,373].

Za sada nema podataka o efikasnosti IKD u prevenciji ISS kod pacijenata sa sindromom produženog QT intervala, ali se njegova primena preporučuje kod osoba koje su preživele srčani zastoj. Ovu mogućnost treba razmotriti i kod dece sa sindaktilijom, kompletnim AV blokom i kod simptomatskih pacijenata sa Džervel-Lange-Nilsenovim sindromom.

Nema raspoloživih podataka koji bi definisali ulogu farmakološke profilakse kod asimptomatskih pacijenata sa produženim QT intervalom, ni kod nosilaca promejenog gena sa normalnim QT intervalom („nemi” nosioci). Ipak, sve je više dokaza da već sa prvom epizodom postoji visoki rizik za smrt, što upućuje da beta-blokatore treba dati i asimptomatskim osobama sa graničnom dužinom QT intervala.

Zaključci

Sindrom produženog QT intervala je u vezi sa visokim rizikom od ISS. Stratifikacija rizika se zasniva na pozitivnoj anamnezi za sinkope, poremećaje ritma tipa TdP ili srčane događaje. Dužina korigovanog QT intervala je slab prediktivni faktor ozbiljnih događaja. Kliničke varijante koje podrazumevaju udruženost sa sindaktilijom ili gluvoćom (J-LN – Džervel-Lange-Nilsenov sindrom) imaju lošiju prognozu. Genski defekti na nivou kanala za natrijum u srčanom mišiću (SCN5A) su povezani sa povišenim rizikom za ISS.

Primarna prevencija se zasniva na terapiji beta-blokatorima; IKD se preporučuje za sekundarnu prevenciju (posle srčanog zastoja). Nema randomizovanih studija, ali postoje prospektivni registri sa dugim periodom praćenja, koji su poslužili kao osnova za većinu preporuka za stratifikaciju rizika i terapiju.

Preporuke za stratifikaciju rizika za iznenadnu srčanu smrt: Sindrom produženog QT intervala

	Preporuke		Nivo dokaza	Reference
Sinkopa	Klasa I	B		[353,360]
TdP/VF/srčani zastoj	Klasa I		B	[353,360]
J-LN-recesivna varijanta	Klasa I		B	[353,360,366]
SPGT tip 3	Klasa I		C	[353,365,366]
QTc>600ms	Klasa IIa		C	[360]
Srčani događaji kod odojčadi	Klasa IIa	Mišljenje radne grupe		
Postpartalni period	Klasa IIa		C	[364]
Ženski pol	Klasa IIa		C	[357]
Sindaktilija i AV blok	Klasa IIa		C	[367]
Makroskopski alternans T-talasa	Klasa IIa		C	[363]
Porodična anamneza	Klasa IIb	Mišljenje radne grupe		
QT disperzija	Klasa IIb		C	[361]
PES	Klasa III		C	[368]

Preporuke za prevenciju iznenadne srčane smrti: Sindrom produženog QT intervala

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Primarna prevencija			
Izbegavanje lekova koji produžuju QT/snižavaju kalijum			
Simptomatski	Klasa IIa	C	[353]
„Nemi” nosioci gena	Klasa IIa	C	[353,369]
Asimptomatski	Klasa IIa	C	[353,369]
Izbegavanje takmičarskih sportova/izražene aktivnosti			
Simptomatski	Klasa I	C	[353]
„Nemi” nosioci gena	Klasa IIa	C	[353]
Asimptomatski	Klasa IIa	C	[353]
Beta-blokatori			
Simptomatski	Klasa I	B	[358]
Asimptomatski	Klasa IIa	C	[358]
Levostrana srčana simpatička denervacija + beta-blokatori			
Simptomatski, sa ponovnim epizodama pod beta-blokatorima	Klasa IIb	B	[371]
Pacemaker (plus beta blokatori)			
Simptomatski, sa aritmijama sa pauzama ili bradikardijom	Klasa IIb	C	[372,373]
IKD+beta-blokatori			
Simptomatski, sa ponovnim epizodama pod beta-blokatorima	Klasa IIa	C	[353,365]
Sekundarna prevencija			
IKD+beta-blokatori	Klasa I	C	[353,358]
Izbegavanje takmičarskih sportova/izražene aktivnosti	Klasa I	C	[353]
Izbegavanje lekova koji produžavaju QT*	Klasa I	C	[353]

*Osobe sa implantiranim IKD posle srčanog zastoja treba da promene način života.

Brugada sindrom

Uzroci i klinički nalazi

Brugada sindrom^[374] je aritmogeni poremećaj koji je povezan za višim rizikom od ISS nego kod osoba sa strukturno normalnim srcem. Stopa pojave srčanog zastoja tokom trogodišnjeg intervala praćenja iznosi oko 30% kako kod simptomatskih, tako i kod asimptomatskih osoba.

Bolest se karakteriše prolaznim blokom desne grane i elevacijom ST segmenta u odvodima V_1 do V_3 . Genetska osnova jedne varijante Brugada sindroma (BS) je identifikovana i smatra se da je alelski srodan poremećaju sindroma produženog QT intervala tip 3, jer nastaje kao posledica mutacije gena za natrijumov kanal (SCN5A). Bolest se prenosi autozomno dominantno. Srčani događaji (sinkopa ili srčani zastoj) se javljaju prevashodno kod muškaraca, sa prosečno 38 godina starosti (u rasponu od 6 meseci do 74. godine života)^[375,376].

Iznenadna srčana smrt je uzrokovana naglim polimorfim ventrikularnim aritmijama koje se najčešće javljaju u miru ili u snu. Pretpostavlja se da je i povišena telesna temperatura faktor rizika, s obzirom na to da je nekoliko pacijenata imalo srčani zastoj tokom epizoda febrilnosti. Pokazano je da se najmanje jedna mutacija manifestuje kao težak funkcionalni poremećaj pri višim telesnim temperaturama^[377].

Stratifikacija rizika

Budući da opis Brugada sindroma potiče iz relativno skorašnjeg perioda, postoji mnogo nejasnoća u stratifikacionim algoritmima i terapijskim strategijama.

Demografski parametri

Muški pol i treća-četvrta dekada života predstavljaju faktore rizika za ISS^[375,376], mada su objavljeni i pedijatrijski slučajevi.

Porodična anamneza

Pozitivna porodična anamneza se smatra faktorom rizika za ISS. Kao i kod sindroma produženog QT intervala, ni ovde ne postoje podaci koji bi dokazali da pozitivna porodična anamneza predviđa kardijalne događaje kod članova porodice. Pretpostavka da obolele osobe bez porodične anamneze imaju niži rizik može da bude pogrešna^[375,376].

EKG

Postojanje elevacije ST segmenta na površnom EKG predstavlja dijagnostički marker bolesti. Nema podataka koji bi potkrepili korelaciju između stepena elevacije

ST segmenta, morfologije ST segmenta, prisustva ili odsustva bloka desne grane, i rizika za nastanak ISS.

Farmakološki izazovi

Smatra se da primena blokatora natrijumskih kanala, kao što su flekainid (2mg/kg) i ajmalin (1 mg/kg), otkriva elevaciju ST segmenta u skrivenim oblicima bolesti^[378]. Senzitivnost i specifičnost farmakoloških testova nije poznata.

Programirana električna stimulacija

Još uvek se raspravlja o ulozi programirane električne stimulacije (PES) u stratifikaciji rizika. Početna iskustva^[375] su pokazala da PES ovde ima svoju ulogu, pošto izazivanje poremećaja električne stabilnosti tokom kate-terizacije predstavlja prediktivni čini- lator spontanog pojavljivanja VF. Nedavna ispitivanja su, međutim, ukazala da PES ima malu predviđajuću vrednost u identifikaciji osoba koje su u riziku od srčanog zastoja^[376].

Tretman visokorizičnih pacijenata

Neki istraživači^[375] smatraju da se najbolji tretman postiže implantabilnim defibrilatorom, i kod simptomatskih pacijenata (sinkope i ISS) i kod asimptomatskih pacijenata kod kojih se aritmije indukuju putem PES. Skoriji podaci su potkrepili stanovište da kod osoba koje su preživele srčani zastoj, osoba koje su ranije imale sinkope, kao i kod onih sa pozitivnom porodičnom anamnezom za juvenilni ISS, treba implantirati IKD i bez prethodne PES, s obzirom na njenu nisku prediktivnu vrednost^[376]. Tretman asimptomatskih pacijenata je još uvek predmet rasprave i ne postoje pouzdani podaci koji bi omogućili tačnu stratifikaciju rizika u ovoj grupi. Nijedan lek nije pokazao efikasnost u prevenciji ISS.

Zaključci

Dijagnoza Brugada sindroma se postavlja kada postoji spontana ili indukovana ST elevacija u V_1 do V_3 , sa blokom ili bez bloka desne grane. Stratifikacija rizika je za sada loše definisana. Srčani zastoj se javlja prevashodno kod muškaraca u trećoj ili četvrtoj deceniji života: 80% žrtava srčanog zastoja doživi sinkope. Još uvek se raspravlja o ulozi programirane električne stimulacije u cilju predviđanja ISS. Kod osoba koje su preživele srčani zastoj, preporučuje se primena implantabilnog defibrilatora. Dokazi na kojima se zasnivaju preporuke potiču iz malih, multicentričnih nerandomizovanih studija sa kratkim periodom praćenja, pa su stoga ove preporuke umnogome zasnovane na mišljenima stručnjaka.

Preporuke za stratifikaciju rizika za iznenadnu srčanu smrt: Brugada sindrom

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Porodična anamneza za ISS	Klasa IIa	C	[375]
Sinkopa	Klasa IIa	C	[375,376]
Induktibilne VT/VF	Klasa IIb	C	[375,376]

Preporuke za prevenciju iznenadne srčane smrti: Brugada sindrom

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Primarna prevencija			
IKD			
Simptomatski, sa sinkopom/VT	Klasa I	B	[375,376]
Asimptomatski, sa induktibilnom VT/VF	Klasa IIb	C	[375,376]
Asimptomatski, sa neinduktibilnom VT/VF	Klasa III	C	[375,376]
Antiaritmijski lekovi	Klasa III	C	[375,376]
Sekundarna prevencija			
IKD			
Antiaritmijski lekovi	Klasa III	C	[375,376]

Kateholaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija

Uzroci i klinički nalazi

Kateholaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija (KPVT) je klinički entitet koji su opisali Coumel 1978. godine^[379] i, detaljnije, Leenhardt 1995. godine^[380]. Ova bolest se karakteriše polimorfnom ventrikularnom tahikardijom koja je adrenergijski indukovana bez strukturnih abnormalnosti srca. Obolele osobe se obično javljaju kardiologu usled ponavljanih sinkopa, a pozitivna porodična anamneza za pojavu sinkopa i ISS je zastupljena kod otprilike trećine pacijenata^[380].

Elektrokardiografski nalaz kod KPVT podrazumeva polimorfne ventrikularne tahikardije koje tipično ispoljavaju bidirekcionu obrazac QRS kompleksa. Aritmije se mogu ponovno izazivati testom opterećenjem ili infuzijom izoproterenola pri srčanoj frekvenciji preko 120/min^[380]. Leenhardt i saradnici nisu ustanovili prisustvo strukturnih anomalija^[380] tokom prosečnog perioda praćenja od 7 godina, što je u skladu s ranijim ispitivanjima^[381,382] i ukazuje na primarno električni poremećaj.

Tokom ranijih istraživanja nisu sprovedene genske analize u vezi sa KPVT, iako nalazi ukazuju na automnomno dominantni način nasleđivanja. Ovaj koncept su nedavno potvrdili Swan i saradnici^[383], koji su pokazali vezu između fenotipa KPVT i hromozomskog lokusa 1q42-q43 u dvema velikim porodicama.

Klinička slika KPVT, koja umnogome podseća na aritmije izazvane visokom koncentracijom intracelularnog kalcijuma u sklopu intoksikacije digitalisom, kao i na sliku adrenergijski posredovane aritmije, identifikuje odloženu naknadnu depolarizaciju i okidačku aktivnost

kao moguće aritmogene mehanizme kod ovih pacijenata. Na osnovu objavljenih podataka koji ukazuju da se odložena naknadna depolarizacija javlja kao posledica povišenog intracelularnog kalcijuma, pretpostavlja se da je gen značajan za KPVT humani srčani Ryanodine receptorski gen (hRyR2), koji se nalazi na hromozomu 1q2-43. Smatra se da je hRyR2 ključni protein u regulaciji oslobađanja kalcijuma iz sarkoplazmatičnog retikuluma i u koordinaciji između ekscitacije i kontrakcije u ćelijama miokarda^[385].

U jednoj skorijoj studiji Priorija i saradnika^[386] dokazane su mutacije hRyR2 u četiri porodice obolele od KPVT, što sugeriše postojanje poremećene funkcije hRyR2 koja se dovodi u vezu za fenotipom KPVT. Ovi podaci ukazuju da je KPVT uzrokovana genetski izazvanom povišenom koncentracijom intracelularnog kalcijuma, verovatno usled isticanja kalcijuma iz sarkoplazmatičnog retikuluma.

Stratifikacija rizika

Budući da nema kontrolisanih kliničkih studija, za sada nam je na raspolaganju malo podataka koji bi poslužili za stratifikaciju rizika kod pacijenata sa KPVT. Najveća dosadašnja studija, koju su objavili Leenhardt i saradnici^[380] 1995. godine, ukazuje na pozitivnu porodičnu anamnezu u 33% slučajeva i pojavljivanje prve epizode sinkope sa prosečno 7,8±4,0 godine. Takođe je primećeno da postoji jasna korelacija između životnog doba u kome se javlja prva sinkopa i težine bolesti, što znači da raniji početak ukazuje na lošu prognozu.

Kod pacijenata sa KPVT aritmija se obično ne može indukovati programiranom električnom stimulacijom^[380], tako da induktibilnost ne treba uzimati u obzir pri stratifikaciji rizika. Procena rizika za nastanak ozbiljnih kliničkih

manifestacija treba da se zasniva na kliničkoj proceni, težini bolesti i postojanju iznenadnih neobjašnjivih smrti među rođacima.

Tretman visokorizičnih pacijenata

Iskustva farmakološkog lečenja pacijenata sa KPVT su ograničena. Za sada je jedina efikasna terapija, u stvari, primena beta-blokatora^[380]. Ovaj koncept se zasniva na retrospektivnoj analizi publikovanih slučajeva, koja je pokazala da se ISS javlja u 4 od 38 (10,5%) osoba tretiranih beta-blokatorima i u 10 od 21 (48%) onih bez beta-blokade^[380]. Većina ovih smrti nastala je u drugoj dekadi života kod inače zdravih osoba.

Ove podatke ne treba smatrati konačnim, pošto ne postoje kontrolisane studije. Međutim, visok mortalitet (10,5%), čak i kod osoba koje su lečene beta-blokatorima možda ukazuje na potrebu implantacije IKD, makar kod onih pacijenata, kod kojih se simptomi javljaju rano i koji imaju pozitivnu porodičnu anamnezu za ISS.

Zaključci

Prirodni tok kateholaminergičke polimorfne ventrikularne tahikardije je još uvek slabo definisan, jer nije bilo velikih studija koje bi se bavile ovom problematikom. Bolest je povezana sa visokim rizikom od ISS u mladom životnom dobu, ali nedostaju podaci koji bi odredili stratifikaciju rizika. Mogućnost izazivanja KPVT putem programirane električne stimulacije se ne smatra tačnim prediktivnim parametrom ishoda. Postojanje sinkopa, preživljeni srčani zastoj, nagle i neprekidne VT zabeležene na holteru ili tokom testa opterećenjem, smatraju se prediktivnim faktorima velikih aritmijskih događaja. Terapija se oslanja na beta-blokatore, čak i u slučajevima u kojima postoji visoka stopa rekurentnosti ventrikularnih aritmija. IKD ima ulogu u sekundarnoj prevenciji, ali se ne zna kakva je njegova uloga u primarnoj prevenciji. Budući da nema velikih prospektivnih studija, prikazane preporuke se zasnivaju na mišljenjima eksperata.

Preporuke za stratifikaciju rizika za ISS: Kateholaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Dokumentovana VF	Klasa I	C	[380]
Porodična anamneza za ISS	Klasa IIa	C	[380]
Rana pojava simptoma (dečje doba)	Klasa IIa	C	[380]
Sinkopa	Klasa IIb	C	[380]

Preporuke za stratifikaciju rizika za ISS: Kateholaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Primarna prevencija			
Beta-blokatori	Klasa IIa	C	[380]
IKD	Klasa IIb	Mišljenje radne grupe	
Sekundarna prevencija			
IKD (plus beta-blokatori)	Klasa I	Mišljenje radne grupe	
Beta-blokatori	Klasa IIa	C	[380]

Aortna stenoza

Uzroci i klinički nalazi

Aortna stenoza (AS) može biti kongenitalna ili stečena u akutnoj reumatskoj groznici ili tokom starenja (senilna AS). Prirodan tok AS se karakteriše dugačkim asimptomatskim periodom tokom kojeg se povećava stepen stenoze. Još su 1968. godine Ross i Braunwald pokazali da je rizik za ISS nizak (3–5%) tokom asimptomatskog perioda^[387]. Skoriya prospektiva studija je pokazala da se ISS nije pojavila ni kod jedne od 123 asimptomatske

osobe praćene tokom 2 do 5 godina^[388]. Kliničke manifestacije ISS uključuju sinkope, anginu pektoris i/ili dispnoju. Kada se jednom simptomi pojave, prognoza se pogoršava, tako da se incidenca ISS kod simptomatskih pacijenata kreće od 8% do 34%, zavisno od studije^[387,389–391]. Mehanizam ISS u aortnoj stenozu nije dovoljno potkrepljen dokazima, mada dosta podataka ukazuje na moguću ulogu nenormalnog Betzold-Jarischovog refleksa, ventrikularne tahiaritmije ili poremećaje provođenja na nivou AV čvora. Analiza holter EKG kod sedam pacijenata koji su iznenada umrli pokazala je postojanje ventrikularne tahiaritmije kod 6

pacijenata, dok je samo kod jednog nađena bradiaritmija^[392]. Sinkopa i ISS su izazvane naporom kod mnogih pacijenata, ali nije jasno da li je sinkopa prediktivni faktor za ISS. U okviru aortne stenozе javljaju se i poremećaji provođenja, što je više izraženo ako je valvula kalcifikovana^[393].

Stratifikacija rizika

Teško je predvideti prirodan tok aortne stenozе kod asimptomatskog pacijenta, s obzirom na nizak rizik za ISS. Stepen stenozе (sistolni gradijent, razdvajanje zalistaka), stepen kalcifikovanosti i težina hipertrofije leve komore mogu da se iskoriste za procenu brzine progresije bolesti i potrebe za hiruškom intrevencijom^[389]. Međutim, i dalje se raspravlja o prognozi ISS zasnovanoj na učestalosti i/ili kompleksnosti ventrikularnih aritmija, kasnim potencijalima ili redukovanom varijabilitetu srčane frekvencije, pošto ovi parametri nemaju dovoljno visoku prediktivnu tačnost da bi se primenjivali, na primer, pri preporuci za zamenu aortne valvule^[388,390-397]. Martinez-Rubio i saradnici^[397] su pokazali da mogućnost izazivanja ventrikularne tahikardije znači i veću verovatnoću ponavljanih tahiaritmijских događaja kod pacijenata sa spontanim, dugotrajnim ventrikularnim aritmijama. Braunwald preporučuje hirušku intrevenciju kod asimptomatskih pacijenata, kada postoje disfunkcija leve komore, nenormalan odgovor na napor (sinkopa, hipotenzija) ili značajne ventrikularne aritmije^[398]. Izgleda da hirušku intrevenciju treba razmotriti kod izražene disfunkcije leve komore, mada su ovi visokorizični pacijenti retko asimptomatski.

Posle zamene aortne valvule, pacijenti su i dalje u izvesnom stepenu rizika od ISS zbog mogućih aritmija, bloka grane ili kompletnog atrioventrikularnog (AV) bloka, oštećene funkcije leve komore, rezidualne hipertrofije komore i njene fibroze, pridružene koronarne bolesti ili disfunkcije same veštačke valvule. U ovoj grupi pacijenata ISS se javlja sa incidencom od 2% do 4% tokom sedmogodišnjeg perioda praćenja^[399-401]. Viša incidenca ISS je primećena tokom ranog perioda oporavka posle zamene valvule (tokom 3 nedelje)^[402]. Pro-

lazni kompletni AV blok tokom perioperativnog perioda ne predviđa kasnije ponovno pojavljivanje poremećaja provođenja^[403]. Prediktivni faktori za atrioventrikularni blok koji zahteva stalni pejsmejker bili su: raniji poremećaji provođenja, snižena e젝ciona frakcija i kalcifikacija subaortnog dela interventrikularnog septuma^[404].

Tretman visokorizičnih pacijenata

Pacijentima s umerenom, a posebno sa teškom aortnom stenozom treba savetovati ograničenje fizičke aktivnosti. Prevencija ISS je jedan od ciljeva hiruške intrevencije kod pacijenata sa AS. Međutim, ako se očekuje da operacija smanji rizik od ISS, treba odmeriti rizik same operacije i kasnijih mogućih komplikacija na veštačkoj valvuli^[390,399]. Mnogi kliničari odlažu hirušku intrevenciju dok god se simptomi ne pojave. Pacijente treba edukovati o tipičnim simptomima i o potrebi za hitnom hiruškom intrevencijom čim se simptomi pojave. Ako se pacijent podvrgava operaciji revaskularizacije miokarda, treba razmotriti i istovremeno ugrađivanje veštačke aortne valvule da bi se izbegla rana reoperacija.

Pacijenti kod kojih postoji dugotrajna ventrikularna tahikardija ili fibrilacija i kod kojih se aritmije izazivaju tokom elektrofizioloških ispitivanja jesu kandidati za implantaciju IKD^[397]. Uloga antiaritmijske terapije amiodaronom nije razjašnjena.

Zaključci

Naprasna smrt se javlja kod 20% pacijenata koji umiru zbog aortne stenozе. Preživljavanje je odlično kada nema simptoma, i bez hiruške intrevencije. Prognostička vrednost različitih hemodinamskih i elektrofizioloških testova je ograničena. Podaci potiču iz malih opservacionih studija. Asimptomatske pacijente s ozbiljnim hemodinamskim poremećajima treba često kontrolisati, a hirušku intrevenciju treba sprovesti čim se razviju simptomi. Kod bolesnika koji imaju dugotrajnu ventrikularnu tahikardiju treba razmotriti primenu IKD. Preporuke su zasnovane na malim studijama i mišljenju eksperata.

Preporuke za stratifikaciju rizika za iznenadnu srčanu smrt: Aortna stenozа

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Pre zamene aortne valvule			
Simptomatski pacijenti	Klasa I	C	[387-391]
Asimptomatski pacijenti			
Značajne ventrikularne aritmije (pacijenti koji imaju VT induktibilnu putem PES)	Klasa IIa	C	[397]
Disfunkcija leve komore	Klasa IIa	C	[398]
Nenormalni odgovor na napor	Klasa IIa	C	[398]
Stepen stenozе	Klasa IIb	C	[388]
Posle zamene aortne valvule			
Značajne ventrikularne aritmije	Klasa IIa	C	[397]

Preporuke za prevenciju ISS: Aortna stenozna

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
IKD (sekundarna prevencija)	Klasa I	C	[397]
Zamena aortne valvule	Klasa I	B	[390,399]
Amjodaron	Klasa IIa	Mišljenje radne grupe	

Prolaps mitralne valvule*Uzroci i klinički nalazi*

Prolaps mitralne valvule (PMV) se smatra vrlo čestim poremećajem uglavnom zbog toga što su inicijalno korišćeni nespecifični ehokardiografski kriterijumi za njeno otkrivanje^[404]. Prevalenca je značajno opala od kada su uvedeni novi kriterijumi. Nedavni podaci iz Framinghamske studije ukazuju na prevalencu od 1,3% u grupi od 3.490 neselektovanih ambulantnih pacijenata^[406]. PMV je uglavnom benigno stanje^[406-408], međutim nađena je veza sa ISS^[408-410], mada nedostaju dobro dokumentovani dokazi, a klinički ili autopsijski nalazi su oskudni ili ih nema. Smatra se da je osnova ISS u PMV aritmijaska i da je ventrikularna fibrilacija ovde odgovorna za ISS u većini slučajeva. Zuppiroli i saradnici su objavili rezultate jedne prospektivne studije u okviru koje je 316 osoba praćeno prosečno 102 meseca^[98]. Tokom ovog perioda je samo 6 pacijenata umrlo usled srčanih uzroka, samo troje od ISS, a pri tome je jedan od njih imao hiruršku intervenciju na mitralnoj valvuli 14 meseci pre smrti. Treba naglasiti da, usled relativno visoke prevalencije PMV u opštoj populaciji, čak i mali broj komplikacija može da dovede do velikog broja obolelih osoba. Od 163 slučaja ISS kod mladih ljudi, PMV predstavlja jedini uzrok kod 17 bolesnika – 10%^[410].

Stratifikacija rizika

Najčešći ehokardiografski nalaz kod ISS su miksoma-tozni i uvećani listići. U studiji koju su sprovedi Nishimura i saradnici, svih 6 pacijenata sa PMV koji su umrli naprasno imali su prekomerno uvećanje listića, dok nijedan od 231 pacijenta koji nisu imali ovu anomaliju nije naprasno umro^[411]. Odnos prisustva i težine mitralne regurgitacije i ISS nije razjašnjen^[409,411-413]. Ni Zuppiroli i saradnici nisu potvrdili da je mitralna regurgitacija faktor rizika za ISS^[408]. Boudoulas i saradnici^[412] i Campbell sa saradnicima^[414] su pronašli da su infero-lateralne ST promene povezane sa pojavom ventriku-

larne tahikardije i fibrilacije. Podaci iz drugih studija navode na zaključak da je produžen QT interval i povećana QT disperzija koristan pokazatelj aritmijskog mortaliteta^[415,416]. Česte i kompleksne VES su faktor rizika za ISS, ali njihov prognostički značaj nije dokazan^[417]. Visokorezolutivni EKG bi mogao da koristi u identifikaciji pacijenata sa PMV koji nisu predisponirani za maligne aritmije^[413]. Indukovanje ventrikularnih tahikardija putem programirane električne stimulacije izgleda da nije od pomoći^[413]. Najvažini prognostički pokazatelj za ISS u ovoj grupi su ranije preživljeni srčani zastoj, pozitivna porodična anamneza za ISS u mladim godinama i uvećanje mitralnih zalistaka^[409,411,412].

Tretman visokorizičnih pacijenata

Nijedna prospektivna studija se nije bavila efikasnošću beta-blokatora ili antiaritmijskih lekova u prevenciji ISS. Međutim, beta-blokatori se smatraju lekovima prvog izbora kod simptomatskih pacijenata. Kod pacijenata koji se preživeli srčani zastoj treba razmotriti primenu implantabilnog kardioverter-defibrilatora.

Zaključci

Prolaps mitralne valvule je benigno oboljenje. Iako je ukazano na njegovu povezanost sa ISS, to nikada nije definitivno potvrđeno. Samim tim, nema ni raspoloživih podataka koji bi definisali profilaktičke intervencije koje mogu da smanje rizik od ISS. Nijedan pojedinačan nalaz nije značajan prediktivni činilac srčanog zastoja. Najveći broj slučajeva ISS podrazumeva pacijente koji su ranije imali srčani zastoj ili sinkopu, pozitivnu porodičnu anamnezu za ISS u mladim godinama ili uvećanje mitralnih zalistaka. Drugi klinički, ehokardiografski i elektrokardiografski pokazatelji, uključujući i elektrofiziološka ispitivanja, nemaju značaja u određivanju visokorizične podgrupe. Treba razmotriti upotrebu IKD kod osoba koje su preživele srčani zastoj. Preporuke su zasnovane na podacima malih opservacionih studija i na mišljenjima stručnjaka.

Preporuke za stratifikaciju rizika za iznenadnu srčanu smrt: Prolaps mitralne valvule

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Srčani zastoj ili VT	Klasa I	C	[409,412]
Uvećanje listića/miksotomna valvula	Klasa IIa	C	[411]
Porodična anamneza za ISS	Klasa IIa	C	[409,412]
QT interval i QT disperzija	Klasa IIb	C	[415,416]
Česte i kompleksne ventrikularne aritmije	Klasa IIb	C	417]
Mitralna regurgitacija	Klasa Iib	C	[408,411,412]
Mogućnost izazivanja aritmija putem PES	Klasa IIb	C	[413]
Visokorezolutivni EKG	Klasa IIb	C	[413]

Preporuke za prevenciju iznenadne srčane smrti: Prolaps mitralne valvule

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
IKD (sekundarna prevencija)	Klasa I	Mišljenje radne grupe	
Beta-blokatori*	Klasa III	Mišljenje radne grupe	

*Beta-blokatori bi trebalo da budu korisni u redukciji ventrikularnih ekstrasistola, ali nije pokazana njihova značajnost u prevenciji ISS.

Anomalno ishodište koronarnih arterija

Uzroci i klinički nalazi

Anomalije koronarnih arterija su retke. Nije poznata prevalenca ovih anomalija u opštoj populaciji, a kod pacijenata koji se upućuju na koronarografiju se kreće od 0,3% do 1,2%^[418-421]. Najčešća koronarna anomalija se nalazi na cirkumfleksnoj arteriji – sud počinje iz desnog koronarnog sinusa. Nije opisan nepovoljan uticaj na preživljavanje u ovoj grupi pacijenata^[421]. Međutim, poreklo leve koronarne arterije iz desnog ili Valsalvinog ne-koronarnog aortnog sinusa je u vezi sa povećanim rizikom od ISS, naročito ako arterija prolazi između korenova aorte i truncusa pulmonalisa^[419,420]. Anomalno poreklo desne koronarne arterije iz levog Valsalvinog sinusa, takođe je dovedeno u vezu sa ISS, ali nema isti

rizik kao anomalno poreklo leve koronarne arterije^[419,420,421]. ISS je najčešći uzrok smrti i kod pacijenata kod kojih leva koronarna arterija potiče iz plućne arterije, a koji dožive odraslo životno doba^[423,424].

Stratifikacija rizika

Iznenadna srčana smrt se tipično javlja kod muškaraca, tokom ili posle fizičkog napora. Na žalost, podaci iz literature ukazuju da se dijagnoza ovih anomalija postavlja samo kod 20% pacijenata za života. Na postojanje anomalne koronarne arterije treba posumnjati kod mlade osobe, naročito muškog pola, koja se žali na bol u grudima izazvan naporom ili sinkopu koja je praćena neobjašnjivim nenormalnostima QRS kompleksa, ST segmenta ili T-talasa, kao i kod onih koji su uspešno reanimirani. Korisni neinvazivni testovi za postavljanje dijagnoze anomalija leve koronarne aretrije jesu test op-

Preporuke za stratifikaciju rizika za ISS: Anomalno ishodište koronarnih arterija

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Srčani zastoj u ličnoj anamnezi	Klasa I	C	[419,420,422,423]
Mladi pacijenti, naročito muškarci sa bolom u grudima ili sinkopom i EKG promenama	Klasa IIa	C	[419,420,422,423]

Preporuke za prevenciju ISS: Anomalno ishodište koronarnih arterija

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Hirurška intervencija	Klasa I	C	[419, 420, 422]

terećenjem, mapiranje protoka putem kolor doplera i transezofagealana ehokardiografija^[420,422,425,426]. Koronarografija je indicovana čak i u slučaju negativnog testa opterećenjem kod svih mladih pacijenata koji su preživeli srčani zastoj.

Tretman visokorizičnih pacijenata

Zaključci

Kod bolesnika kod kojih anomalna leva koronarna atrijska potiče iz plućne arterije moguće je uraditi direktnu reimplantaciju arterije u aortu, što smanjuje mortalitet i dugoročni morbiditet^[424]. Bolesnicima kod kojih postoji aberantno poreklo leve ili desne koronarne arterije, a koji su uspešno reanimirani posle VF, treba uraditi aorto-koronarni baj-pas. I kod preostalih simptomatskih pacijenata sa dokazanom ishemijom miokarda, takođe, treba razmotriti mogućnost hirurške terapije^[419,420,422].

Iznenadna srčana smrt se najčešće javlja kod osoba koje imaju anomalno poreklo leve glavne koronarne arterije iz desnog ili nekoronarnog Valsalvinog sinusa. Zbog toga je potrebno obratiti posebnu pažnju na ispitivanje mladih osoba koje se žale na bol u grudima anginoznog tipa. Izgleda da je hirurška intervencija najprihvatljiviji vid tretmana kod pacijenata koji su pod visokim rizikom za ISS. Podaci se zasnivaju na ograničenom broju istraživačkih studija i na mišljenjima stručnjaka.

Miokardni mostovi

Uzroci i klinički nalazi

Miokardni mostovi se sastoje od snopova mišićnih vlakana koji prelaze preko epikardnih koronarnih arterija u različitoj dužini. Incidencija miokardnih mostova registrovana na angiografiji iznosi 0,5–4,5% i mnogo je manja od one koja je dobijena na osnovu obdukcionijskih podataka (15–85%)^[427,428]. Leva prednja descendenta koronarna arterija (LAD) je sud koji je zahvaćen u skoro svim slučajevima. Njena tipična angiografska prezentacija je sistolno suženje lumena krvnog zida usled prolazne kompresije miokarda. Kvantitativna koronarografija je u populaciji simptomatskih pacijenata, takođe, pokazala odloženo i nedovoljno povećanje prečnika krvnog suda tokom sredine i kasne faze diastole^[429]. Iako se smatra da je većina miokardnih mostova benigne prirode, oni u izvesnom procentu mogu da budu uzrok ishemije miokarda, infarkta miokarda, malignih ventrikularnih aritmija, AV bloka i ISS^[430–433].

Stratifikacija rizika

Identifikacija i procena ozbiljnosti miokardnih mostova imaju klinički značaj. Test opterećenjem, dobutamin stres ehokardiografija ili miokardna perfuziona scintigrafija su značajne metode za utrdivanje hemodinamskih poremećaja kod miokardnih mostova. U izvesnom broju slučajeva je potrebno sprovesti merenje brzine intrakoronarnog protoka dopler metodom ili angiografiju

tokom dobutaminskog stres-testa^[429,433]. Miokardni mostovi se javljaju kod 30–50% pacijenata sa hipertrofičnom kardiomiopatijom, pa postoje mišljenja da su oni mogući uzrok ISS kod ovih bolesnika^[434].

Tretman visokorizičnih pacijenata

Beta-blokatori su obično korisni kod pacijenata koji imaju simptome izazvane miokardnim mostovima^[435]. Beta-blokatori su efikasni zahvaljujući njihovom negativnom inotropnom i hronotropnom dejstvu. Nitrati povećavaju sistolno suženje arterija i mogu da pogoršaju simptome^[429]. Kod pacijenata refrakternih na terapiju, treba razmotriti operativno lečenje: miotomiju mišićnog mosta, koronarno premošćavanje ili postavljanje stenta^[436,437].

Zaključci

Dugoročna prognoza izolovanih miokardnih mostova je odlična, mada u izvesnom procentu može da bude razlog ventrikularne tahiaritmije i ISS. Kod simptomatskih pacijenata se radi procene ove anomalije koristi kvantitativna koronarna angiografija, dopler analiza protoka i intravaskularni ultrazvuk. Medikamentozna terapija beta-blokatorima, hirurška terapija, angioplastika ili stavljanje stenta mogu da budu terapijske alternative.

Ove informacije su zasnovane na ograničenom broju malih istraživačkih studija, a usklađeno mišljenje stručnjaka je bilo primarni izvor preporuka.

Preporuke za stratifikaciju rizika za ISS: Miokardni mostovi

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Srčani zastoj ili ranije simptomatska VT	Klasa I	C	[431,432]
Dokazana miokardna ishemija	Klasa IIa	C	[433]

Preporuke za prevenciju rizika od ISS: Miokardni mostovi

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Hirurška intervencija kod bolesnika sa ishemijom	Klasa I	C	[436]
Beta-blokatori	Klasa IIa	C	[435]
Nitrati	Klasa III	C	[429]

Wolff-Parkinson-White sindrom

Uzroci i klinički nalazi

Prevalenca Wolff-Parkinson-White (WPW) sindroma se kreće između 0,1 i 0,3%. Sindrom WPW može da se završi kao ISS kada atrijalna fibrilacija dovede do vrlo brze aktivacije komora putem akcesornog AV puta sa kratkim anterogradnim refrakternim periodom, što može da evoluiru u VF. Iznenađna srčana smrt u okviru WPW sindroma je redak, ali dramatičan, događaj kod inače zdrave osobe. Prevalenca pacijenata koji su izbegli ISS prema podacima tercijernih referentnih centara iznosi od 2% do 11%. Studije sprovedene u opštoj populaciji ukazuju na mnogo manju incidencu ISS (0,15% godišnje)^[439,440].

Stratifikacija rizika

Nekoliko studija sprovedenih među pacijentima koji su preživeli ISS je ukazalo da postoji veća incidenca sledećih pokazatelja: anamneza o simptomatskoj tahikardiji; kratak RR interval između preekscitacijskih udara tokom atrijalne fibrilacije; multipli akcesorni putevi; postero-septalno lokalizovani putevi; porodična zastupljenost i Ebsteinova anomalija^[438,441-444]. Predloženo je nekoliko različitih neinvazivnih (holter EKG, test opterećenjem, farmakološki testovi) i invazivnih testova (elektrofiziološko ispitivanje) za procenu rizika od ISS. Intermitentna slika preekscitacije i nagao nestanak preekscitacije tokom napora ukazuje na nizak rizik. Takođe, nestanak preekscitacije posle intavenske primene lekova, kao što su ajmalin ili prokainamid, ukazuje na nizak rizik^[445]. Međutim, simpatička stimulacija (napor, anksioznost, alkohol) može da skрати refrakterni period u akcesornom putu. Često provođenje kroz akcesorni put tokom atrijalne fibrilacije je prihvaćeno kao senzitivn pokazatelj rizika, ali njegova specifičnost i pozitivna predviđajuća vrednost je niska. Međutim, preekscitacijski RR interval duži od 250ms ima negativnu prediktivnu vrednost iznad 95%^[446].

Otprilike oko 50% pacijenata sa EKG nalazom koji odgovara WPW sindromu nema simptome aritmije. Najveći procenat asimptomatskih pacijenata sa WPW sindromom ima dobru prognozu bolesti. Prema rezultatima jedne studije, sinkopa nema predviđajuću vrednost za ISS^[446], ali ISS može da bude prva manifestacija bolesti^[438]. Elektrofiziološkim ispitivanjima je utvrđeno da oko 20% asimptomatskih pacijenata ispoljava brz komorski odgovor tokom izazvane atrijalne fibrilacije^[447,448]. Međutim, specifičnost i pozitivna predviđajuća vrednost ovog invazivnog prognostičkog pokazatelja je suviše mala da bi se rutinski koristio kod asimptomatskih

pacijenata sa WPW sindromom^[442]. Prema tome, upotreba elektrofizioloških ispitivanja radi stratifikacije rizika treba da bude rezervisana za malu grupu pacijenata sa pozitivnom porodičnom anamnezom za ISS ili za osobe čiji stil života ili profesionalne aktivnosti zahtevaju procenu rizika. Detaljno elektrofiziološko ispitivanje je potrebno kada se planira radiofrekventna ablacija pomoćnih puteva kod simptomatskih pacijenata.

Tretman visokorizičnih pacijenata

Osobe koje su reanimirane zbog dokumentovane VF ili su imale simptomatsku atrijalnu fibrilaciju sa brzim komorskim odgovorom usled sprovođenja kroz akcesorni put imaju nesumnjive indikacije za ablaciju akcesornog puta^[449]. Simptomatske tahiaritmijske moraju se adekvatno tretirati. Kod asimptomatskih pacijenata sa WPW sindromom, ablaciju bi trebalo razmotriti samo u posebnim slučajevima, kao što su postojanje pozitivne porodične anamneze za ISS, visokorizična profesija (pilot, rudar, rad u teškoj industriji) i aktivno bavljenje sportom. Međutim, mnogi lekari smatraju da većinu pacijenata treba tretirati radiofrekventnom ablacijom, budući da je stratifikacija rizika nesigurna, a sama ablacija je raspoloživa, efikasna i sigurna. Ovaj pristup nije moguće opravdati sa stanovišta odnosa cene i efikasnosti.

Zaključci

Prema rezultatima studija koje su se bavile prirodnim tokom bolesti, kod pacijenata sa WPW sindromom incidenca ISS iznosi oko 0,15% godišnje, što je posledica evolucije atrijalne fibrilacije sa brzim komorskim odgovorom u ventrikularnu fibrilaciju. Osobe koje su preživele ISS obično imaju simptome i imaju kratak RR interval (manji od 250ms) tokom atrijalne fibrilacije, multiple ili postero-septalno postavljene pomoćne puteve. Elektrofiziološko ispitivanje koje podrazumeva izazivanje atrijalne fibrilacije i određivanje RR intervala između preekscitacijskih QRS kompleksa, ima visoku senzitivnost, ali ograničenu specifičnost i pozitivnu prediktivnu vrednost. Ovi podaci potiču iz dobro koncipiranih analiza nerandomizovanih studija. Neinvazivni testovi (intermitentna preekscitacija, gubitak preekscitacije tokom napora ili usled primene antiaritmijских lekova) ne pomažu mnogo u stratifikaciji rizika. Ove informacije potiču iz relativno malih opservacionih studija. Kateter ablacija se preporučuje kod pacijenata u riziku za ISS, naročito kod onih koji su preživeli VF ili su imali atrijalnu fibrilaciju sa brzim komorskim odgovorom. Indikacije za proceduru se zasnivaju na usaglašenom mišljenju stručnjaka i kliničkom iskustvu.

Preporuke za stratifikaciju rizika za iznenadnu srčanu smrt: WPW sindrom

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Kratak (<250ms) RR interval tokom atrijske fibrilacije	Klasa IIa	B	[441,443,444,446]
Kratak (<270ms) anterogradni refrakterni period pomoćnog puta	Klasa IIa	B	[438,439,444]
Multipli akcesorni putevi	Klasa IIa	C	[438,439,443,444]
Gubitak preekscitacije tokom amjalinskog ili prokainamidskog testa (niži rizik)	Klasa IIb	C	[445]
Sinkopa	Klasa III	C	[446]

Preporuke za prevenciju iznenadne srčane smrti: WPW sindrom

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Kateter ablacija – sekundarna prevencija	Klasa I	C	[449]
Kateter ablacija: simptomatski pacijenti sa atrijskom fibrilacijom i brzim odgovorom preko akcesornog puta	Klasa I	C	[449]
Kateter ablacija: asimptomatski pacijenti sa porodičnom anamnezom za ISS, visokorizične profesije, sportisti	Klasa IIb	C	[449]
Amjodaron, klasa Ia, Ic antiaritmjskih lekova*	Klasa IIb	Mišljenje radne grupe	

*Alternativa ablaciji kod asimptomatskih pacijenata.

Poremećaji sinusnog čvora i atrioventrikularni poremećaji provođenja

Bradikardije čine oko 20% dokumentovanih ISS^[67,450,451]. Termin bradikardije uključuje širok spektar bolesti koje se tiču nastanka i propagacije srčane ekscitacije od sinusnog čvora do miokarda. U narednom delu teksta prikazan je odnos poremećaja provođenja i iznenadne srčane smrti.

Disfunkcija sinusnog čvora

Uzroci i klinički nalazi

Razlog za ugradnju oko 50% pejsmejke je disfunkcija sinusnog čvora^[452]. Bolest se karakteriše širokim spektrom aritmija, od neadekvatne sinusne bradikardije, sinusnih pauza i sinoatrijskog bloka, do različitih tahiaritmija.

Prognoza nije definisana, ali zavisi od prateće ili osnovne srčane bolesti. Postoje mišljenja da ugrađivanje stalnog pejsmejke ne menja prognozu pacijenata sa disfunkcijom sinusnog čvora; međutim, ti podaci potiču uglavnom iz relativno starih, nerandomizovanih i neprospektivnih studija^[453]. Novije studije su pokazale loš kvalitet života, viši morbiditet i čak viši mortalitet kod pacijenata sa bolešću sinusnog čvora kod kojih nije ugrađen pejsmejker^[387,454]. Nije rađena sistematska procena veze sa ISS.

Stratifikacija rizika

Disfunkcija sinusnog čvora koja vodi u značajnu bradikardiju ili pauze ispoljava se u vidu vrtoglavica, presinkopa ili sinkopa, a moguće i kao ISS. Iznenadna srčana

smrt se prevashodno događa osobama sa disfunkcijom leve komore. Patofiziološki mehanizam koji dovodi do smrti je verovatno produžena pauza uz odsustvo ritma izmicanja ili ventrikularna tahiaritmija usled poremećaja repolarizacije, koji se javljaju pri pauzama u srčanom radu.

Nažalost, na raspolaganju je samo mali broj parametara za procenu ISS kod pacijenata sa disfunkcijom sinusnog čvora. Nesumnjivo je da postojanje ranijih epizoda sinkope, naročito ukoliko su praćene nekim oblikom povređivanja, treba smatrati za pokazatelj težine bolesti, dok elektrokardiografski parametri, kao što je trajanje pauza na holter monitoringu, slabo koreliraju sa prognozom. Implantabilni rekorderi, odnedavno u upotrebi, doprineli su boljoj proceni bolesti i boljoj stratifikaciji rizika^[455].

Tretman visokorizičnih pacijenata

Stalna atrijska ili dvokomorska (atrijska i ventrikularna) stimulacija putem pejsmejke kod pacijenata sa disfunkcijom sinusnog čvora lišava pacijenta simptoma i poboljšava kvalitet života, smanjuje morbiditet i incidencu atrijske fibrilacije. U više navrata je pokazano da je vrednost ventrikularnog pejsmejke manja u odnosu na atrijski ili dvokomorski. Nije poznat efekat pejsinga na preživljavanje^[456].

Atrioventrikularni i intraventrikularni poremećaji sprovođenja

Tokom poslednjih decenija vršena je procena prirodnog toka atrioventrikularnih i intraventrikularnih poremećaja sprovođenja kroz nerandomizovane i opservacione studije^[457-459].

Ova stanja se često dovode u vezu sa presinkopama i sinkopama, a retko sa ISS. Stalni pejsmejker dovodi do značajnog poboljšanja kvaliteta života, mada je njegov uticaj na smanjenje ISS diskutibilan.

Stečeni poremećaji sprovođenja kroz AV čvor

Prvi i drugi stepen AV bloka tipa I (Wenckenbach) imaju dobru prognozu, dok tip II drugostepeni AV blok (bilo intra- ili infra-Hisni) često prelazi u AV blok trećeg stepena i zahteva profilaktičku implantaciju stalnog pejsmejкера^[460-463].

AV blok trećeg stepena je najčešće u vezi sa degenerativnim procesom u miokardu ili ishemijskom srčanom bolešću. Nekoliko nerandomizovanih studija je ukazalo da stalni pejsmejker poboljšava preživljavanje kod ovih pacijenata^[464,465].

Bifascikularni i trifascikularni blok

Prospektivne studije sprovedene među asimptomatskim pacijentima sa hroničnim bifascikularnim blokom su pokazale da ova bolest postepeno prelazi u AV blok trećeg stepena^[458,466] i da je najčešći uzrok ISS ventrikularna tahiaritmija, koja se uglavnom dešava kod pacijenata koji imaju koronarnu bolest, srčanu insuficijenciju i/ili su u podmaklom životnom dobu^[467]. Ovi podaci ukazuju da bi programirana električna stimulacija mogla biti indikovana za procenu mogućnosti izazivanja ventrikularnih aritmija^[468-472]. Pacijenti sa bifascikularnim ili trifascikularnim blokom i sinkopom i oni sa intermitentnim blokom trećeg stepena imaju višu incidencu ISS koja se ne smanjuje značajno ugrađivanjem stalnog pejsmejke-
ra^[473], što potkrepljuje koncept da je ISS često posledica ventrikularnih tahiaritmija. Postoje kontradiktorni podaci koji se tiču vrednosti produženja His-ventrikularnog (HV) provođenja radi predviđanja rizika za ISS usled bradiaritmije kod ovih pacijenata. Smatra se da je produžen His-ventrikularni interval (HV duži od 75ms) slab prognostički činilac glavnih događaja. Druga grupa autora smatra da His-ventrikularni interval koji prelazi 100ms izdvaja podgrupu visokorizičnih pacijenata kod kojih je nepohodna primena stalnog pejsmejke-
ra^[474-476].

Značaj bloka grane kao nezavisnog pokazatelja za ISS je takođe kontroverzan. Blok grane se smatra faktorom koji doprinosi pojavi ISS, pošto se često javlja kod visokorizičnih bolesnika. Kod pacijenata sa normalnim srcem, blok grane ne znači i loš ishod. S druge strane, blok grane kod pacijenata koji su preležali IM i primili trombolitičku terapiju ukazuje na podgrupu pacijenata sa visokim rizikom^[477-479].

Poremećaji provođenja kroz AV čvor u akutnom infarktu miokarda

Dugoročna prognoza za pacijente koji su preležali akutni miokardni infarkt (AMI), a koji razvijaju poremećaje

provođenja, umnogome zavisi od stepena oštećenja miokarda i tipa poremećaja provođenja. Široko je prihvaćeno da prednji infarkt, udružen sa stalnim intraventrikularnim poremećajem provođenja, s izuzetkom prednje-levog fascikularnog bloka, znači i lošu prognozu i povećan rizik za ISS, ne samo zbog uznapredovalog ili kompletnog AV bloka, već i zbog ventrikularnih poremećaja ritma^[480,481]. Prognoza kombinacije bloka leve grane i uznapredovalog ili kompletnog AV bloka ili bloka desne grane i prednje-levog ili zadnje-levog fascikularnog bloka je loša^[482]. Alternirajući fascikularni blok je takođe stanje sa lošom prognozom koje zahteva hitnu ugradnju stalnog pejsmejke-
ra. Iako upotreba trombolitičke terapije smanjuje incidencu AV bloka i potrebu za primenom privremenog pejsmejke-
ra, ona nema uticaja na mortalitet u populaciji pacijenata koji imaju AMI i kod kojih se AV blok razvio. AV blok u okviru dijafragmalnog infarkta obično zahvata sam AV čvor i ima dobru prognozu. Stalni pejsmejker je retko potreban, osim u slučajevima kada se blok održava duže od 14 do 16 dana.

Kongenitalni AV blok

Tokom proteklih nekoliko godina više studija je ukazalo da implantacija pejsmejke-
ra može da poboljša dugoročnu prognozu kod kongenitalnog kompletnog AV bloka (KKB)^[483-485].

Iznenadna srčana smrt može da bude prva manifestacija kompletnog kongenitalnog AV bloka kod asimptomatskih pacijenata, čak i bez strukturnih anomalija srca, a siguran period ne postoji, čak ni u fetalnom i postnatalnom periodu. Mehanizam ISS se objašnjava pauzama bez ritma izmicanja ili pauzama koje provociraju ventrikularne tahiaritmije. U poslednjem slučaju, a posebno kod pacijenata sa KKB i produženim QT intervalom, rana naknadna depolarizacija i disperzija ventrikularne refrakternosti (kao posledica pauza ili istovremenog postojanja kratko-duge RR sekvence) jesu primarni elektrofiziološki mehanizam fatalnih aritmija^[486,487]. Nesumnjivo je da niska srčana frekvencija (manja od 50 u min.), produžen QT interval i strukturne srčane anomalije čine rizik za ISS i predstavljaju indicaciju za ugrađivanje pejsmejke-
ra kod pacijenata sa KKB.

Posebna stanja koja utiču na funkciju sinusnog čvora i provođenje

Iznenadna srčana smrt posle ortotopske transplantacije srca

Učestalost poremećaja na nivou sinusnog čvora i poremećaja provođenja posle ortotopske transplantacije srca zavisi od dužine trajanja ishemije i stepena odbacivanja. Koronarna ateroskleroza, akutno i hronično odbacivanje alografta, hipertenzija i nespecifična fibroza usled primene ciklosporina utiču na miokard i provodni sistem posle otpuštanja iz bolnice. U studiji koju su sprovedeli Patel i saradnici^[488] i koja je ispitivala 257 smrtnih

slučajeva nađeno je da se ISS javila kod 9,7%, dok je 20% umrlo nakon manje od 12 meseci od transplantacije. Smatra se da bradiaritmije i tahiaritmije, nastale usled disfunkcije sinusnog čvora ili kompletnog AV bloka, utiču na pojavu ranih smrti^[489] nakon transplantacije.

Iznenadna smrt posle ablacije AV čvora i iznenadna smrt kod pacijenata sa pejsmejkerom

Pojava polimorfne ventrikularne tahiaritmije i ISS posle kompletne ablacije AV čvora (bez obzira da li je korišćena jednosmerna struja ili radiofrekventna energija) klinički je značajan problem, s obzirom na to da posle ove procedure 2–3% pacijenata podlegne iznenadnoj srčanoj smrti^[490,491]. Mehanizam ISS još uvek nije jasan, ali je moguće da je u pitanju produženje repolarizacije i refrakternosti usled bradikardije, prevashodno u prvih 24h posle procedure, naročito kod pacijenata koji su odranije imali produženu repolarizaciju^[73,492].

U ovim slučajevima se preporučuje pejsing relativno visokom frekvencijom, kao i kontinuirano EKG praćenje za vreme vulnerabilnog perioda u prvih 24h posle procedure.

Ako se uzme u obzir prirodan tok kod pacijenata sa pejsmejkerom, procenjuje se da 12–31% ovih pacijenata umre neočekivanom i naprasnom smrću mesecima ili godinama posle implantacije. Zehender i saradnici su

objavili incidencu od 23% ISS kod pacijenata sa pejsmejkerom^[73]. Stopa ISS je bila trostruko viša u prvoj godini posle implantacije nego u narednim godinama. Isti autori su ukazali da bi poremećaji senzora ili asinhrono provođenje mogli da budu odgovorni za maligne ventrikularne aritmije.

Zaključci

Može se zaključiti da su bradiaritmijski mehanizmi odgovorni za ISS u oko 15–20% slučajeva. Važno je napomenuti da znatan broj pacijenata sa bradiaritmijom i poremećenom funkcijom leve komore umire iznenada, zbog nastanka ventrikularnih tahiaritmija.

Poremećaj intraventrikularnog provođenja doveden je u vezu sa bradiaritmijom smrću, ali u slučaju kada je poremećaj provođenja uzrokovan ireverzibilnim strukturnim promenama, ISS može da bude uzrokovana ventrikularnim tahiaritmijama. Intraventrikularni poremećaj provođenja u vezi je sa bradiaritmijom smrću, dok ISS može da bude uzrokovana i ventrikularnim tahiaritmijama kod pacijenata sa poremećajima provođenja. Implantacija trajnog veštačkog vodiča srčanog ritma nesumnjivo smanjuje simptome kod pacijenta sa bradiaritmijom i možda smanjuje mortalitet.

Preporuke za stratifikaciju rizika za ISS: Poremećaji provođenja

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Stečeni AV blok kod odraslih			
AV blok III°	Klasa IIa	C	[464,465]
AV blok II°	Klasa IIa	C	[461]
Sinkopa	Klasa IIa	B	[458,474]
Istovremena srčana bolest ili srčana insuficijencija	Klasa IIa	C	[465]
Kongenitalni AV blok III°			
Sinkopa	Klasa I	B	[484,485]
Produžen QTc	Klasa I	B	[486,487]
Kongenitalna srčana bolest	Klasa I	C	[486,487]
Hronični bifascikularni ili trifascikularni blok			
Istovremena srčana bolest ili srčana insuficijencija	Klasa I	B	[467]
Sinkopa	Klasa IIa	B	[469,471,472,474]
HV ≥ 100ms ili infra-Hisn blok indukovano pejsingom	Klasa IIa	C	[475,476]
inducibilnost tokom PES	Klasa IIa	B	[468,469]

Preporuke za prevenciju ISS: Poremećaji provođenja

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Pejsmejker kod visokorizičnih podgrupa	Klasa I	C	[461–463,484,485]

Sportsko srce

Uzroci i klinički nalazi

Tokom poslednjih nekoliko godina značajno su porasli interes i zabrinutost za uzroke i pojavu iznenadne i neočekivane smrti kod aktivnih sportista^[493-496]. Autopsijska istraživanja su ukazala da su strukturne srčane anomalije odgovorne za ISS kod vrhunskih sportista i kod osoba koje intenzivno treniraju^[265,323,497-505]. Važno je razlikovati ove kardiovaskularne anomalije od normalnog fiziološkog prilagođavanja srčanih dimenzija koje su vidljive kod mnogih aktivnih sportista^[506], a koje se sastoje od povećanja mase leve komore usled proširenja šupljine i/ili zadebljanja zida, ili oba^[507-509]. Treba biti oprezan u proceni prevalencije različitih kardiovaskularnih bolesti koje bi mogle biti uzrok ISS kod sportista. Geografske razlike i pristrasnosti izbora neizbežno utiču na prikupljanje i interpretaciju ovih podataka u nedostatku sistematskih nacionalnih registara. Osim toga, primarni električni poremećaji (usled mutacija gena za jonske kanale), kao što su sindrom produženog QT intervala, Brugada sindrom i kateholaminergička polimorfna VT, ne otkrivaju se pri rutinskim obdukcijama, a mogu se pouzdano klinički dijagnostikovati jedino analizom ranijih EKG zapisa.

Kardiovaskularni uzroci ISS kod sportista značajno variraju u zavisnosti od godina. Kod osoba preko 35 godina (trkači dugoprugaši, ragbisti, igrači golfa ili skvoša) dominantan uzrok smrti je koronarna ateroskleroza, koja je obično teška i difuzna kod bolesnika sa faktorima rizika ili simptomima^[505]. Nasuprot tome, kod sportista mlađih od 35 godina, uzrok ISS čini oko 20 različitih kongenitalnih srčanih bolesti koje su retke u opštoj populaciji.

Nekoliko studija je ukazalo da je hipertrofična kardiomiopatija najčešći pojedinačni uzrok smrti kod mladih, aktivnih sportista, i čini oko trećinu fatalnih ishoda^[254,256,265,501,503]. Druge po učestalosti i značaju su kongenitalne anomalije koronarnih arterija u smislu anomalnog ishodišta arterija, od kojih je anormalno poreklo leve glavne koronarne arterije iz desnog (prednjeg) Val-salvinog sinusa najčešće^[265,422,510,511]. Malformacije koronarnih arterija mogu da ostanu klinički neme tokom dugog perioda, a često nedostaju prethodni simptomi (npr. sinkopa pri naporu ili bol u grudima) i EKG promene^[511]. Osim toga, ateroskleroza koronarnih arterija sa akutnom rupturom plaka^[37] može da bude odgovorna za ISS kod mladih atleta^[311].

Prema rezultatima obdukcionih ispitivanja mladih sportista umrlih naprasnom smrću, kardiomiopatija desne komore je retka (manje od 5%)^[265,495,501-503]. Izuzetak predstavljaju izveštaji iz Veneto oblasti u Italiji, prema kojima je kardiomiopatija desne komore najčešći uzrok ISS kod mladih vrhunskih sportista, dok je hipertrofična kardiomiopatija retka^[301,323]. Ovakve geografske različitosti su posledica jedinstvenog genetskog supstrata ili možda dugoročnog italijanskog na-

cionalnog skrining programa za takmičare^[512] koji verovatno otkriva (i posledično diskvalifikuje) veći broj sportista sa hipertrofičnom kardiomiopatijom, nego sa kardiomiopatijom desne komore^[301].

Prevenција iznenadne srčane smrti kod sportista

Cilj kardiovaskularnog skrininga pre uključivanja u sportske aktivnosti jeste otkrivanje ili postavljanje sumnje na klinički značajne anomalije koje mogu da dovedu do ISS ili oboljenja u opštoj populaciji naizgled zdravih sportista. Etička je obaveza svakog bronamernog društva tj. lekara i institucija (srednje škole, fakulteti) da pokrenu i primene efikasne i isplative strategije koje će obezbediti da mladi sportisti ne budu izloženi nepotrebnom medicinskom riziku koji je moguće izbjeći^[513].

U SAD i u mnogim evropskim zemljama, skrining atleta se sprovodi uobičajeno i uključuje uzimanje lične i porodične anamneze i fizikalni pregled^[513-515]. Ove standardne procedure su dovoljne da se posumnja postojanje kardiovaskularnih abnormalnosti kod nekih sportista. Međutim, ovakva vrsta skrininga, koja ne uključuje neinvazivne testove, nema dovoljnu snagu da identifikuje mnoge kritične kardiovaskularne anomalije u velikoj populaciji srednjoškolaca i studenata sportista^[513-515].

Osim toga, ne postoji nijedan skrining protokol (čak i sa dijagnostičkim testiranjem) kojim se mogu pouzdano utvrditi sve važne lezije i svi oboleli sportisti; neke nenormalnosti (kao što su anomalije koronarnih arterija) predstavljaju poseban izazov za otkrivanje. Hemodinamski značajna aortna stenoza je vrlo laka za dijagnozu putem običnog fizikalnog pregleda, zahvaljujući izraženom šumu. S druge strane, vrlo je teško otkriti hipertrofičnu kardiomiopatiju samo na osnovu anamneze i fizikalnog pregleda, budući da mnogi pacijenti imaju neopstruktivnu formu bolesti, kod koje šuma ili nema ili je vrlo blag^[422].

Uopšteno govoreći, lična i porodična anamneza imaju malu specifičnost za otkrivanje mnogih kardiovaskularnih anomalija koje bi mogle da izazovu ISS kod mladih sportista. Ako se u skrining program uključe i neinvazivni testovi (EKG sa 12 odvoda ili ehokardiografija), to bez sumnje umnogome poboljšava detekciju brojnih lezija odgovornih za ISS. Međutim, ova strategija se u mnogim zemljama ne smatra isplativom. Izuzetak je Italija, gde od 1982. postoji nacionalni skrining program za otkrivanje potencijalno letalnih kardiovaskularnih anomalija kod sportista takmičara, koji sprovode specijalisti sportske medicine^[512]. Ovaj program je jedinstven i uključuje EKG sa 12 odvoda i submaksimalni test opterećenjem (uz ličnu i porodičnu anamnezu). Program se sprovodi kod svih sportista uključenih u organizovane sportove i pokazao se efikasnim u otkrivanju hipertrofične kardiomiopatije kod sportista^[301]. Za sada se ne radi rutinsko genetsko testiranje velike populacije

sportista za kardiovaskularne bolesti, kao što su hipertrofična kardiomiopatija, Marfanov sindrom i sindrom dugog QT intervala, s obzirom na veliku genetsku heterogenost ovih bolesti, cenu i dugotrajnost procedura^[516].

Kada se kod aktivnog sportiste otkrije kardiovaskularna anomalija postavljaju se dva važna pitanja: 1) stepena rizika za ISS (ili progresiju bolesti) koji je udružen sa nastavkom bavljenja sportom; i 2) kriterijuma koje sportiste treba isključiti iz daljeg sportskog takmičenja. Na dvadeset šestoj Betezda Konferenciji postignuta je saglasnost o kriterijumima za podobnost ili diskvalifikaciju sportiste, uzimajući u obzir ozbiljnost nađenog kardiovaskularnog poremećaja, kao i intenzitet opterećenja koje se u određenom sportu postiže. Ove preporuke su zasnovane na činjenici da intenzivan fizički napor u okviru takmičarskih sportova može da služi kao okidač za ISS kod predisponiranih sportista sa postojećom strukturnom srčanom bolešću. Pošto nije moguće precizno odrediti takve rizike, stalno ili privremeno isključivanje pojedinih sportista sa kardiovaskularnim oboljenjima iz učešća u takmičarskim sportovima smatra se racionalnom strategijom koja može da smanji rizik za ISS^[265,493].

Zaključci

Naprasna i neočekivana smrt kod mladog aktivnog sportiste je prevashodno posledica kongenitalne kardio-

Iznenadna srčana smrt kod normalnog srca

Uzroci i klinički nalazi

Podaci su dobijeni iz velikih serija žrtava srčanog zastoja. Oni pokazuju da ventrikularna fibrilacija može nastati i bez strukturne abnormalnosti srčanog mišića, kardiotooksičnosti, poremećaja elektrolita, poznatih naslednih aritmogenih stanja i drugih prolaznih stanja. Ova takozvana idiopatska ventrikularna fibrilacija (IVF) je mnogo češća nego što se ranije mislilo, a javlja se kod 1% osoba koje su preživele srčani zastoj i raste do 8% kod žrtava ISS^[68].

Stratifikacija rizika

Pet godina posle srčanog zastoja, pacijenti sa idiopatskom ventrikularnom fibrilacijom imaju rizik od 30% za ponovno javljanje zastoja^[517]. To znači da većina (70%) nema simptome tokom odgovarajućeg perioda praćenja. Zato je veoma važno da se utvrdi protokol za stratifikaciju rizika radi identifikacije visokorizičnih pacijenata. Nažalost, za sada nije identifikovan ni jedan prediktivni činilac lošeg ishoda.

Preporuke za stratifikaciju rizika za ISS kod mladih sportista*

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
EKG sa 12 odvoda	Klasa I	A	[512]
Fizikalni pregled	Klasa IIa	B	[301,512]
Lična anamneza	Klasa IIa	B	[513–515]
Porodična anamneza	Klasa IIb	B	[513–515]

*Ove preporuke su ponuđene samo u naučnom smislu, bez posebnog obaziranja na druga važna pitanja koja se tiču kardiovaskularnog skrininga, kao što je isplativost.

vaskularne bolesti na koju se obično nije sumnjalo. Najvažnije od ovih bolesti su hipertrofična kardiomiopatija, anomalna koronarna arterija sa nenormalnim ishodištem i kardiomiopatija desne komore (u Italiji). Skrining programi koji se sprovode u asimptomatskoj zdravoj populaciji aktivnih sportista mogu da otkriju neke poremećaje, ali se njihova moć znatno poboljšava uključivanjem i neinvazivnih testova (EKG sa 12 odvoda, ehokardiografija). Isključivanje sportista sa kardiovaskularnim oboljenjima iz takmičarskog programa i treninga može da smanji rizik od ISS. Postoje preporuke s upustvima i kriterijumima za donošenje ovakvih kliničkih odluka. Međutim, s obzirom na prirodu problema, preporuke se zasnivaju na podacima nekontrolisanih i retrospektivnih studija.

Programirana električna stimulacija

Među pacijentima koji su uključeni u evropski registar, UCARE, samo kod 50% moguće je izazvati poremećaje ritma putem programirane električne stimulacije. Polimorfne neprekidne VT ili VF su najčešće registrovani poremećaji ritma, ali su im predviđajuće vrednosti i pozitivne i negativne^[518].

Mapiranje površine tela

Peeters i saradnici^[519] su pretpostavili da QRST integralne mape površine tela sa 62 odvoda mogu da pomognu u identifikaciji pacijenata sa visokim rizikom. Prilikom ispitivanja 17 pacijenata koji su prvi put imali epizodu IVF, kod 29% je nađena normalana dipolarna mapa, 24% je imalo dipolarnu mapu sa nenormalno velikom negativnom površinom na desnoj strani toraksa, a 47% je imalo nedipolarnu mapu. Svi ispitanici iz zdrave kontrolne grupe su imali normalnu dipolarnu integralnu QRST mapu. Ponavljane aritmije su se javile kod 7 pacijenata (41%) i svi su imali nenormalnu QRST integralnu mapu.

Simpatička inervacija

Schaefer i saradnici^[520] su se bavili ispitivanjem ponovnog presimpatičkog preuzimanja norepinefrina u srcu kod 15 pacijenata koji su imali idiopatsku ventrikularnu fibrilaciju i kod kontrolne grupe od 10 ispitanika. Za

ispitivanje je korišćen meta-jodobenzilguanidin obeležen radiokativnim jodom (J123-MIBG). Lokalno smanjenje preuzimanja J123-MIBG-a nađeno je kod 17 od 25 pacijenata sa IVF (68%). Za sada nema podataka koji bi pokazali da je regionalna denervacija prediktivni činilac ishoda.

Prevenција farmakološkim agensima i implantabilnim defibrilatorom

Prema podacima UCARE istraživača^[518], terapija beta-blokatorima i antiaritmijским lekovima radi prevencije ponovnih epizoda nije se pokazala efikasnom. Istraživanja Belhassena i Viskina^[521] ukazuju, međutim, na mogućnost suprotnog gledišta. Prema njima, blokatori natrijumovog kanala imali su ograničeno, ali pozitivno dejstvo kod 15 pacijenata. UCARE registar ne potvrđuje ove rezultate: 9% pacijenata je tretirano blokatorima natrijumskih kanala i u ovoj grupi je zabeležena stopa od 30% rekurentnosti i dve ISS. Dugoročnim praćenjem svih 6 pacijenata kod kojih je postignuta supresija ozbiljnih ventrikularnih poremećaja ritma izazvanih pri PES, primenom blokatora natrijumskih kanala, zabeležena je stopa rekurentnosti od 100%^[518].

Osobe koje su preživele IVF treba smatrati kandidatima za implantabilni kardioverter defibrilator^[518].

Miokarditis

Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije, miokarditis je „inflamatorno oboljenje srčanog mišića povezano sa poremećenom srčanom funkcijom”. Miokarditis se može javiti kao posledica sistemske infektivne bolesti ili može da bude posledica latentne infekcije. Klinička dijagnoza miokarditisa može da bude teška, pošto su klinički simptomi miokarditisa često nespecifični i kreću se od bola u grudima, aritmija, srčane insuficijencije do ISS.

Miokarditis se smatra glavnim uzrokom neočekivane aritmijske smrti kod mladih osoba. Liberthson^[503] je 1996. godine objavio da je do 44% ISS u juvenilnom periodu bilo povezano sa miokarditisom. To je u saglasnosti sa podacima studije urađene 10 godina ranije, kada je vršena serija autopsija američkih vojnika, u kojoj su kod 42% žrtava ISS nađeni histološki znaci klinički nemog miokarditisa.

Mnogo su konzervativniji podaci Instituta za sudsku medicinu u Parizu, prema kojima se samo u 5% slučajeva srčanog zastoja koji se dese van bolnice nalaze znaci miokarditisa^[523]. Kao što su nedavno naglasili Fontaine i saradnici^[524], „prava pretežnost” miokarditisa u velikoj kontrolnoj grupi, kao što su, na primer, žrtve saobraćajnih nesreća, takođe nedostaje. Čak i kada se kod osoba umrlih naprasnom smrću nađu znaci miokarditisa, njihov kauzalni odnos sa smrću je teško dokazati.

Iznenadna srčana smrt može da se javi u ranoj fazi miokarditisa ili u fazi ozdravljenja^[524]: aritmije su najčešće precipitirane inflamatornim infiltratima i intersticijskim edemom. Bradiaritmije takođe mogu biti uzrok ISS u sklopu miokarditisa, s obzirom na to da može biti zahvaćeno i specijalizovano tkivo sprovodnog sistema.

Uzročnik može da bude virus ili bakterija: molekularne analize otkriva igrāju veliku ulogu u identifikaciji etiologije infekcije^[525,526]: dosadašnji podaci ukazuju da su virusi najčešći uzročnici miokarditisa. Uprkos postojanju inflamatornog infiltrata kod velikog broja žrtava iznenadne srčane smrti, teško je dokazati da je baš miokarditis uzrok smrti.

Interesantna je pretpostavka da inflamacija može da pospeši nastanak ventrikularnih aritmija ili da deluje kao okidač kod pacijenata sa postojećom prikrivenom kardiomiopatijom^[265,524] ili WPW sindromom^[527].

Za sada nema dovoljno podataka da bi se formulisale preporuke za prevenciju ISS koje se odnose na miokarditis, kao ni za adekvatnu stratifikaciju rizika od ISS.

Povreda grudnog koša

Uzroci i klinički nalazi

Srčani zastoj može biti posledica umerene nepenetrirajuće povrede grudnog koša, kada ne postoje kardiovaskularna bolest ili strukturna povreda zida grudnog koša ili samog srca (commotio cordis). Ovakve situacije dešavaju se u sportovima gde povređivanje nastaje udarom predmeta (loptica za bejzbol ili tenis, na primer) ili telesnim kontaktom, a manifestuju se trenutnim kolapsom^[528,529]. Udar u grudni koš nije neočekivan u takvim sportovima, ali nije tako jakog intenziteta da bi mogao biti fatalan. Najveći broj žrtava su deca (prosečnog životnog doba od 13 godina, a 70% ima manje od 16 godina), dok su slični događaji posle 21. godine retki. Iako se ovakvi slučajevi najčešće događaju u organizovanim sportovima, velik broj se dešava i tokom rekreacije u kući ili na igralištu (ili tokom dnevnih aktivnosti koje nisu vezane za sport), sa fatalnim povredama izazvanim od strane članova porodice ili prijatelja^[530].

Postoje četiri preduslova za commotio cordis^[528–532]: 1) lokalizacija udarca tačno iznad srca; 2) udarac relativno niske energije, u najvećem broju slučajeva; 3) uzak elastičan grudni koš, koji se sreće naročito kod male dece i 4) vreme udarca koje pada tačno unutar uskog prozora od 15ms u fazi repolarizacije (neposredno pre vrha T-talasa), što je najosetljiviji period za nastanak potencijalno letalnih ventrikularnih tahiaritmija, sa aktivacijom K⁺_{ATP} kanala i naglim porastom pritiska u levoj komori.

Razmotrene su izvesne strategije koje pomažu u prevenciji komocije srca. Loptice za bejzbol mekše od standardnih smanjile su incidencu ventrikularne fibrilacije u eksperimentalnom modelu ovog sindroma^[531],

što govori da modifikacija sportske opreme može da doprinese prevenciji ISS. Bila bi dobra i šira upotreba štitnika za grudni koš specijalno dizajniranih da pokriju prekordijum, u sportovima kao što su bejzbol, hokej, karate, fudbal, što bi teoretski pružilo mogućnost prevencije komocije grudnog koša u osoba koje se takmiče. Međutim, retkost komocije srca predstavlja prepreku za dokumentovanje efikasnosti bilo koje preventivne mere. Preživljavanje posle komocije srca je nisko: smatra se da oko 15% preživi (nakon dokumentovane VF), obično zahvaljujući brzo obavljenoj kardiopulmonalnoj reanimaciji i defibrilaciji^[533]. Javnost treba što više upoznati sa ovim sindromom, jer je verovatnije da će tada biti preduzete odgovarajuće mere za njegovu prevenciju.

„Torsades de pointes“ izazvane lekovima i iznenadna srčana smrt

Različiti lekovi, uključujući i antiaritmike, antibiotike, antipsihotike, antihistaminike i prokinetičke lekove, imaju izvestan proaritmogeni potencijal u izazivanju stečenog sindroma produženog QT intervala^[534]. Sa dodatnim okidačkim mehanizmima ili bez njih, produženi QT interval može da provocira „torsades des pointes“ (TdP) VT, koja ili prestaje spontano, ili prelazi u VF. Prema tome, TdP predstavlja značajan rizik za ISS ukoliko se ne leči na adekvatan način. Kao i kod kongenitalnog SPQT, aktuelna incidenca TdP izazvane lekovima je niska, a dokazana sinkopa ili ISS usled dejstva lekova u ovom smislu još je reda. Bez obzira na to, lista lekova za koje je poznato da produžavaju QT interval povećava se i postaje pravi medicinski problem^[534].

Kod kongenitalnog sindroma produženog QT intervala identifikovan je mehanizam odgovoran za ovo produženje. Mutacije gena koji kodiraju proteine jonskih srčanih kanala potrebnih za nastanak akcionog potencijala izazivaju nenormalnu repolarizaciju. Ovi kanali su odgovorni i za stečeni sindrom produženog QT intervala, s obzirom na to da svaki lek koji na njih utiče nosi potencijalni rizik za nastanak aritmije. Skoro svi lekovi koji produžuju QT interval i izazivaju TdP blokiraju izlazak (Ik) struje u fazi repolarizacije, što je kodirano HERg kanalom (human ether-a-go-go-related gene). HERg kanal je kloniran i smatra se da je senzitivan na blokadu od strane vrlo velikog broja agenasa, uključujući i nekardiološke lekove^[535]. Međutim, nemaju svi selektivni blokatori ovog kanala isti potencijal za izazivanje TdP.

Osim srčanih oboljenja, postoji još nekoliko faktora koji predisponiraju TdP izazvanu lekovima, a to su ženski pol, postojanje dugog QT intervala, bradikardija, nizak nivo kalijuma i magnezijuma u plazmi i starije životno doba. Kao što je već pomenuto, lekovi mogu direktno da deluju na jonske kanale ili mogu da stupe u farmakodinamsku ili farmakokinetičku međjureakciju sa drugim lekovima, koji takođe deluju na ove kanale. Ma-

da izgleda da ne postoji strogo određen odnos između koncentracije i odgovora u procesu izazivanja TdP, ne treba dozvoliti da nivo leka poraste iznad terapijskih koncentracija, a takođe treba izbeći uticaj na metabolizam i izlučivanje lekova. Interakcije između lekova naročito su ozbiljne kod osoba sa genetskom predispozicijom, tj. kongenitalnim sindromom produženog QT intervala.

Kardiovaskularni lekovi

Logično bi bilo očekivati da kardiološka terapija, a naročito antiaritmici, koji produžuju trajanje akcionog potencijala, povećava rizik, ne samo zbog mehanizma svog dejstva, nego i zato što se daje osobama sa obolelim srcem, koje i inače imaju povišen rizik za poremećaje ritma.

Klase Ia i Ic antiaritmiskih lekova indukuju TdP. Najveći broj ovih aritmiskih događaja dešava se prvih dana od uvođenja terapije. Međutim, prema podacima CAST studije, u koju su bili uključeni enkanid i flekainid, ISS nije nastupila ubrzo po uvođenju terapije, već čak mesecima posle njenog uvođenja^[192]. Lek iz klase III, amjodaron, doveden je u vezu sa iznenađujuće niskom incidencom sinkopa i ISS^[536,537]. Osim toga, amjodaron može da bude efikasan i kod TdP indukovane drugim lekovima^[538]. D-sotalol je doveden u vezu sa pojavom dozno-zavisnih aritmija i povećanim mortalitetom kod pacijenata posle IM^[188]. TdP takođe može da izazove i novi selektivni Ikr blokator dofetilid^[189].

Neselektivni blokatori kalcijumskih kanala, bepridil i prenilamin, koji su se ranije koristili kao antianginozna terapija, takođe su dovedeni u vezu sa polimorfnim ventrikularnim tahikardijama i TdP. Postoje pojedinačni izveštaji o aritmijama izazvanim drugim vazoaktivnim agensima, kao što su kokain, blokatori alfa adrenergičkih receptora indoramin, sildenafil, vazopresin i vincamin.

Nekardiološka terapija

Kada se ozbiljne aritmije i ISS jave tokom lečenja neke nekardiološke bolesti, događaj se češće pripisuje samoj bolesti nego povezanosti sa davanjem određenog leka. Korektna analiza uzročno-posledičnog odnosa je još teža ukoliko je u terapiju bilo uključeno više lekova i kada je incidenca proaritmiskih događaja niska.

Antihistaminici

Nesedirajući antihistaminici terfenadin i astemizol dovedeni su u vezu sa stečenim sindromom produženog QT intervala, naročito ako se upotrebljavaju sa anti-mikoticima sa kojima stupaju u farmakodinamsku i farmakokinetičku interakciju. Terfenadin i astemizol blokiraju srčane kalijumove kanale i produžavaju repolarizaciju^[539,540]. Terfenadin se ubrzano metaboliše u kardiološki neaktivno jedinjenje dejstvom izoenzima CYP3A4, koji je član familije citohroma P450. Ako se

ovaj metabolizam poremeti istovremenim davanjem antifungicida ketokonazola, potentnog inhibitora CYP3A4, koncentracija terfenadina u plazmi može da dostigne toksične vrednosti. Ketokonazol takođe blokira srčane kalijumove kanale, čime direktno doprinosi efektu terfenadina da produži akcioni potencijal. Ovi kombinovani efekti su odgovorni za provokaciju TdP. Slične interakcije su primećene tokom istovremenog davanja terfenadina i makrolidnih antibiotika^[541], mada čak i sok od grejpfruta može da inhibira metabolizam terfenadina^[542]. Mnoge zemlje su zabranile upotrebu terfenadina.

Pratt i saradnici^[543] su se bavili farmako-epidemiološkom problematikom da li terfenadin kao monoterapija predstavlja rizik za nastanak fatalnih aritmija na nivou opšte populacije. U svrhu ovog ispitivanja koristili su veliku bazu podataka (COMPASS) radi identifikacije osoba koje primaju terfenadin ili uporedne lekove, kao što su: drugi antihistaminici, ibuprofen ili klemastin. Nije poznato da li su drugi nesedirajući antihistaminici (akrivastin, cetirizin, ebastin, feksofenadin, loratadin, mizolastin) sigurni kad je u pitanju TdP. U stvari, neke srčane smrti koje su opisane u literaturi dovedene su u vezu sa starijim antihistaminicima^[544].

Makrolidni antibiotici

Iz nekoliko saopštenja poznato je da eritromicin izaziva ekscesivno produženje srčane repolarizacije i TdP. Eritromicin direktno blokira I_{Kr}^[545]. Spiramicin, koji se koristi za profilaksu toksoplazmoze, takođe je doveden u vezu sa stečenim SPQT u nekoliko slučajeva, uključujući i jedan srčani zastoj kod novorođenčeta^[546], mada nema dokaza o njegovom direktnom dejstvu na srčane jonske kanale. Osim toga, makrolidni antibiotici stupaju u kompeticiju sa drugim lekovima u reverzibilnom vezivanju za citohrom P450 u jetri, što inhibira metabolizam drugih lekova. Veća sklonost ka stečenom SPQT kod istovremenog davanja eritromicina i terfenadina objašnjena je inhibicijom metabolizma terfenadina od strane eritromicina, sa stvaranjem visokih koncentracija kardioaktivne potentne supstance u plazmi^[541]; međutim, smatra se da postoji i direktan farmakodinamski efekat koji doprinosi produženju trajanja akcionog potencijala^[547].

Trimetoprim-sulfametoksazol takođe produžava QT interval i predisponira TdP^[548,549]. Sesti i saradnici^[550] su uradili studiju, koja je uključila 98 pacijenata sa aritmijom izazvanom lekovima. U okviru nje identifikovan je pacijent sa genetskim polimorfizmom, koji je podrazumevao kodiranje kalijumovog kanala normalnih elektrofizioloških karakteristika u kontrolisanim uslovima, ali nekoliko puta osetljivijeg na blokadu sulfametoksazolom u odnosu na uobičajeni tip. Ovi rezultati su značajni utoliko što ukazuju na postojanje dodatne predispozicije pri kojoj SPQT može biti precipitiran lekovima i kad u običnim uslovima ne postoji.

Hinolonski derivati

Fluorohinoloni imaju izvestan stepen kardiotoksičnosti^[551]. Maligne aritmije, dovedene u vezu sa ovim leko-

vima, registrovane su samo u retkim slučajevima pri upotrebi sparfloksacina, levofloksacina i geprafloksacina. Samo sparfloksacin produžuje trajanje akcionog potencijala u Purkinjeovim vlaknima, što nije slučaj sa levofloksacinom ili ofloksacinom^[552]. Stopa prijavljenih malignih aritmija je niska, tj. jedna na milion kod ciprofloksacina, 3 na milion kod klaritromicina i 14,5 na milion kod sparfloksacina^[551]. Navedeni podaci sugerišu da pacijente koji imaju dodatne rizike za TdP pri primeni ovih lekova treba posebno pažljivo pratiti.

Pentamidin

Pentamidin se koristi u terapiji infekcije sa *Pneumocystis carinii* kod pacijenata sa stečenim sindromom imunodeficiencije. Prijavljeno je nekoliko slučajeva polimorfnih ventrikularnih aritmija sa ili bez precipitirajućih faktora^[553].

Antimikotici

Glavni kardiotoksični efekat ketokonazola i drugih imidazolnih antimikotika nastaje kao posledica interakcije sa drugim lekovima koji produžuju QT interval, usled inhibicije citohroma P450^[554]. Osim toga, pokazano je da ketokonazol direktno blokira klonirane kalijumske kanale^[555].

Antimalarici

U terapiji malarije rezistentne na hlorokin, preporučuju se i veće doze kinidina nego što je potrebno za njegov antiaritmijski efekat. Kinidin i njegov stereoisomer kinin izazivaju produženje QT intervala^[556,557]. Posle upotrebe visokih doza halofantrina, koji se koristi za lečenje *Plasmodium falciparum* malarije, registrovan je ISS, nakon čega je urađena prospektivna studija sa ovim lekom, u kojoj je srčani zastoj zabeležen kod pacijenata koji su ranije imali česte sinkope^[558]. Deca su pod većim rizikom^[559]. Hlorokin je produžio QTc interval kod 3 dobrovoljca tokom primene terapijske doze^[560].

Antivirusni lekovi

TdP aritmije su se javljale posle uzimanja velike doze amantadina pri pokušaju suicida^[561].

Antipsihotici

Mnogi antipsihotični lekovi, uključujući fenotiazine, butirofenone, triciklične antidepresive i blokatore preuzimanja serotonina, imaju proaritmogeno dejstvo, a ISS je saopštena tokom primene svih klasa lekova.

Fenotiazini su u mnogim izveštajima dovedeni u vezu sa ISS, mada pojava iznenadne smrti kod pacijenata na antipsihoticima takođe uključuje nekardiološke uzroke, kao što su lekovima izazvani epileptični napadi ili depresija centralnog nervnog sistema. Veliko istraživanje koje se bavilo ISS putem autopsijskih nalaza u Finskoj tokom trogodišnjeg perioda, otkrilo je da je 49 slučajeva ISS bilo vezano za fenotiazine, a samo tri za tioridazin^[562]. Haloperidol i droperidol su dovedeni u vezu sa TdP aritmijama^[563,564].

Antidepresivi

Objavljeno je nekoliko slučajeva ISS u vezi sa primenom tricikličnih antidepresiva^[565]. S obzirom na osnovnu bolest zbog koje se koristi, može se očekivati da se ovi lekovi koriste i u suicidalne svrhe, te je potrebna pažljiva procena njihove kardiotoksičnosti. Pošto se mnogi triciklični antidepresivi (amitriptilin, desipramin, nortriptilin) i tiordazin metabolišu putem citohroma P450, njihove koncentracije u plazmi mogu mnogo da porastu ukoliko se primene zajedno sa inhibitorima enzima (makrolidni antibiotici, imidazolinski fungicidi, ili psihotropni fluoksetin, fluvoksamin, haloperidol).

Prokinetici

Cisaprid pospešuje motilitet gastrointestinalnog trakta i koristi se u terapiji dispepsije i gastrointestinalnog refluksa kod dece i odraslih. Posle 341 objavljenog slučaja aritmije, uključujući i 80 smrtnih slučajeva, lek je povučen iz upotrebe/prodaje u SAD^[369,566,567].

Retki

Povremeno su objavljivani slučajevi TdP aritmija doveđenih u vezi sa sledećim lekovima: diureticima (indapamid), mišićnim relaksantima (suksametonijum), hipolipemicima (probukol), terodilinom, koji se koristi u terapiji urinarne inkontinencije, insekticidima (organofosfati).

Zaključci

Radi poboljšanja informisanosti o proaritmijomskom dejstvu lekova, treba načiniti nekoliko koraka u vezi sa postojećim lekovima i uključivanjem novih lekova^[534]: formirati detaljnu listu svih lekova koji izazivaju produženje QT intervala; za nove lekove obavezno obezbediti podatke o blokiranju kalijumovih kanala (HERG, itd); izbegevat i istovremenu primenu lekova koji produžuju QT interval; izbegavati primenu lekova koji utiču na metabolizam i izlučivanje; izbegavati lekove koji izazivaju stanja koja mogu da pospeše pojavu TdP (hipokalemija, bradikardija). Potrebno je proceniti apsolutnu incidencu kardiotoksičnosti svakog leka u odnosu na ozbiljnost same bolesti koja se leči; visok rizik može da bude potpuno prihvatljiv ako se primenjuje u vitalnim indikacijama. Sa druge strane, čak i mala incidenca može da bude zabrinjavajuća, jer se, na primer, nesedirajući antihistaminici propisuju naširoko i za minimalne tegobe.

Reanimacija u vanbolničkim uslovima

Preživljavanje posle srčanog zastoja varira od 5% do 60% zavisno od karakteristika samog događaja koji je doveo do aresta (kardijalna etiologija ili ne, prisustvo druge osobe, VF ili ne). Rezultati kardiopulmonalne

reanimacije (KPR) zavise od napora reanimatora, ali i postojećih uslova pre započinjanja KPR. Ishod KPR je rezultat sadejstva „sudbinskih faktora” (starost, osnovna bolest) i „programskih faktora” (vremenski interval do započinjanja reanimacije i defibrilacije). Sada je opšte-prihvaćeno mišljenje da vreme do izvođenja električne defibrilacije predstavlja najvažniji faktor koji određuje ishod.

Služba hitne medicinske pomoći

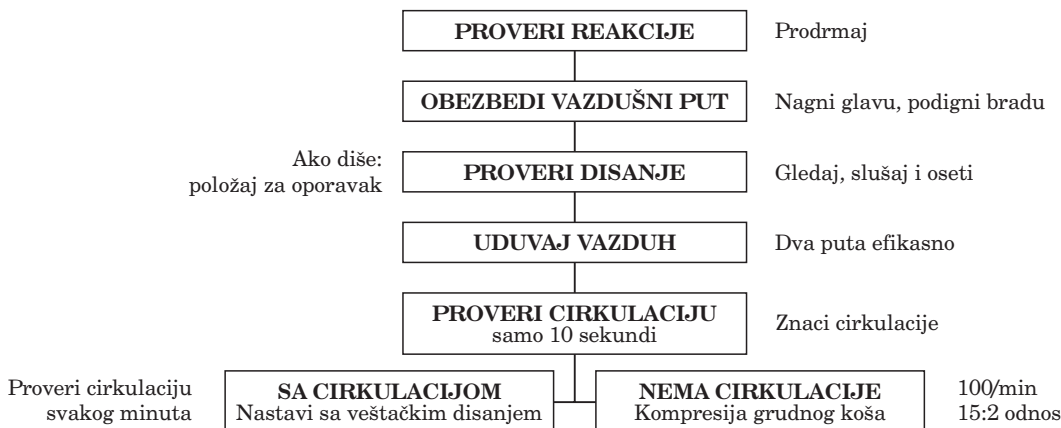
Pre uvođenja automatskih spoljašnjih defibrilatora, samo je 15% žrtava srčanog zastoja van bolnice uspevalo da spontano povрати cirkulaciju i stigne živo do bolnice. Od ovog broja, opet, samo je polovina izlazila živa iz bolnice (5% do 7%). Uzimajući u obzir samo pacijente koji su imali VF, preživljavanje i procenat otpusta iz bolnice je iznosio oko 15% do 20%. U oblastima gde je razvijena hitna ambulantna služba, više pacijenata se zatiče u VF kada je moguće intervenirati (kratko vreme stizanja i upotreba automatskog spoljašnjeg defibrilatora od strane ambulantskog osoblja), što je dovelo do višeg procenta preživljavanja (25%–28%)^[568,569].

Srčani zastoj se obično dešava kod kuće (oko 2/3), kod muškaraca preko 50 godina života (u 3/4 slučajeva), tokom dana (oko 3/4 između 8 i 18h). U 2/3 slučajeva srčanog zastoja koji nastaje zbog VF u vanbolničkim uslovima, prisutna je još neka osoba. Ove karakteristike tipičnog srčanog zastoja korisne su u identifikaciji najugroženije populacione grupe i osoba koje bi mogle da im pruže pomoć, tj. osoba bliskih muškarcima starijim od 50 godina, koje su kod kuće tokom dana (što bi bile domaćice, članovi porodice i rođaci kardiološkog bolesnika)^[14,570-573].

Preživljavanje srčanog zastoja u vanbolničkim uslovima: koncept „lanca preživljavanja”

Verovatnije je da će ljudi preživeti srčani zastoj u vanbolničkim uslovima ako služba hitne medicinske pomoći (SHMP) stigne brzo i ako se što je moguće pre započne kardiopulmonalna reanimacija, defibrilacija ili šira medicinska pomoć. Koncept „lanca preživljavanja”^[574] obuhvata mere kojima bi se obezbedilo preživljavanje. Koncept pokazuje i da nedostatak bilo koje karike u ovom lancu dovodi do loše hitne medicinske pomoći.

- Prva karika u „lancu preživljavanja” je što brže dovođenje treniranog osoblja sa odgovarajućom opremom, tj. defibrilatorom, do pacijenta. To podrazumeva prepoznavanje kolapsa i reagovanje na poziv, što se može poboljšati edukacijom javnosti i raspolaganjem odgovarajućim hitnim komunikacionim sistemom.
- Naredni važan korak jeste što ranije započinjanje KPR. Kardiopulmonalna reanimacija prisutne osobe



Grafikon 1 Algoritam za osnovnu reanimaciju

može da održava srce još nekih 10 do 12 minuta u VF, dok ne dođe opremljena i edukovana ekipa. Ovaj korak predstavlja most ka prvoj defibrilaciji.

- Najkritičnija karika je rana defibrilacija. U početku je vanbolnička defibrilacija izvođena samo od strane medicinskog i paramedicinskog osoblja, ali je nedavno uvođenje automatskog eksternog defibrilatora (AED) omogućilo da defibrilaciju može da obavi i ambulatno osoblje i laici. Primarni spasilački timovi, kao što su policija, obezbeđenje i vatrogasci, prisutni su na mestu događaja nekoliko važnih minuta pre dolaska hitne pomoći. U udaljenim mestima i posebnim uslovima, na primer, u avionu, vozu, brodu, prvu defibrilaciju treba da izvede samo osoblje. Da bi se skratilo vreme do prve defibrilacije, u lanac spasavanja treba uključiti osobe koje nisu medicinsko osoblje.
- Rana defibrilacija ima veliku vrednost ukoliko druge komponente „lanca preživljavanja” ne zakažu. Korist rane defibrilacije je značajno ograničena u sistemima gde je vreme stizanja pomoći dugo.
- Četvrta karika, „early advanced life support”, podrazumeva ranu intervenciju dobro obučenog i opremljenog tima, koji radi u specijalno opremljenim ambulanzama ili vozilima za brze intervencije. Ovi timovi se sastoje od paramedicinskog (SAD, Velika Britanija, skandinavske zemlje) i obučenog ambulatnog osoblja, lekara i/ili sestara (u većini evropskih zemalja).

Zajednički internacionalni vodič za reanimaciju

American Heart Association (AHA) je 1973. godine prvi put objavila „Standarde za kardiopulmonalnu reanimaciju i hitno kardiološko zbrinjavanje”. U to vreme je samo nekoliko predloženih mera bilo zasnovano na naučnim podacima, ali ih je medicinski svet prihvatio kao zlatni standard reanimacije. Od 1973. godine stvoreno je više nacionalnih i nadnacionalnih vodiča radi dopune AHA standarda. Svi novi vodiči su uključivali

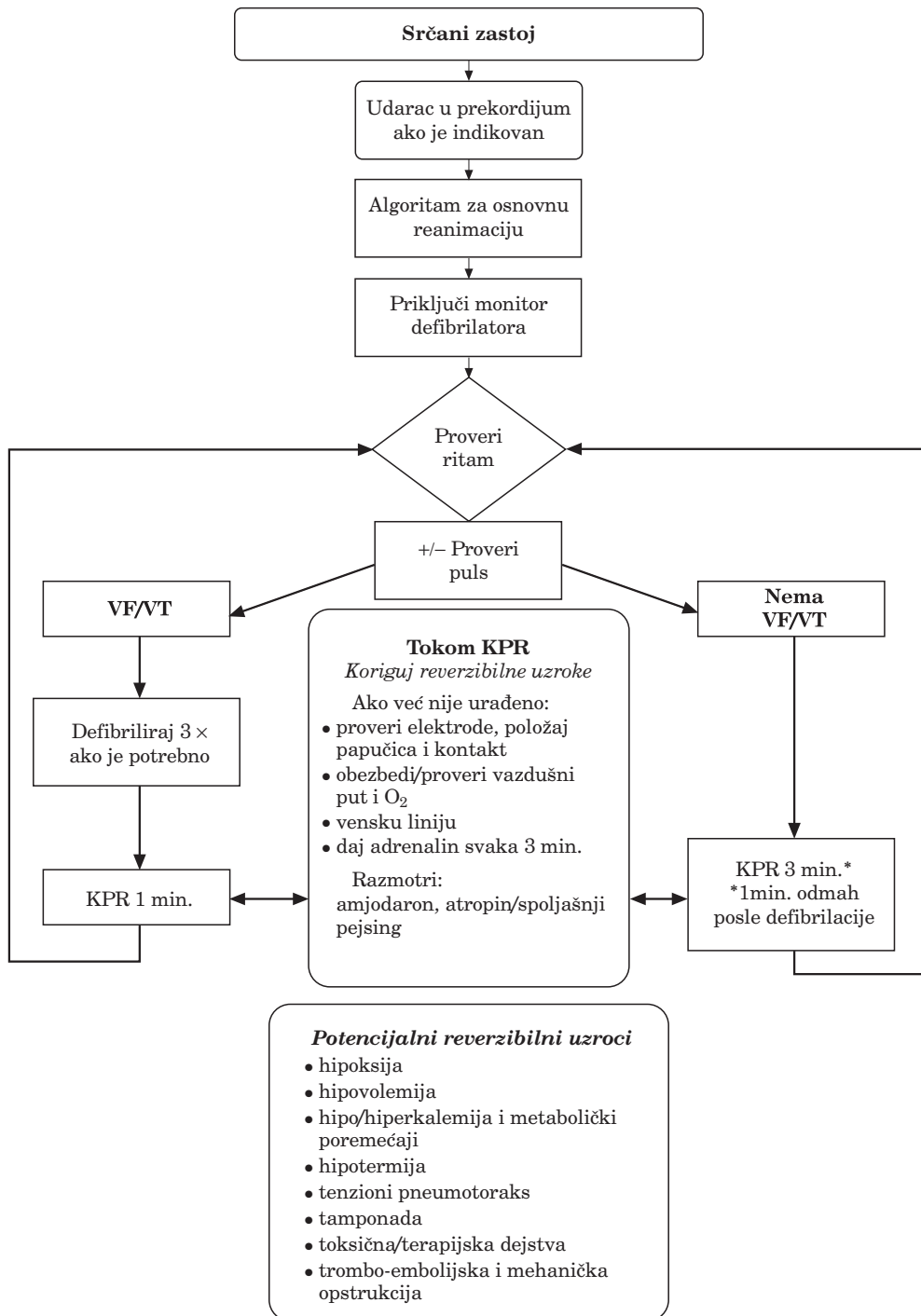
detaljne savete, od kojih većina nije bila naučno dokazana, nego se zasnivala na kliničkom iskustvu i tradiciji. Problemi su nastali pri pokušajima da se ovi standardi primene van SAD, zbog različitih medicinskih, pravno-medicinskih, etičkih i religijskih razloga^[575].

European Resuscitation Council (ERC), osnovan 1989. godine kao interdisciplinarni savet za urgentnu medicinu, u 1992. ‘94. ‘96. i ‘98. godini objavio je „Vodič za uspešnu osnovnu i pedijatrijsku reanimaciju”, koji je sadržao instrukcije za upotrebu eksternog automatskog defibrilatora, za tretman periarrestnih aritmija, za osnovno i stručno održavanje prohodnosti vazdušnog puta i ventilacije tokom reanimacije^[576].

The International Liaison Committee On Resuscitation (ILCOR), osnovan 1992. godine, čine predstavnici AHA, ERC, Australian Resuscitation Council, Canadian Heart and Stroke Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa i Resuscitation Council of Latin America. Misija ILCOR-a sastoji se u „obezbeđivanju usaglašenog mehanizma pomoću koga će biti identifikovana i preispitana međunarodna naučna znanja o hitnom kardiološkom zbrinjavanju”. Ovaj usaglašeni mehanizam služice kao internacionalni vodič za osnovnu reanimaciju, reanimaciju u pedijatriji i proširenu, stručnu reanimaciju. Vodič je usmeren na široku i jedinstvenu reanimaciju, a zasnovan je na naučnim saznanjima za sva tri vida reanimacije.

Organizacije, članice ILCOR-a, saglasile su se da se ovi podaci upotrebe tako da svi budući vodiči odražavaju postignute jedinstvene stavove.

Tokom 2000. godine sastavljen je Internacionalni vodič za hitnu kardiopulmonalnu reanimaciju (KPR) i hitno kardiološko zbrinjavanje (HKZ) kao rezultat saradnje između AHA i drugih članova ILCOR-a. Ovi međunarodni vodiči rezultat su jednog dobro standardizovanog procesa, koji se zasniva na dokazima. U njima su naučni dokazi koji stoje u osnovi raznih aspekata kardiopulmonalne reanimacije i hitnog kardiološkog zbrinjavanja, objavljeni i klasifikovani (klase I, IIa, IIb, III, neodređena) u skladu sa kvalitetom samih naučnih dokaza. Kao



Grafikon 2 Algoritam za proširenu reanimaciju

rezultat ovih napora, svi glavni saveti koji se bave pitanjima spasavanja života usvojili su ILCOR preporuke, tako da je u 2000. godini konačno postignuta internacionalna uniformnost^[578].

Ovaj dokument, koji služi kao naučni konsenzus, sadrži kompletne reference svih aspekata hitnog zbrinjavanja u slučaju naglog kardiorespiratornog kolapsa.

Neki ključni aspekti Internacionalnog vodiča 2000. za kardiopulmonalnu reanimaciju i hitno kardijalno zbrinjavanje posebno su prikazani (grafikoni 1. i 2).

Internacionalni vodič 2000. za osnovnu reanimaciju

Jednostavnost postupka

Ni posle 30 godina javne edukacije za kardiopulmonalnu reanimaciju, mnoge zajednice ne obučavaju dovoljno visok procenat stanovništva za obavljanje osnovne KPR. Od vitalnog značaja za svako društvo je da usmeri povećane napore ka podučavanju stanovništva za KPR.

Postoje mnoge prepreke u učenju. Uvežbanost za reanimaciju i psihomotorna veština potrebna za KPR vrlo su složene za laike, a osobe koje se redovno ne bave KPR teško pamte ovaj postupak.

U literaturi ne postoje usaglašeni naučni podaci o tome koliko KPR treba da bude „dobra” da bi spasla život. Ispravan je stav da je bilo kakva kompresija grudnog koša bolja nego da se KPR uopšte ne primeni. Prema tome, većinu osoba je moguće naučiti osnovnim postupcima, što će povećati broj onih koji su spremni da pruže osnovnu reanimaciju.

Najvažnije izmene u Internacionalnom vodiču 2000.

Provera i održavanje cirkulacije. Donedavno su svi reanimacioni protokoli zahtevali opipavanje karotidnog pulsa kao dijagnostički postupak koji treba da usmeri odluku o početku kompresije grudnog koša.

Novija istraživanja ukazuju da je za ovo potrebno mnogo više od 5 do 10 sekundi, koliko se uobičajno preporučuje i koliko vreme dozvoljava. Čak i ako se duže palpira, 45% karotidnih pulseva koji objektivno postoje neće biti opipano. Mnoge od ovih studija su izvršene kod normotenzivnih osoba, a to su situacije koje se umnogome razlikuju od kolabiranih, cijanotičnih žrtava nađenih na ulici, koje su najverovatnije u hipotenziji i sa izraženom vazokonstrikcijom.

Na osnovu rezultata ovih studija, Internacionalni naučni komitet savetuje da se ne obraća prevelika pažnja na karotidni puls u okviru edukativnih programa za laike i da to treba da bude briga profesionalaca. Prema tome, laici treba da obraćaju pažnju na druge kriterijume koji će usmeriti odluku za kompresiju grudnog koša kod odrasle osobe koja ne diše i ne reaguje na draži. Odlučeno je da se koristi izraz „Traži znake cirkulacije”, koji označava pokretanje, kašljanje, disanje. Spasilac treba da utvrdi te kriterijume unutar 10 sekundi.

Kompresija grudnog koša treba da se vrši frekvencijom od 100 u minutu, i kod dece i kod odraslih, rukama smeštenim u donjoj polovini grudne kosti.

Kada se kombinuje sa disanjem usta na usta, odnos kompresija i respiracija treba da bude 15:2. Rezultati istraživanja na životinjama i ljudima ukazuju da se ritmom 5:1, kada reanimaciju rade 2 spasioca, ne postiže dovoljna koronarna perfuzija, tako da se ovaj ritam više ne koristi u okviru osnovne reanimacije odraslih osoba^[579].

Volumen i frekvencija ventilacije. Veštačko disanje je prihvaćena tehnika za održavanje ventilacije tokom osnovne reanimacije poslednjih 40 godina. Preporučuje se da se tokom svake insuflacije da 800 do 1200 ml vazduha, pri čemu svako uduvanje treba da traje 1–1,5 sekundu.

Veštačko disanje bez zaštite vazdušnog puta (kao što je endotrahealni tubus) nosi visok rizik od inflacije želuca, regurgitacije i plućne aspiracije. Nedavno je pokazano da je i manji disajni volumen (tidal volume) dovoljan da se ostvari adekvatna ventilacija tokom osnovne reanimacije, s obzirom na to da je proizvodnja ugljen-diok-

sida tokom srčanog zastoja izrazito smanjena. Prema aktuelnim preporukama, dovoljan volumen iznosi oko 10 ml/kg telesne težine (700–1000ml); ali može da bude i manji, tj. 7 ml/kg, ako se primenjuje i dodatni kiseonik (400 do 600ml). Ovo je u skladu sa ranijim preporukama da je dovoljan disajni volumen onaj koji omogućuje pokretanje grudnog koša.

Prvo pozovi – brzo pozovi. Optimalno vreme u toku KPR u kojem je žrtvu nepohodno ostaviti i potražiti pomoć zavisi od više faktora: da li je spasilac sam, da li žrtva ima primarno respiratorni ili srčani zastoj, kolika je udaljenost najbliže pomoći, kakva je raspoloživost hitne medicinske službe.

Važnost rane defibrilacije u iznenadnoj srčanoj smrti. Internacionalni vodič 2000. savetuje da spasilac, čim ugleda žrtvu bez svesti, sam treba da zove pomoć i da, iako je jedini, spasilac treba da ostavi žrtvu i potraži pomoć čim ustanovi respiratorni zastoj.

Kod dece je respiratorni zastoj mnogo češći nego srčani, pa u slučaju traumatskog aresta (uključujući i davljenje) preživljavanje zavisi od trenutnog pružanja prve pomoći u vidu veštačkog disanja. Preporučuje se 1 minut veštačkog disanja pre no što se potraži pomoć.

Sanacioni položaj. Opstrukcija vazdušnog puta osobe bez svesti je vrlo česta zbog zapadanja jezika ili aspiracija povraćanog sadržaja ili sluzi. Žrtve bez svesti treba postaviti na bok, što prevenira ove probleme i omogućava spontanu drenažu tečnosti.

Principi postavljanja osobe u sanacioni položaj:

1. Položaj bi trebalo da bude pravi lateralni, sa glavom takođe okrenutom na stranu.
2. Položaj treba da bude stabilan.
3. Treba izbeći svaki pritisak na grudni koš koji kompromituje disanje.
4. Omogućiti lako okretanje žrtve na stranu i vraćanje na leđa.
5. Obezbediti dobro praćenje prohodnosti vazdušnog puta
6. Položaj ne bi trebalo da izazove povredu žrtve.

Vodič za stručnu (proširenu) reanimaciju Evropskog saveta za reanimaciju (European Resuscitation Council) 1998.

Defibrilacija

Kod odraslih osoba, VF ili VT bez pulsa su najčešće aritmije koje vode u srčani zastoj. Najveći broj osoba koje će potencijalno preživeti dolazi iz ove grupe. Jedine intervencije za koje je nedvosmisleno da dovode do dugoročnog produženja života su osnovne mere reanimacije i defibrilacija. Ventrikularna fibrilacija je poremećaj ritma koji je moguće lečiti, mada kako vreme odmiče izgledi za uspešnu defibrilaciju postepeno opadaju. Amplituda i izgled talasa kod VF vremenom se smanjuju, što je posledica pražnjenja visokoenergetskih rezervi fosfata u miokardu. Stepenn smanjenja delom

zavisi i od obezbeđivanja i adekvatnosti osnovnih mera reanimacije. Prioritet je skratiti vreme odlaganja od momenta nastupanja srčanog zastoja do defibrilacije.

Danas se obično koriste transtorakalni defibrilatori sa sinusoidnim talasima. Novija tehnologija obezbeđuje bifazne talase, koji smanjuju energiju potrebnu za uspešnu defibrilaciju. Na raspolaganju su i automatski defibrilatori sa bifaznim talasima i njihova vrednost se ispituje. Smatra se da je upotrebom ovih defibrilatora povećana efikasnost pojedinačnog električnog šoka^[580].

Kod konvencionalnih defibrilatora, elektro-šokovi se daju u serijama od po tri, pri čemu inicijalna sekvenca treba da ima energiju od 200J, 200J i 360J.

Alternativni drugi oblici talasa i nivoa energija prihvatljivi su ukoliko se njima postigne jednaka ili veća klinička korist u smislu sigurnosti i efikasnosti.

Provera pulsa posle elektrošoka nepohodna je samo ako se postigne promena talasa koja ukazuje da srce izbacuje krv.

Moderni defibrilatori imaju kratko vreme punjenja tako da dozvoljavaju 3 defibrilacije u rasponu od jednog minuta.

Održavanje prohodnosti vazdušnog puta i ventilacija
Primarna uloga ventilacije je oksigenacija, tako da je cilj da udahnuta koncentracija kiseonika (FiO₂) bude 1,0.

Trahealna intubacija ostaje optimalna procedura. Laringealna maska, faringo-trahealni lumen i Combitube su opcije koje zahtevaju bolju uvežbanost i čija primena podrazumeva određene probleme. Potvrda korektnog postavljanja tubusa vrši se na osnovu merenja end-ekspiratornog CO₂.

Ako se koristi kesa/zalistas/maska disajni volumen treba da iznosi 10 ml/kg (700–1.000ml) tokom 2 sekunde (što je dovoljno da se obezbedi vidljivo pomeranje grudnog koša). Ako se primenjuje i dodatni kiseonik, ovaj volumen može da iznosi i 7 ml/kg tj. oko 400 do 600 ml.

Kada se disajni put jednom zbrine (plasiranjem tubusa), nije potrebno da ventilacija bude sinhrona sa kompresijama grudnog koša, s obzirom na to da neprekidna kompresija obezbeđuje bolju koronarnu perfuziju.

Tehnike i dodaci KPR. Nove tehnike, kao što su KPR aktivnom kompresijom-dekompresijom (AKD), „Vest KPR”, umetnuta abdominalna kompresija (UAK) i ventil sa pragovnom impedancijom (VPI), ispitivane su ranije, a i sada su u toku istraživanja na ovom polju. Za sada nema kliničkih podataka koji bi ukazali na nedvosmisleno bolje rezultate^[578,580].

Prekordijalni udarac: Jedan prekordijalni udarac može da da stručno lice u slučaju zastoja, u prisustvu druge osobe ili tokom monitoringa pre nego što se prikači defibrilator. Malo je verovatno da će ovaj postupak biti uspešan ako je prošlo više od 30 sekundi od zastoja.

Vaskularni pristup: Centralne vene su optimalan put za brzo davanje lekova u centralnu cirkulaciju. Kanulacija periferne vene je često brža, lakša i sigurnija. Ako

se lekovi daju ovim putem, potrebno je naknadno dati i 10 do 20ml 0,9% NaCl. Kada venski put nije pristupačan, adrenalin, lidokain i atropin se mogu dati putem trahealnog tubusa. U ovim slučajevima koriste se veće doze (2 do 3 puta), a lek se rastvara u oko 10 ml sterilne vode.

Specifična farmakološka terapija

Vazopresori. Adrenalin poboljšava protok krvi kroz srce i mozak i popravlja procenat spasavanja u eksperimentalnim uslovima kod životinja, pri čemu su veće doze efikasnije nego standardna doza od 1mg. Ne postoje usaglašeni podaci da li adrenalin popravlja procenat preživljavanja i neurološki oporavak kod ljudi nezavisno od toga da li se koriste standardne ili veće doze. Neke kliničke studije su pokazale da je stopa uspostavljanja spontane cirkulacije viša ukoliko se primeni velika doza adrenalina, mada nije zabeleženo povećanje ukupne stope preživljavanja. Prema tome, indikacije, doza i vremenski razmak između dve primene adrenalina nisu promenjeni i iznose 1 mg adrenalina na svakih 3 minuta.

Treba biti oprezan u rutinskoj primeni adrenalina kod pacijenata kod kojih je arrest izazvan prekomernom dozom alkohola, kokainom ili drugim simpatikomimetici-

ma. Vazopresin u dozi od 40U izaziva znatno veću koronarnu perfuziju u eksperimentalnim uslovima. Zbog toga je vazopresin sada prihvaćen kao alternativa adrenalinu^[578].

Antiaritmici. Nema dokaza da prehospitalna primena antiaritmika u slučaju VF ili VT bez pulsa ima efekta. Nije nađeno da bilo koji od ovih lekova popravja stopu preživljavanja.

Kada se razmatra upotreba antiaritmika, treba primeniti neke osnovne principe:

1. Trenutan tretman zavisi od činjenice da li je pacijent stabilan ili ne.
2. Kardioverzija je bolja opcija kada pacijent nije stabilan.
3. Svi antiaritmijski lekovi imaju proaritmijske osobine.
4. Ne preporučuje se primena više od jednog antiaritmijeskiog leka.
5. Ako lek nema efekta, razmotriti primenu defibrilacije/kardioverzije.
6. Ako pacijent ima oštećenu funkciju srčanog mišića, najveći broj antiaritmijeskih lekova će izazvati dodatno oštećenje

Amiodaron je lek prvog izbora kod pacijenata sa VF/VT refrakternom na prva tri šoka. Daje se 300 mg rastvoreno u 20 ml 5% dekstroze u intravenskom bolusu kao početna doza. Dodatnih 150 mg se daje intravenski (takođe rastvoreno) ukoliko se VF/VT ponavlja, a nastavlja se sa infuzijom od 1mg/min. tokom 6h, a zatim 0,5 mg/min do maksimalne doze od 2g.

Magnezijum (8 mmol) se preporučuje kod refraktorne VF ako postoji sumnja na hipomagneziju, tj. kod

pacijentata koji su primali diuretike koji ne štede kalijum.

Lidokain i *prokainamid* su alternative amjodaronu (kad ovog nema na raspolaganju), ali ih ne treba davati pored amjodarona. Prokainamid se daje u dozi od 30mg/min. do ukupne doze od 17 mg/kg. Nepohodnost ovako spore infuzije čini ovaj lek neomiljenom opcijom.

Bretilijum se više ne preporučuje.

Atropin ima potvrđenu ulogu u terapiji bradiaritmija koje izazivaju hemodinamske poremećaje. S obzirom na to da je malo verovatno bilo koji neželjeni efekat, primenjuje se u pojedinačnoj dozi od 3mg i.v. Poznato je da je ova doza dovoljna da blokira vagusnu aktivnosu kod odrasle osobe sa očuvanim minutnim volumenom.

Razmatrati i lečiti reverzibilne uzroke

Kod svakog pacijenta koji ima srčani zastoj, treba misliti na potencijalne razloge i faktore koji mogu da otežaju stanje, a koje je terapijski moguće rešiti (4H i 4T):

- hipoksija
- hipovolemija
- hiper/hipokalemija, hipokalcemija i drugi metabolički poremećaji
- hipotermija
- tenzioni pneumotoraks
- tamponada srca
- tromboembolijska ili mehanička opstrukcija (tj. embolija pluća)
- toksične ili terapijske supstance – prekomerna doza

Periarestne aritmije

Posebna pažnja posvećuje se hitnom zbrinjavanju aritmija koje se javljaju neposredno pre ili posle srčanog zastoja.

Bradikardije. Transvenski ili transtorakalno plasirani pejsmejker ima važnu ulogu kod pacijenata sa veoma izraženim bradiaritmijama, mada njegova vrednost u asistoliji nije dokazana, osim u slučajevima trifascikularnog bloka gde postoje P-talasi. Ako nije moguće plasirati spoljni vodič ritma, treba primeniti niskodoznu infuziju adrenalina umesto izoprenalina.

Atrijalni flater i fibrilacija. Pacijent se svrstava u jednu od tri rizične grupe na osnovu srčane frekvencije i dodatnih znakova i simptoma: <100/min., 100–150/min., >150/min.; bol u grudima; osećaj nedostatka vazduha; loša perfuzija.

Kod visokorizičnih pacijenata savetuje se kardioverzija posle adekvatne heparinizacije.

Kod pacijenata sa srednjim rizikom, terapijska odluka zavisi od postojanja/nepostojanja hemodinamskih poremećaja ili strukturnog srčanog oboljenja i od podatka da li je atrijalna fibrilacija počela u toku poslednja 24h.

Kod pacijenata sa niskim rizikom, kardioverziju treba preduzeti kada je fibrilacija počela pre manje od 24h. Ako fibrilacija traje duže, kardioverziju ne treba primeniti dok se ne navrše 3 do 4 nedelje adekvatne antikoagulacije.

Supraventrikularna tahikardija sa uskim kompleksima. U slučaju nepalpabilnog pulsa i tahikardije sa uskim kompleksima, kao i frekvencije veće od 250 u minutu, treba primeniti kardioverziju. U protivnom, prvo se pokušava Valsalvin manevar ili masaža karotida radi stimulacije vagusa.

Adenozin je lek prvog izbora.

Ako pacijent ima loše prognostičke znake, primeniti elektrokonverziju uz amjodaron, ako je potrebno.

Ako nema loših prognostičkih znakova, primeniti lekove kao što su esmolol, verapamil, amjodaron ili digoksin.

Tahikardija sa širokim kompleksima. Ako nema pulsa, pratiti algoritam za VF.

Ako pacijent ima loše prognostičke znake ili ako aritmija ne odgovara na primenu lekova (amjodaron ili lidokain), primeniti elektrokonverziju.

Internacionalni vodič 2000. za upotrebu automatskog eksternog defibrilatora (AED) namenjenog hitnoj medicinskoj pomoći

Defibrilacija srca je jedini efikasan tretman VF ili VT bez pulsa. Vreme koje protekne od početka VF do prve defibrilacije određuje efikasnost ovog tretmana. Cilj vanbolničkog tretmana srčanog zastoja jeste da se što ranije moguće posle kolapsa primeni električna defibrilacija.

Uvođenje AED u praksu omogućilo je manje obučenom medicinskom osoblju hitne pomoći da uradi elektrošokove u slučajevima VT/VF u vanbolničkim uslovima, obično više minuta pre dolaska stručnog medicinskog tima. Ova strategija se još naziva i „defibrilacija prve linije”.

Osobe koje pružaju pomoć u prvoj liniji mogu biti definisane kao obučeni pojedinci koji rade u sistemu koji je pod medicinskim nadzorom. Takvo osoblje može biti podeljeno na:

- tradicionalno: ambulantno osoblje koje prvo reaguje
- netradicionalno: vatrogasci, policija, obezbeđenje, avionska posada, prva pomoć - koji prvi reaguju
- obučene građane (planirane) na radnim i javnim mestima, kao i na porodice visokorizičnih pacijenata - koji prvi reaguju

Automatski eksterni defibrilator uključuje i sistem za automatsku analizu ritma. AED se postavlja na pacijenta preko dve adhezivne papučiće radi analize ritma i davanja šoka. Informacija se dostavlja zvučno i/ili na video displeju, tako da se finalno davanje elektrošoka obavlja manuelno. Specifičnost dijagnostičkog algoritma za VF je oko 100%; senzitivnost u slučaju grube VF je oko 90% do 92%, ali je niža kod fine VF. Objavljeni su slučajevi grešaka dijagnostičkog algoritma kod pacijenata koji imaju pejsmejker.

Rezultati programa sa automatskim eksternim defibrilatorom

Kada automatski eksterni defibrilator primenjuje nemedicinsko osoblje, stopa preživljavanja posle VF varira od 0% do 54%^[568,573]. Ove razlike su možda posledica razlika u karakteristikama populacije, razlika u metodologiji i kvalitetu registracije slučajeva ili razlika u primeni programa.

Da bismo bili u stanju da uporedimo izveštaje o efikasnosti AED programa, podaci o ishodima srčanog zastoja treba što pre da budu ujednačeni^[573,581] i treba da uključuje podatke o svim karikama u „lancu preživljavanja”.

Rezultati AED programa primenjenog od strane netradicionalnih spasilaca

Nedavno objavljen pregled podataka o preživljavanju iz 22 evropske službe hitne medicinske pomoći pokazao je da stopa preživljavanja srčanog zastoja bilo kojeg uzroka varira od 6% do 23%. Stopa preživljavanja srčanog zastoja koji je nastao u prisustvu druge osobe kreće se od 13% do 55% (7 zemalja je prijavilo stopu veću od 30%). Ove impresivne razlike mogu se objasniti pristrasnošću izbora ili neujednačenošću definicija. Ali čak i kada se ovo uzme u obzir, visoke stope preživljavanja su zabeležene u sredinama gde su KPR vršile prisutne osobe, gde je vreme do primene defibrilacije bilo kratko i gde su nivo obučeniosti i iskustvo spasilaca prve i druge linije bili visoki^[568].

Ova zapažanja pokazuju da automatski eksterni defibrilator ne treba uključivati u sisteme hitne medicinske pomoći kao izolovanu meru, nego kao meru koja je u sprezi sa drugim komponentama „lanca preživljavanja” (brz dolazak hitne pomoći, rana osnovna reanimacija i rana stručna pomoć).

AED od strane policije

U mnogim oblastima Amerike i Evrope policija stiže na mesto događaja nekoliko minuta pre hitne pomoći. Ohrabrujući rezultati se postižu kada su policijska kola opremljena AED-om. Nekoliko autora je potvrdilo da su policajci upravo spasioci prve linije i da defibrilacija koju vrše policajci znatno skraćuje vreme i povećava stopu preživljavanja^[582,583].

AED u putničkom avionu

Godišnje se izgubi oko 1.000 života zbog srčanog zastoja u putničkim avionima. Nekoliko aviokompanija je uključilo AED program u komercijalne letove. Nedavno su obavljene studije koje su procenile efikasnost ovog programa. U izveštaju kompanije Qantas, koji je obuhvatio period praćenja od 64 meseca, stoji da je AED korišćen 63 puta radi monitoringa akutnog stanja pacijenta i 46 puta zbog srčanog zastoja. U 26% slučajeva ostvareno je dugoročno preživljavanje posle VF. Zaključeno je da je primena AED u avionima i avio-ter-

minalima, sa posadom koja je odgovarajuće pripremljena, korisna u zbrinjavanju hitnih kardioloških slučajeva^[584,585].

AED od strane laika

Sledeći logičan korak predstavljalo bi uključivanje AED programa u zajednicu, tako što bi ga primenjivali minimalno obučeni laici. Iako je ovaj pristup ekonomski atraktivan i zahvaljujući sadašnjoj tehnologiji moguć, kontrolisanim studijama bi trebalo dobro proceniti njegovu efikasnost i isplativost^[586].

Vodič za upotrebu automatskog eksternog defibrilatora

Rana defibrilacija profesionalnog spasioca prve linije je opšteprihvaćeni standard u slučaju iznenadnog srčanog zastoja.

U Internacionalnom vodiču 2000, za primenu AED od hitne medicinske pomoći i spasilaca prve linije (onih koji prvi reaguju) preporučeno je sledeće:

- svaka ambulanta koja ima šansu da interveniše u slučaju srčanog zastoja treba da ima defibrilator i obučenu osobu sa dozvolom da ga koristi;
- primena defibrilacije treba da bude jedna od ključnih veština doktora, sestara i drugog medicinskog osoblja;
- defibrilatori treba da budu lako pristupačni u svim bolnicama;
- treba omogućiti obuku svih osoba uključenih u tretman srčanog zastoja. Obnavljanje veština treba vršiti svakih 6 meseci. Obuku treba da vodi obučena osoba, koja radi pod okriljem medicinski kontrolisanog sistema.

Sporo uvođenje automatskog eksternog defibrilatora u Evropi

U Evropi je strategija rane defibrilacije putem AED programa široko rasprostranjena u Engleskoj, Holandiji i Skandinaviji, kao i u delovima Nemačke i Belgije. U ostalim delovima Evrope postoje samo probna iskustva. U nekim evropskim zemljama sva ambulanta kola imaju lekara i/ili iskusnu medicinsku sestru i opremljena su manuelnim defibrilatorima.

Na osnovu ovih iskustava, smatra se da program rane defibrilacije može da bude uspešan ako:

- se vrši pod medicinskom kontrolom,
- vremenski interval od srčanog zastoja do započinjanja KPR iznosi obično manje od 4 minuta,
- vremenski interval od srčanog zastoja do prve defibrilacije iznosi manje od 9 minuta,
- postoji kritičan broj intervencija,
- postoji program obuke i ponovljene obuke,
- postoji program za nadgledanje njegovog ostvarenja.

U Evropi se AED programi danas primenjuju samo delimično, a u Americi je manje od 50% ambulantan kola

opremljeno AED-om. Glavni razlozi za sporo uvođenje su nivo svesti, organizacija i zakonodavstvo.

Električna defibrilacija je najvažnija pojedinačna terapija u tretmanu VF. Vremenski interval od početka VF do prvog defibrilacionog šoka je glavni faktor koji određuje dužinu preživljavanja. Da bi se postigao ovaj cilj rane defibrilacije, potrebno je dozvoliti i osobama koje nisu lekari da vrše defibrilaciju. Razvoj automatskog spoljnog defibrilatora je vrlo važan korak napred u terapijskim mogućnostima i ovaj uređaj je u širokoj primeni. Sadašnji AED-i su jednostavni i pouzdani, te omogućavaju kratkoročnu obuku i nemedicinskom osoblju.

Nagomilani naučni i klinički podaci nameću ranu defibrilaciju kao standard medicinske prakse. Internacionalna naučna javnost je izdala vodič za upotrebu AED-a od strane spasilaca prve linije. Međutim, u mnogim zemljama upotreba defibrilatora od strane osoba koji nisu lekari ne sprovodi se na nacionalnom nivou, i to zbog „stvarnih” i „prividnih” prepreka, kao što su: zakoni, strukture, prioriteti, ekonomija, tradicija i inercija.

- Apeluje se na medicinsku profesiju da podigne nivo svesti javnosti, struktura koje su odgovorne za hitne medicinske službe i onih koji imaju upravljačke moći, radi prihvatanja promena u praksi i zakonodavstvu gde god je to neophodno.

- Od esencijalnog je značaja da se program rane defibrilacije uključi u sistem efikasnog hitnog kardiološkog zbrinjavanja, što podrazumeva brz pristup hitnoj medicinskoj pomoći, ranu KPR od strane prvog očevidca, ranu defibrilaciju ako je indikovana i ranu stručnu pomoć.

- Svo osoblje hitnih službi treba da bude obučeno za korišćenje defibrilatora, ako njihove profesionalne aktivnosti podrazumevaju intervenciju u slučaju srčanog zastoja. To uključuje sve osoblje koje ulazi u prvu liniju hitnosti, a koje radi pri službama hitne medicinske pomoći, kako u bolnici tako i u vanbolničkim uslovima.

- Sva ambulantna kola koja su uključena u tretman ili transport kardioloških pacijenata treba da budu opremljena defibrilatorom.

- Primena defibrilacije treba da bude jedna od ključnih veština doktora, sestara i drugog medicinskog osoblja, a defibrilatori treba da budu široko pristupačni u svim bolnicama.

- Svi programi koji uključuju defibrilaciju mora da se vrše pod medicinskom kontrolom od strane kvalifikovanih i iskusnih lekara. Oni treba da se uvere da svaka karika u lancu funkcioniše i treba da imaju pristup svim informacijama neophodnim za funkcionisanje sistema.

- Radi nadgledanja programa, treba da postoji adekvatna registracija intervencija u skladu sa Utstein stilom.

Preporuke za upotrebu AED u prevenciji ISS

	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Hitna medicinska pomoć	Klasa I	B	[568]
Policija	Klasa I	C	[582,583]
Posada aviona	Klasa I	B	[584]
Članovi porodice visokorizičnih pacijenata	Klasa IIb	C	[376,585]

Zaključci

Iako iznenadna srčana smrt ostaje ozbiljan rizik u opštem zdravlju stanovništva, napredak u stratifikaciji rizika i terapiji omogućio je identifikovanje mnogih osoba koje su pod rizikom i kod kojih je moguće primeniti adekvatan profilaktički tretman. Međutim, proces uvođenja moderne i efikasne stratifikacije rizika i terapijskih postupaka za koje se zna da smanjuju rizik od ISS spor je i neujednačen. U preporukama o ISS pokušano je da se u jednom dokumentu sažme baza dokaza o stratifikaciji rizika i profilaktičkom tretmanu za ISS. Očekuje se da široko uvođenje ovih preporuka u kliničku praksu smanji, ali ne i da eliminiše ISS.

Najviše uspeha postignuto je u definisanju rizika i poboljšanju terapije među pacijentima koji već imaju neko značajno kardiološko oboljenje. Mnogo više rada potrebno je da bi se to postiglo u velikoj populaciji onih koji imaju slabo izraženo, ili uopšte nemaju vidljivo srčano oboljenje. Efikasna identifikacija i tretman ovih pacijenata dovešće do znatnog smanjenja stope ISS u opštoj populaciji. Već su u toku epidemiološka i kli-

nička istraživanja na ovom polju. Očekuje se da će ona dati mnogo više informacija na kojima će moći da se zasnuju strategije za eliminisanje ISS.

Za sada najefikasnija terapija za ISS je implantabilni kardioverter defibrilator. Ova terapija je uopšteno mnogo efikasnija od tretmana baziranih na lekovima, ali nije podjednako prihvaćena, verovatno zbog razlika u prioritetima u manje bogatim društvima. Ovaj dokumenat naglašava značaj IKD terapije i pruža informacije koje govore u prilog ovom postupku. Jasno je, međutim, da IKD terapija nije uvek bolja od svih alternativnih. Potrebno je učiniti razuman izbor u danim okolnostima.

Stručnjaci Radne grupe za preporuke očekuju da će dalji razvoj ići u pravcu razvoja preventivnih mera i hitnih tretmana u slučaju ISS. Poboljšanje koje uključuje AED, IKD i bolje antiaritmike dovešće do još efikasnijeg tretmana osoba koje su pod rizikom od ISS. U tom smislu će se uskoro nametnuti potreba da se preporuke za lečenje osavremene na osnovu podataka koji će biti prikupljeni i proučeni tokom narednih godina.

Preporuke za upotrebu IKD, amjodarona i beta blokatora u prevenciji ISS

U ovom poglavlju prikazan je opšti pregled preporuka za upotrebu implantabilnog kardioverter defibrilatora, amjo-

darona i beta-blokatora u prevenciji ISS. To je sažetak čitavog dokumenta i preporuka danih na kraju svakog poglavlja. Termini „primarna” i „sekundarna” prevencija su usklađeni sa njihovim značenjem u ostatku dokumenta i odnose se na pacijente sa/bez anamneze o dugotrajnoj ventrikularnoj aritmiji/ventrikularnoj fibrilaciji.

Implantabilni kardioverter defibrilator

Bolest	Uslovi	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Posle IM	Spasavanje posle VT/VF, spontana neprekidna hemodinamski nestabilna VT	Klasa I	A	[240,242]
Posle IM	Primarna prevencija - EF<40%, kratkotrajna VT, neprekidna VA putem PES	Klasa I	B	[89,231]
BS	Sekundarna prevencija	Klasa I	B	[375,376]
BS	Simptomatska za sinkopu/VT	Klasa I	B	[375,376]
HKM	Sekundarna prevencija	Klasa I	B	[285,287]
SPQT	Sekundarna prevencija – IKD + beta-blokatori	Klasa I	C	[353,358]
AS	Sekundarna prevencija	Klasa I	C	[397]
PMV	Sekundarna prevencija	Klasa I	Mišljenje TFG	
KDK	Sekundarna prevencija	Klasa I	Mišljenje TFG	[331]
DKM	Sekundarna prevencija	Klasa I	Mišljenje TFG	
KPVT	Sekundarna prevencija (+ beta-blokatori)	Klasa I	Mišljenje TFG	
HKM	Primarna prevencija	Klasa IIa	B	[285,287]
DKM	Primarna prevencija	Klasa IIa	B	[241,352]
AKDK	Primarna prevencija – ventrikularna tahikardija	Klasa IIa	C	[331,532]
SPQT	Primarna prevencija – simptomatska ponavljana pod beta-blokatorima	Klasa IIa	C	[353,365]
BS	Asimptomatska sa izazvanom VF/VT	Klasa IIb	C	[375,376]
Posle IM	Spontana, neprekidna, dobro tolerisana, monomorfna VT	Klasa IIb	C	[249]
KPVT	Primarna prevencija (+beta-blokatori)	Klasa IIb	Mišljenje TFG	
Posle IM	Primarna prevencija – EF<36%, kasni potencijali, indikacija za CABG	Klasa III	B	[232]
KDK	Primarna prevencija –asimptomatska	Klasa III	C	[331,532]
BS	Asimptomatska sa neizazvanom VT/VF	Klasa III	C	[375,376]

TFG – Task Force Grupa

AS – aortna stenoza

IM – infarkt miokarda

BS – Brugada sindrom

HKM – hipertrofična kardiomiopatija

SPQT – sindrom produženog QT

PMV – prolaps mitralne valvule

KDK – kardiomiopatija desne komore

DKM – dilatativna kardiomiopatija

AKDK – aritmogena kardiomiopatija desne komore

KPVT – kateholaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija

Beta-blokatori

Bolest	Uslovi	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Posle IM	Primarna prevencija – u prisustvu srčane insuficijencije	Klasa I	A	[184,193,74,186, 197,199,202,203]
Posle IM	Primarna prevencija – tokom i posle IM	Klasa I	A	[74,186,193,199, 202,203]
DKM		Klasa I	B	[186]
SPQT	Primarna prevencija – simptomatska	Klasa I	B	[353,358]
SPQT	Sekundarna prevencija – beta-blokatori + IKD	Klasa I	C	[353,358]
Posle IM	Spasavanje posle VF/VT, spontana neprekidna VT*	Klasa IIa	C	[242]
SPQT	Primarna prevencija – asimptomatska	Klasa IIa	C	[358]
MM		Klasa IIa	C	[435]
KPVT	Primarna prevencija	Klasa IIa	C	[380]
KPVT	Sekundarna prevencija (razmotriti i IKD)	Klasa IIa	C	[380]
KDK	Primarna prevencija	Klasa IIb	C	[319]
HKM	Primarna prevencija	Klasa III	C	[253,256,257,259]

*kao alternativa implantabilnom defibrilatoru kada uređaj nije implantiran

MM – miokardni mostovi

IM – infarkt miokarda

HKM – hipertrofična kardiomiopatija

SPQT – sindrom produženog QT

KDK – kardiomiopatija desne komore

DKM – dilatativna kardiomiopatija

KPVT – kateholaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija

Anjodaron

Bolest	Uslovi	Preporuke	Nivo dokaza	Reference
Posle IM	Primarna prevencija	Klasa IIa	A*	[187,207–212]
Posle IM	Spasavanje posle VT/VF, spontana VT	Klasa IIa	C**	[239–242]
AS		Klasa IIa	Mišljenje TFG	
HKM		Klasa IIb	B	[294,213,293]
DKM		Klasa IIb	B	[212,241]
KDK	Primarna prevencija	Klasa IIb	Mišljenje TFG	
WPW		Klasa IIb	Mišljenje TFG	

*Sniženje ISS, umeren uticaj na ukupan mortalitet

**kao alternativa IKD kada uređaj nije implantiran

AS – aortna stenozna

TFG – Task Force grupa

Dodatak 1*Spisak kliničkih kardiovaskularnih studija navednih u tekstu*

- 4S** Scandinavian Simvastatin Survival Study
- AFCAPS** Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study
- AIMS** APSAC Intervention Mortality Study
- AIRE** Acute Infarction Ramipril Efficacy
- ASPECT** Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) research group
- ASSET** Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis
- ATLAS** Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival
- ATRAMI** Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction
- AVID** Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator
- BASIS** Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival
- BBPP** Beta Blocker Pooling Project
- BEST** Beta-blocker Evaluation of Survival Trial
- CABG** Patch Coronary Artery By Pass Graft Patch Trial
- CAMIAT** Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial
- CAPRICORN** CARvedilol Post infaRct survIval Control in left ventRicular dysfuNction
- CARDIA** Coronary Artery Risk Development In (Young) Adults
- CARE** Cholesterol and Recurrent Events
- CASCADE** Cardiac Arrest in Seattle: Conventional vs Amiodarone Drug Evaluation
- CASH** Cardiac Arrest Study Hamburg
- CAST** Cardiac Arrhythmia Suppression Trial
- CHF-STAT** Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy
- CIBIS** Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study
- CIDS** Canadian Implantable Defibrillator Study
- CONSENSUS** COoperative New Scandinavian ENalapril SURvival Study
- DAVIT** DANish Verapamil Infarction Trial
- DIAMOND-HF** Danish Investigators of Arrhythmia and MOrtality oN Dofetilide — during Heart Failure
- DIAMOND-MI** Danish Investigators of Arrhythmia and MOrtality oN Dofetilide — after Myocardial Infarction
- DIG** Digitalis Investigation Group study
- DINAMIT** Defibrillator IN Acute Myocardial Infarction Trial
- EPIC** Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications study group
- EPISTENT** Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for STENting
- EMIAAT** European Myocardial Infarction Amiodarone Trial
- EPAMSA** Argentine Pilot Study of Sudden Death and Amiodarone
- ESVEM** The Electrophysiologic Study Vs Electrocardiographic Monitoring
- FRISC** Fragmin during Instability in Coronary Artery disease Study
- FTT** Fibrinolytic Therapy Trials
- GEMICA** Grupo de Estudio Multicentrico de la Insuficiencia Coronaria en Argentina
- GESICA** Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina
- GISSI** Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico
- GISSI-Prevenzione** Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico
- GUSTO-I** Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary Artery
- GUSTO** Global Use of Strategies To open Occluded coronary arteries
- ISAM** Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial infarction
- ISIS** International Study of Infarct Survival

LIPID Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease	PAMI Primary Angioplasty in Myocardial Infarction
LIMIT II Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial	PROMISE Prospective Randomized Milrinome Survival Evaluation Trial
MADIT Multicenter Automatic Defibrillator Trial	RALES Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators
MERIT-HF MEtoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure	RAPPORT ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial
MPIP Multicenter Post Infarction Program	SCD-HeFT Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
MUSTT Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigation	SOLVD Studies Of Left Ventricular Dysfunction

Dodatak 2

Spisak skraćenica korišćenih u tekstu

AA Antiaritmijsko sredstvo	LK Leva komora
ACE Angiotenzin konvertujući enzim	LKEF Ejekciona frakcija leve komore
AED Automatski eksterni defibrilator	LKSD Leva srčana simpatička denervacija
AKDK Aritmogena kardiomiopatija desne komore	MI Infarkt miokarda
AMI Akutni infarkt miokarda	NPV Negativna predviđajuća vrednost
AS Aortna stenoza	NYHA New York Heart Association
AV Atrioventrikularni	OR Količnik šanse
BBB Blok grane	PES Programirana električna stimulacija
BRS Barorefleksna senzitivnost	PKI Perkutana koronarna intervencija
CA Cardiac arrest - Srčani zastoj	PMV Prolaps mitralne valvule
CABG Baj-pas graft koronarne arterije	PPV Pozitivna predviđajuća vrednost
CAD Oboljenje koronarnih arterija	PTCA Perkutana transluminalna koronarna angioplastika
CHB Kompletni kongenitalni AV blok	PUFA Polinezasićene masne kiseline
CI Interval poverenja	QTc QT interval korigovan u odnosu na frekvenciju (Prema Bazzet-ovoj formuli)
CPR Kardiopulmonalna reanimacija	RBBB Blok desne grane
DHA Dokosaheksanoična kiselina	RF Radiofrekvencija
DK Desna komora	RR Relativni rizik
EF Ejekciona frakcija	SAEKG Signal averaged (visokorezolutivni) EKG
EKG Elektrokardiogram	SDNN Standardna devijacija normalnog RR intervala
EPA Eikosipantenoična kiselina	SND Disfunkcija sinusnog čvora
HKM Hipertrofična kardiomiopatija	SPQT Sindrom produženog QT intervala
HLK Hipertrofija leve komore	sVA Neprekidna ventrikularna aritmija
HV His-ventrikularno	TdP Torsade des Pointes
IVF Idiopatska ventrikularna fibrilacija	TtA Alternans T talasa
IBS Ishemijska bolest srca	VES Ventrikularne ekstrasistole
IKD Implantabilni kardioverter defibrilator	VF Ventrikularna fibrilacija
ISS Iznenadna srčana smrt	VSF Varijabilitet srčane frekvencije
KDK Kardiomiopatija desne komore	VTns Kratkotrajna ventrikularna tahikardija koja se ne održava
KPVT Kateholaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija	VTs Dugotrajna ventrikularna tahikardija
KSI Kongestivna srčana insuficijencija	WPW Wolff-Parkinson-White
LBBB Blok leve grane	
LDL Lipoproteini male gustine	

