

# Primarna prevencija nagle srčane smrti

---

Ivičić, Toni

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:371546>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-08**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Toni Ivičić**

**Primarna prevencija nagle**

**srčane smrti**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Toni Ivičić**

**Primarna prevencija nagle**

**srčane smrti**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkoj jedinici za elektrofiziologiju i elektrostimulaciju Klinike za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom mentora prof. dr. sc. Davora Puljevića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

## POPIS KORIŠTENIH KRATICA

- ACE – angiotenzin-konvertirajući enzim (engl. *angiotensin converting enzyme*)
- AED – automatski vanjski defibrilator (engl. *automated external defibrillator*)
- ARB – blokator angiotenzinskog II receptora (engl. *angiotensin II receptor blocker*)
- ARVC – aritmogena kardiomiopatija desnog ventrikula (engl. *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*)
- AV – atrioventrikularni
- BLS – osnovno održavanje života (engl. *basic life support*)
- CAD – koronarna bolest srca (engl. *coronary artery disease*)
- CMR – magnetska rezonancija srca (engl. *cardiac magnetic resonance*)
- CPVT – katekolaminergična polimorfna ventrikularna tahikardija (engl. *catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*)
- CRT – srčana resinkronizacijska terapija (engl. *cardiac resynchronization therapy*)
- DCM – dilatacijska kardiomiopatija (engl. *dilated cardiomyopathy*)
- EKG – elektrokardiogram
- EPS – elektrofiziološko ispitivanje srca (engl. *electrophysiological study*)
- ESC – Europsko kardiološko društvo (engl. *European Society of Cardiology*)
- HCM – hipertrofijska kardiomiopatija (engl. *hypertrophic cardiomyopathy*)
- HF – zatajenje srca (engl. *heart failure*)
- ICD – ugradbeni kardioverter-defibrilator (engl. *implantable cardioverter-defibrillator*)
- LBBB – blok lijeve grane (engl. *left bundle branch block*)
- LQTS – sindrom dugog QT intervala (engl. *long QT syndrome*)

LVEF – ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (engl. *left ventricular ejection fraction*)

LVOT - izlazni dio lijevog ventrikula (engl. *left ventricular outflow tract, LVOT*)

MI – infarkt miokarda (engl. *myocardial infarction*)

MRA – blokator mineralokortikoidnog receptora (engl. *mineralocorticoid receptor antagonist*)

ms – milisekunda

NSVT – nepostojana ventrikularna tahikardija (engl. *non-sustained ventricular tachycardia*)

NYHA – engl. *New York Heart Association*

PVS – programirana ventrikularna stimulacija (engl. *programmed ventricular stimulation*)

SADS – sindrom nagle smrti od aritmije (engl. *sudden arrhythmic death syndrome*)

SA-ECG – uprosječni EKG signal (engl. *signal-averaged electrocardiogram*)

SCA – nagli srčani zastoj (engl. *sudden cardiac arrest*)

SCD – nagla srčana smrt (engl. *sudden cardiac death*)

S-ICD – potkožni ugradbeni kardioverter-defibrilator (engl. *subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator*)

SQTS – sindrom kratkog QT intervala (engl. *short QT syndrome*)

VA – ventrikularna aritmija

VES – ventrikularna ekstrasistola

VF – ventrikularna fibrilacija (engl. *ventricular fibrillation*)

VT – ventrikularna tahikardija (engl. *ventricular tachycardia*)

WCD – nosivi kardioverter-defibrilator (engl. *wearable cardioverter-defibrillator*)

## SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY.....	
1. UVOD .....	1
2. ELEMENTI PRIMARNE PREVENCIJE NAGLE SRČANE SMRTI .....	3
2.1 OBDUKCIJA I GENETSKA ANALIZA .....	3
2.2 STRATIFIKACIJA RIZIKA .....	3
2.3 PROBIR POPULACIJE .....	5
2.4 FARMAKOTERAPIJA .....	9
2.5 UREĐAJI ZA ELEKTROTHERAPIJU .....	12
3. KORONARNA BOLEST SRCA.....	14
4. INSUFICIJENCIJA LIJEVOG VENTRIKULA .....	16
5. KARDIOMIOPATIJE .....	20
5.1 DILATACIJSKA KARDIOMIOPATIJA .....	20
5.2 HIPERTROFIJSKA KARDIOMIOPATIJA .....	21
5.3 ARITMOGENA KARDIOMIOPATIJA DESNOG VENTRIKULA.....	22
6. NASLJEDNI POREMEĆAJI IONSKIH KANALA .....	23
6.1 SINDROM DUGOG QT INTERVALA .....	23
6.2 SINDROM KRATKOG QT INTERVALA .....	25
6.3 BRUGADIN SINDROM .....	25
7. ZAKLJUČAK.....	27
8. ZAHVALE .....	29
9. POPIS LITERATURE .....	30
10. ŽIVOTOPIS.....	44

# Primarna prevencija nagle srčane smrti

Toni Ivičić

## SAŽETAK

Posljednjih 20 godina došlo je do pada mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti u visokorazvijenim zemljama, kao posljedica implementacije preventivnih mjera za razvoj i progresiju koronarne bolesti i srčanog zatajenja. Približno je svaki četvrti smrtni slučaj izravna posljedica naglog srčanog zastoja, što se definira kao nagla srčana smrt (SCD). U prevenciji i smanjenju incidencije SCD, ključno je učinkovito prepoznavanje osoba pod povećanim rizikom. Primarna prevencija SCD odnosi se na pojedince koji su pod povećanim rizikom za SCD, ali još nisu doživjeli životnougrožavajuću aritmiju ili resuscitirani srčani zastoj. Međutim, još uvijek je izuzetno teško provesti ispravnu stratifikaciju rizika, na što ukazuje podatak da se približno 50% srčanih zastoja događa u bolesnika bez poznate bolesti srca i bez biljega povećanog rizika. Dodatna istraživanja su potrebna kako bi se utvrdilo koji testovi mogu biti korisni u procjeni rizika tih bolesnika, primjerice značaj promjene srčane funkcije, električne nestabilnosti utvrđene EKG-om ili testovima autonomnog živčanog sustava, ili pak sve razvijenijih metoda genotipizacije. Unatoč slaboj osjetljivosti i specifičnosti, jedini pokazatelj koji se dosljedno povezuje s povećanim rizikom za SCD je ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (LVEF). Točno prepoznavanje budućih žrtava SCD dodatno dobiva na važnosti uz činjenicu da postoji učinkovita metoda prevencije u vidu defibrilacije putem vanjskog ili ugradbenog defibrilatora. Ugradbeni kardioverter-defibrilatori (ICD) najčešće su korišteni uređaji za elektroterapiju, dok je nosive defibrilatore potrebno dodatno istražiti. Najvažniji aspekt uspješne prevencije SCD je učinkovito liječenje podležećih bolesti i komorbiditeta. Približno 40% smanjenja incidencije SCD, direktna je posljedica redukcije koronarne bolesti srca i drugih srčanih bolesti.

**Ključne riječi:** nagla srčana smrt, primarna prevencija, stratifikacija rizika, ugradbeni kardioverter-defibrilatori, ventrikularne aritmije



# Primary prevention of sudden cardiac death

Toni Ivičić

## SUMMARY

In the past 20 years, cardiovascular mortality has decreased in high-income countries, in response to the adoption of preventive measures to reduce the burden of coronary artery disease (CAD) and heart failure (HF). Approximately 1 in every 4 deaths is a direct consequence of sudden cardiac arrest (SCA), which is defined as sudden cardiac death (SCD). To prevent SCD and decrease the incidence further, risk stratification is crucial for identifying persons at increased risk. Primary prevention of SCD focuses on individuals who are at risk of SCD but have not yet experienced an aborted cardiac arrest or life-threatening arrhythmias. However, accurate risk stratification remains challenging, because approximately 50% of cardiac arrests occur in individuals without a known heart disease and without detectable markers. Additional research is necessary to determine which further tests are effective in these patients, looking at the significance of alterations in cardiac function, signs of electrical instability identified by electrocardiogram abnormalities or by autonomic tests, and the progressive impact of genetic screening. Despite its insufficient accuracy, the only indicator that has consistently shown an association with increased risk of SCD is left ventricular ejection fraction (LVEF). Correct identification of future SCD victims is especially important as there is an effective treatment, namely defibrillation via an external or internal defibrillator. Implantable cardioverter-defibrillators (ICD) are the most widely used devices, while wearable defibrillators require additional research. The most important aspect of the successful prevention of SCD is effective management of underlying diseases and comorbidities. Approximately 40% of the observed reduction in SCD is the direct consequence of a reduction of CAD and other cardiac conditions.

**Keywords:** sudden cardiac death, primary prevention, risk stratification, implantable cardioverter-defibrillator, ventricular arrhythmias

## 1. UVOD

Nagla srčana smrt veliki je zdravstveni problem današnjice. Unatoč činjenici da njena incidencija u zapadnim zemljama pada posljednjih desetljeća (1), na svjetskoj razini očekuje se povećanje broja novih slučajeva. Posljedica je to velike razlike u prevenciji, otkrivanju i liječenju kardiovaskularnih bolesti između nerazvijenih i razvijenih zemalja koje su implementirale mjere za prevenciju koronarne bolesti i zatajenja srca. Kardiovaskularne bolesti odgovorne su za približno 17 milijuna smrti godišnje, a 25% pripisuje se nagloj srčanoj smrti (2). Uspoređujući rizik po spolu i dobi, vidi se da je on veći u muškaraca (6.68/100 000 osoba-godina) nego u žena (1.40/100 000 osoba-godina), te raste s dobi, ponajprije zbog veće prevalencije koronarne bolesti u starijoj dobi (3).

Nagla ili iznenadna smrt definira se kao netraumatska, neočekivana smrt koja nastupa unutar 1 sata od početka simptoma u naizgled zdrave osobe. Definicija se mijenja u slučaju da ne postoje svjedoci, pa se naglima proglašavaju smrti osoba koje su bile zdrave 24 sata prije fatalnog događaja. Pritom se termin nagla srčana smrt (engl. *sudden cardiac death*, SCD) koristi 1) ako je osoba bolovala od urođene ili stečene, potencijalno smrtonosne srčane bolesti; 2) ako je obdukcijom utvrđena srčana ili vaskularna anomalija kao vjerojatni uzrok nagle smrti; 3) ako obdukcijom nisu utvrđeni mogući ekstrakardijalni uzroci, pa je maligna aritmija vjerojatni uzrok smrti (4,5). Termini nagli srčani zastoj (engl. *sudden cardiac arrest*, SCA) i nagla srčana smrt često se neopravdano poistovjećuju, iako postoje bitne razlike. SCA je neočekivani srčani zastoj s posljedičnim zatajenjem cirkulacije i prestankom disanja, koji se odgovarajućim postupcima resuscitacije može prekinuti i tako povratiti srčanu funkciju. SCD je ireverzibilan fatalan ishod. (6)

Srčane bolesti kao uzroci iznenadne srčane smrti razlikuju se, poput incidencije, po dobi, pa tako u mladim osoba prevladavaju nasljedne bolesti membranskih ionskih kanala (kanalopatije), kardiomiopatije, miokarditis i zlouporaba droga (3,5), dok starije osobe pretežno boluju od kroničnih degenerativnih bolesti, kao što su bolest koronarnih arterija, srčanih zalistaka ili zatajenje srca. Nije uvijek lako, niti moguće, utvrditi uzrok

iznenadne srčane smrti. Primjerice, uzrok smrti u mladih osoba može ostati nepoznat čak i nakon obdukcije, budući da bolesti kao što su nasljedne kanalopatije ne ostavljaju strukturne promjene na srcu. Problem u odraslih je, s druge strane, postojanje više kroničnih srčanih promjena, pa je teško utvrditi koja je najviše doprinijela nagloj srčanoj smrti (5).

Cilj ovog diplomskog rada je sustavni pregled primarne prevencije nagle srčane smrti, izuzetno važne za ovaj sindrom, budući da je prva klinička manifestacija često fatalna. Primarna prevencija SCD obuhvaća preventivne i terapijske mjere za smanjenje rizika od iznenadne smrti u osoba koje su pod povećanim rizikom, ali još nisu doživjele životnougrožavajuću aritmiju ili resuscitirani srčani zastoj. Primarna prevencija SCD stoga je pravi dijagnostički izazov jer zahtijeva prepoznavanje budućih žrtava nagle srčane smrti prije prvog nastupa maligne aritmije. Dodatna važnost pravovremene detekcije je u činjenici da postoji učinkovito rješenje – kardioverter-defibrilator. Glavni cilj te grane kardiologije je poboljšati prepoznavanje visokorizičnih osoba pronalaskom novih markera koji bi obuhvatili veći postotak budućih žrtava nagle srčane smrti. (5)

## 2. ELEMENTI PRIMARNE PREVENCIJE NAGLE SRČANE SMRTI

### 2.1 OBDUKCIJA I GENETSKA ANALIZA

Sve žrtve neobjašnjive nagle smrti trebalo bi podvrgnuti obdukciji kako bi se odredilo radi li se o srčanoj etiologiji. Na taj način omogućava se obitelji preminulog djelomično razumijevanje i racionalizacija neočekivanog događaja, a često je to prva prilika za postavljanje dijagnoze i uzroka smrti (5). Nažalost, čak i u slučaju provedene obdukcije i toksikološke analize, uzrok smrti može ostati nepoznat. Postotak takvih obdukcija u različitim istraživanjima varira između 2% i 54% (7) i vjerojatniji je u mladih osoba. Srce može biti makroskopski i histološki normalno (*mors sine materia*) te u takvim slučajevima, iako često može biti riječ o idiopatskoj ventrikularnoj fibrilaciji, treba posumnjati na nasljedne bolesti ionskih kanala. Zbog toga se u novije vrijeme, uz standardnu obdukciju, sve više potiče uzimanje i pohrana uzoraka za DNA molekularnu analizu, koja bi identificirala nasljedne kanalopatije kao uzrok 15-25% iznenadnih smrti od aritmija (engl. *sudden arrhythmic death syndrome*, SADS). Važnost obdukcije i molekularne analize stoga nije samo u postavljanju točnog uzroka smrti ili isključivanju nasilne smrti, već i u primarnoj prevenciji SCD među članovima obitelji preminulog. Proširenjem genetskog testiranja na članove obitelji, moguće je detektirati asimptomatske nositelje mutacije, procijeniti rizik od nastupa nagle srčane smrti te pravovremeno primijeniti preventivne i terapijske mjere. (8,9)

### 2.2 STRATIFIKACIJA RIZIKA

Pronalazak pouzdanih indikatora nagle srčane smrti jedan je od najviše istraživanih područja u aritmologiji posljednjih desetljeća. Unatoč činjenici da je u tom razdoblju pao mortalitet od kardijalnih uzroka, otprilike 20% svih smrti naglo je i neočekivano. SCD se događa u različitim populacijskim skupinama: 1) najveća skupina bez poznate srčane bolesti; 2) pacijenti s dijagnozom srčane bolesti, ali bez gubitka ili s

blagim gubitkom srčane funkcije; 3) pacijenti s dijagnozom srčane bolesti s teškom srčanom disfunkcijom; 4) pacijenti s dijagnozom nasljedne aritmogene srčane bolesti. (10)

Otprilike 50% srčanih zastoja (SCA) događa se u osoba bez poznate bolesti srca, ali u pozadini ipak najčešće leži skrivena koronarna bolest (engl. *coronary artery disease*, CAD). Iz toga proizlazi da je najučinkovitiji način prevencije SCD u općoj populaciji kvantifikacija i kontrola rizika od razvoja ishemijske bolesti srca, korištenjem tablica za procjenu rizika (SCORE, Framingham). Procjenjuje se da je oko 40% smanjenja incidencije nagle srčane smrti posljednjih desetljeća, direktna posljedica kontrole rizičnih faktora za CAD kao što su ukupni serumski kolesterol, glukoza, krvni tlak, pušenje i pretilost. (11,12) Nekoliko je istraživanja (Jouven *et al* (13), Friedlander *et al* (14), Dekker *et al* (15)) pokazalo da postoje genetske predispozicije za SCD, čak i u odsutnosti monogenske bolesti, što potiče molekularna istraživanja čiji je cilj pronalazak DNA biljega za predviđanje SCD. Trenutno postoje rezultati dviju relevantnih studija koje su istraživale jednonukleotidne polimorfizme metodom genomske asocijacije (engl. *genome-wide association study*, GWAS). Jedna od njih prepoznala je jedan značajan lokus 21q21, u blizini gena *CXADR*, koji kodira virusni receptor uključen u patogenezu virusnog miokarditisa. (16) Drugo veliko istraživanje prepoznalo je novi rizični lokus *BAZ2B* s 3 gena dosad nepoznata u biologiji srca (engl. *bromodomain-containing gene*), koji povećavaju rizik od SCD više od 1.9 puta. (17) Rezultati ovakvih genetskih studija još se ne primjenjuju u kliničkoj praksi, no sa sve bržim i jeftinijim metodama genotipizacije, ubrzo bi mogli postati važan faktor u procjeni rizika nagle srčane smrti.

U pacijenata s ishemijskom bolešću srca i disfunkcijom lijevog ventrikula, pokazatelj rizika koji se dvadesetak godina koristi u prevenciji SCD je ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF). Unatoč slaboj osjetljivosti i specifičnosti, LVEF se jedini dosljedno povezuje s povećanim rizikom od SCD. (18) Nekoliko se još indikatora istražuje, poput programirane ventrikularne stimulacije (PVS), kasnih potencijala, osjetljivosti barorefleksa, alternirajućeg T vala i drugih, no zasad nisu utjecali na kliničku praksu, tj. profilaktičnu ugradnju implantabilnog kardioverter-defibrilatora (ICD). BNP i NT-proBNP također su se pokazali kao uvjerljivi prediktori

ventrikularnih aritmija i nagle srčane smrti, ali ostaje nejasno koje su njihove prednosti i mogu li se kombinirati s drugim indikatorima rizika. (19)

Nasljedne aritmogene bolesti vrlo su heterogene u pokazateljima povećanog rizika. Tako debljina stijenke ventrikula u hipertrofijskoj kardiomiopatiji direktno korelira s rizikom za SCD (20), a korigirani QT interval (cQT) i genotip pouzdani su prediktori u sindromu dugog QT intervala. (21) S druge strane, za bolesti poput Brugada sindroma i sindroma kratkog QT intervala nisu dosad pronađeni markeri koji bi indicirali ICD za primarnu prevenciju.

## 2.3 PROBIR POPULACIJE

Probir populacije na postojanje rizika od nagle srčane smrti okvirno se može podijeliti na probir opće populacije, probir članova obitelji žrtve nagle srčane smrti i probir bolesnika pod sumnjom u postojanje ventrikularnih aritmija.

Elektrokardiografski i ehokardiografski znakovi nasljednih aritmogenih bolesti važni su faktori u ranom otkrivanju bolesnika pod rizikom za SCD. Međutim, iako neke zemlje već nekoliko desetljeća provode probir opće populacije, ne postoje podatci koji bi jednoznačno ukazivali na korist, odnosno isplativost takvih programa. Tako u Italiji, gdje se univerzalni probir provodi gotovo 40 godina, nema ujednačenih procjena o tome koliko je sredstava potrebno uložiti da bi se otkrio pojedinačni slučaj bolesti. Nema također niti definiranih pokazatelja točnosti screening testova – broja lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata, odnosno specifičnosti i osjetljivosti. Iz tih razloga, Europsko kardiološko društvo (ESC) u posljednjim smjernicama o prevenciji nagle srčane smrti, ne daje preporuke o strategijama probira opće populacije. Potrebno je prikupiti više podataka o isplativosti elektrokardiografskog probira u različitim populacijama i različitim zdravstvenim sustavima. (5) Za razliku od opće populacije, postoji konsenzus Europskog i Američkog kardiološkog društva, koji podržava provođenje screening programa u sportaša (engl. *pre-participation screening in athletes*), a prihvatio ga je i Međunarodni olimpijski odbor. (22) No ni rezultati probira sportaša nisu nedvojbeni. Tako je u Izraelu

1997. uveden obavezan sistematski pregled, a istraživanje provedeno petnaestak godina kasnije nije utvrdilo smanjenje incidencije SCD u natjecateljskom sportu. (23) Iz talijanskog modela probira pak, uzevši u obzir zapaženi pad mortaliteta i cijenu pojedinačnog pregleda od ~40 američkih dolara, proizlazi da je za sprječavanje jednog fatalnog ishoda potrebno pregledati 33 000 sportaša, odnosno utrošiti 1,320,000 američkih dolara. (24) ESC ostaje pri preporukama o sistematskom pregledu sportaša i iz razloga što je utvrđeno da prvenstveno intenzivna i dugotrajna fizička aktivnost povećavaju rizik od nastanka aritmija i negativno utječu na srčanu strukturu. (25,26). Screening bi se trebao sastojati od kliničkog pregleda, osobne i obiteljske anamneze te 12-kanalnog EKG-a u mirovanju. (5)

Probir članova obitelji žrtve nagle smrti važan je korak u otkrivanju pojedinaca pod rizikom od SCD, u preporuci dostupne terapije i učinkovitoj prevenciji. Dijagnoza nasljedne aritmogene bolesti može se postaviti u više od polovice svih obitelji koje su se suočile s naglom smrću od aritmije (SADS), posebice kanalopatije poput LQTS, Brugada sindroma i katekolaminergične polimorfne ventrikularne tahikardije (CPVT), a ponekad i neki oblici kardiomiopatija (HCM i ARVC) ili obiteljska hiperkolesterolemija. (27) Iz tog razloga, u slučaju da nije provedena obdukcija ili ako njome nije utvrđena strukturna bolest srca, rođake u prvom koljenu trebalo bi informirati o potencijalnom riziku i preporučiti kliničku obradu i genetsko savjetovanje. Međutim, svega 40% članova obitelji biva testirano, što je usporedivo s onkogenetskim bolestima, primjerice nasljednim karcinomom dojke ili nasljednim nepolipoznim kolorektalnim karcinomom. To se djelomično može objasniti anksioznošću i stresom zbog gubitka u obitelji i strahom od vlastite bolesti. Stoga treba uvažavati psihosocijalne potrebe članova obitelji i ponuditi im multidisciplinarni pristup, po mogućnosti u specijaliziranim centrima. (5,28) Preporučeni dijagnostički pristup članovima obitelji žrtve nagle srčane smrti prikazan je u Tablici 1, a predložen je u ESC smjernicama iz 2015. (5)

*Tablica 1 - Dijagnostički pristup članovima obitelji žrtve nagle srčane smrti (5)*

<b>Anamneza i klinički pregled</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osobna anamneza</li> <li>• Obiteljska anamneza usmjerena na srčane bolesti i nagle smrti</li> </ul>
<b>EKG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12-kanalni EKG u mirovanju</li> <li>• 24-satni Holter EKG</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EKG u opterećenju</li> <li>• Uprosječeni EKG</li> <li>• Provokacijski test ajmalinom/flekainidom</li> </ul>
<b>Slikovne metode</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2D ehokardiografija i/ili CMR</li> </ul>
<b>Genetsko testiranje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciljano molekularno testiranje i genetsko savjetovanje ako postoji klinička sumnja na određenu bolest</li> <li>• Upućivanje u specijaliziranu tercijarnu ustanovu</li> </ul>

Ne treba zaboraviti činjenicu da mnoge nasljedne aritmogene bolesti imaju različitu penetrantnost i stupanj ekspresije gena, pa je mlađe osobe potrebno pratiti u redovitim vremenskim razmacima. Kada nisu uzeti biološki uzorci prilikom obdukcije, ciljano molekularno testiranje rođaka u prvom koljenu treba provesti samo pri sumnji na specifičnu genetsku bolest. U protivnom, kada nema kliničke sumnje na određenu bolest, ne preporuča se genetsko testiranje na veliki broj mogućih gena. (5)

Treća skupina ljudi, kod kojih je potrebno provesti detaljnu obradu, su pacijenti sa zabilježenim epizodama ventrikularnih aritmija ili simptomatski pacijenti kod kojih sumnjamo na moguću ventrikularnu aritmiju. Tri najvažnija simptoma koji ukazuju na postojanje ventrikularnih aritmija su palpitacije, odnosno subjektivan osjećaj nepravilnog rada srca, te presinkopa i sinkopa. Kod takvih bolesnika potrebno je učiniti detaljnu anamnezu i klinički pregled, te daljnje pretrage kako bi se potvrdilo ili isključilo postojanje aritmije, odnosno procijenio rizik od SCD. Palpitacije kao posljedica VA obično iznenadno započinju i prestaju, a često prethode presinkopi i/ili sinkopi. (5) Kada je riječ o sinkopi, jako su važne okolnosti pod kojima ona nastaje, budući da nisu sve sinkope posljedica bolesti srca. Neki faktori koji ukazuju na bolest srca su: sinkopa koja nastaje u mirovanju, u sjedećem ili ležećem položaju; za vrijeme teške fizičke aktivnosti, uključujući plivanje; sinkopa bez prodromalnih simptoma ili s prethodnim palpitacijama i/ili boli u prsima; sinkopa uz neki okolišni okidač, kao emocionalni stres, strah ili glasna buka; obiteljska anamneza nagle srčane smrti ili bolesti srca u obitelji. (29) Simptomi koji ukazuju na podležuću strukturnu bolest srca, kao što su bol u prsima, dispneja i brzo umaranje, također mogu biti prisutni i treba ih razjasniti. Daljnja obrada takvih pacijenata podrazumijeva neinvazivne i invazivne kardiološke pretrage. Standardni 12-kanalni EKG



u mirovanju preporuča se svim pacijentima u obradi ventrikularnih aritmija. Njime se mogu detektirati nasljedni poremećaji kao što su LQTS, SQTS, Brugada sindrom, CPVT, HCM, ARVC, ali i stečeni strukturni poremećaji kao blokovi grane, atrioventrikularni blok, ishemijska bolest srca ili elektrolitski poremećaji. EKG u opterećenju obično se preporuča odraslim bolesnicima s epizodama ventrikularnih aritmija, kako bi se otkrila skrivena koronarna bolest i ishemija kao okidač aritmija. (5) Prospektivna studija provedena na oko 2000 asimptomatskih ispitanika, utvrdila je da se u 3,7% slučajeva prilikom testiranja javlja naporom inducirana nepostojana ventrikularna tahikardija (engl. *non-sustained ventricular tachycardia*, NSVT). Češće se javljala u muškaraca i starijih ispitanika, a nakon korekcije po dobi, spolu i koronarnom riziku, utvrđeno je da NSVT ne povećava ukupni mortalitet. (30) Kontinuirano snimanje Holter EKG-om tijekom 24 do 48 sati, preporuča se svim pacijentima kod kojih se simptomi, možebitno povezani s aritmijama, javljaju najmanje jednom dnevno. Ugradbeni srčani monitori (engl. *implantable loop recorders*) korisniji su u slučaju sporadičnih simptomatskih epizoda, budući da monitoriraju srčanu aktivnost tijekom duljeg razdoblja. U trenutku pojave simptoma, takvi uređaji snimaju EKG zapis, bilo pacijentovom aktivacijom ili automatski. Time je moguće točno utvrditi korelaciju između simptoma i srčanog ritma. (31) Analiza uprosječenog EKG signala (engl. *signal-averaged electrocardiogram*, SA-ECG) metoda je kojom se pojačava signal površinskog elektrokardiograma, pri čemu je moguće detektirati odgođene signale aktivacije ventrikula, odnosno kasne potencijale na kraju QRS kompleksa (engl. *late potentials*, LP). Kasni potencijali odraz su sporog provođenja kroz miokard ventrikula, a supstrat su za nastajanje ventrikularnih aritmija ponovnog ulaza (engl. *reentrant arrhythmia*). SA-ECG pokazao se korisnim u dijagnozi ARVC s optimalnom osjetljivošću i specifičnošću. (32) Od slikovnih neinvazivnih pretraga, ehokardiografija je najčešće korištena metoda. Omogućuje procjenu funkcije lijevog ventrikula, kontraktilnost stijenke i određivanje ejekcijske frakcije (LVEF) kao važnog prediktora nagle srčane smrti. Stoga se preporuča u pacijenata s epizodama ventrikularnih aritmija kod kojih se sumnja na strukturnu bolest srca, te u bolesnika pod visokim rizikom od malignih ventrikularnih aritmija i nagle srčane smrti, koji boluju od dilatacijske ili hipertrofijske kardiomiopatije, preboljenog infarkta miokarda ili su rođaci bolesnika s nasljednom bolesti srca. (5,33) Magnetska rezonancija srca (engl. *cardiac magnetic resonance*, CMR) koristi se rjeđe,

prvenstveno zbog visoke cijene i nedostupnosti. Posebnu vrijednost ima u dijagnozi ARVC jer omogućuje izvrsnu procjenu veličine, funkcije i motiliteta desnog ventrikula u visokoj rezoluciji. Dodatna vrijednost kompjutorizirane tomografije, u odnosu na CMR, je mogućnost kvantifikacije kalcifikacije koronarnih arterija. Perfuzijski SPECT miokarda (engl. *single-photon emission CT*) indiciran je u bolesnika koji ne mogu izvesti ergometriju, odnosno EKG u naporu, a postoji sumnja na ventrikularne aritmije potaknute ishemijom. (5) U invazivne kardiološke pretrage ubrajamo koronarografiju i elektrofiziološko ispitivanje srca (engl. *electrophysiological study*, EPS). Koronarografija igra važnu ulogu u utvrđivanju CAD, dok se EPS može provesti kao komplementarna pretraga u dijagnostici aritmogenog uzroka sinkope. Najviše koristi imaju pacijenti s koronarnom bolešću i disfunkcijom lijevog ventrikula, a vjerojatnost da će pretragom biti postavljena dijagnoza, pada u odsustvu strukturne bolesti srca. (5) EPS može biti koristan u prognozi i primarnoj prevenciji SCD u nekim kardiomiopatijama i nasljednim aritmogenim poremećajima. Tako je u slučaju ARVC, inducibilnost VA prilikom elektrofiziološkog ispitivanja u pozitivnoj korelaciji s ispravnim odabirom ugradnje kardioverter-defibrilatora. (34) S druge strane, EPS se nije pokazao učinkovitim u prepoznavanju visokorizičnih bolesnika s HCM, LQTS, CPVT i SQTS. (5)

## 2.4 FARMAKOTERAPIJA

Glavni cilj terapijskih intervencija u primarnoj prevenciji nagle srčane smrti je učinkovito liječenje podležeće bolesti i komorbiditeta. Takav pristup potkrjepljuje već spomenuta činjenica da je oko 40% smanjenja incidencije nagle srčane smrti posljednjih desetljeća, direktna posljedica kontrole rizičnih faktora za CAD kao što su ukupni serumski kolesterol, glukoza i krvni tlak. Aktivnim pristupom i poštivajući suvremene smjernice relevantnih kardioloških društava, potrebno je sprječavati pogoršanja koronarne bolesti srca, odnosno infarkt miokarda, te progresiju zatajenja srca ili valvularne bolesti srca, s ciljem daljnjeg smanjenja incidencije SCD. (5)

Kada govorimo o ventrikularnim aritmijama kao najčešćem neposrednom uzroku SCD, logički se kao lijekovi izbora nameću antiaritmici. Međutim, trenutno dostupni

antiaritmijski lijekovi, izuzev beta-blokatora, nisu se pokazali učinkovitima u primarnoj prevenciji SCD. Osim činjenice da ne smanjuju incidenciju SCD, imaju i brojne nuspojave, uključujući i proaritmijske. Mogu inducirati sinusnu bradikardiju, AV blok, poremećaj provođenja u Hisovom snopu i Purkinjeovim vlaknima, te produljenje repolarizacije ventrikula i QT intervala. (5) Lijekovi koji se ne koriste u liječenju kardiovaskularnih bolesti, primjerice antibakterijski lijekovi kao što su makrolidi i fluorokinoloni, također mogu produljiti QT interval i usporiti intraventrikularno provođenje te tako potaknuti nastanak malignih aritmija. Stoga se ne preporučuju u stanjima produljenog QT intervala, hipokalemije, hipomagnezemije i u kombinaciji s nekim antiaritmikima (skupina 1A i 3) (35,36) Skupina 1A antiaritmika, osim što blokiraju brze natrijske kanale, također blokiraju repolarizacijsku struju kalija, zbog čega mogu produljiti QT interval. Međutim, nedavno je otkriveno da neki blokatori natrijskih kanala, kao što su meksiletin i flekainid, osim brze natrijske struje, inhibiraju i njenu kasnu komponentu za vrijeme platoa akcijskog potencijala. Produljenje QT intervala u LQTS tipu 3 posljedica je upravo mutacija koje pojačavaju kasnu natrijsku struju, a navedeni lijekovi mogli bi se koristiti za skraćanje QT intervala u tom tipu bolesti. (37) CAST studija evaluirala je učinak flekainida i enkainida na incidenciju srčanog zastoja i mortalitet u bolesnika nakon infarkta miokarda. Studija je prijevremeno prekinuta jer su početni rezultati pokazivali 2,5 puta veći mortalitet u bolesnika koji su primali lijekove iz skupine 1C, u odnosu na placebo. Iz tog razloga, antiaritmici skupine 1C, a kasnije i svi ostali blokatori natrijskih kanala, zabranjeni su u bolesnika nakon infarkta miokarda. (38)

Noviji lijek ranolazin, trenutno odobren u liječenju angine pektoris, predmet je istraživanja u primarnoj prevenciji SCD, no dosadašnje studije nisu utvrdile značajno smanjenje incidencije VT/VF u visokorizičnih bolesnika. (39)

Beta-blokatori svoj antiaritmijski učinak ostvaruju blokadom beta-adrenergičkih receptora, odnosno simpatički posredovanih učinaka na srčanu funkciju, pri čemu smanjuju učestalost ventrikularnih ekstrasistola i aritmija. Zbog svoje sigurnosti i učinkovitosti u smanjenju incidencije SCD u različitim srčanim bolestima, lijekovi su prvog izbora u prevenciji SCD. Iako je već dugo poznato da beta-blokatori smanjuju mortalitet nakon infarkta miokarda, nedavno je uočeno da rani početak terapije u bolesnika s MI i

rizičnim faktorima za razvoj šoka (frekvencija >110/min, sistolički tlak <120 mmHg, >70 godina), značajno povećava rizik od razvoja šoka i smrti. (40)

Amiodaron je antiaritmik sa širokim farmakodinamičkim spektrom, no kontroverznim učinkom u prevenciji SCD. Poneke studije i metaanalize pokazale su pozitivan profilaktički ishod i smanjenje incidencije SCD nakon infarkta miokarda ili u kroničnom zatajenju srca. (41,42) No SCD-HeFT studija nije utvrdila učinak na preživljenje bolesnika s LVEF<35% liječenih amiodaronom u odnosu na placebo (43), a kasnije je utvrđeno čak i povećanje mortaliteta u NYHA III simptomatskoj skupini bolesnika. (44)

Hipokalemija i hipomagnezemija česte su posljedice terapije diureticima u arterijskoj hipertenziji i kroničnom srčanom zatajenju, mogu povećati rizik nastanka *torsade de pointes* u bolesnika s produljenim QT intervalom, a povezuju se i s nastankom ventrikularnih aritmija u akutnom infarktu miokarda. U slučaju liječenja srčanog zatajenja visokim dozama diuretika koji štede kalij, moguća je i hiperkalemija. Najmanja incidencija VF, SCA i SCD u bolesnika s akutnim infarktom miokarda primijećena je pri serumskim koncentracijama kalija od 3,5 do 4,5 mmol/L. U pacijenata s nedostatkom oba elektrolita, preporuča se nadoknada magnezija kako bi se potaknulo obnavljanje kalija. Istraživanje u kojem je bolesnicima s akutnim infarktom miokarda apliciran intravenski bolus 2 grama magnezijevog sulfata, nije utvrdilo učinak na mortalitet u 30-dnevnom periodu. (39)

Nekoliko skupina lijekova, uključujući ACE inhibitore, blokatore angiotenzinskog II receptora (ARB) i antagoniste mineralokortikoidnog receptora (MRA), pokazalo se učinkovitima u sprječavanju nepovoljnog remodeliranja ventrikula, koje nastupa nakon infarkta miokarda ili u neishemijskoj kardiomiopatiji. Takve strukturne promjene, kao i promjene ionskih kanala, mogu biti supstrat ventrikularnih aritmija. (45) Antikoagulansi i/ili antitrombocitni lijekovi smanjuju učestalost tromboze koronarnih arterija u visokorizičnih bolesnika (46), a istraživanja pokazuju da i statini mogu smanjiti učestalost malignih aritmija. (47)

## 2.5 UREĐAJI ZA ELEKTROTHERAPIJU

Defibrilacija je učinkovita metoda u zaustavljanju životnougrožavajućih aritmija, a moguće ju je primijeniti ugradbenim kardioverter-defibrilatorom (engl. *implantable cardioverter-defibrillator*, ICD), nosivim kardioverter-defibrilatorom (engl. *wearable cardioverter-defibrillator*, WCD) ili vanjskim defibrilatorom. Takvi uređaji kontinuirano monitoriraju srčani ritam i isporučuju terapiju kao odgovor na unaprijed programirane kriterije. Većina uređaja koristi transvenski postavljene elektrode pretežito u desno srce, služe i kao elektrostimulator (engl. *pacemaker*) i defibrilator, a postavljaju se supklavikularno pod kontrolom fluoroskopije. ICD uređaji koriste se već više od 3 desetljeća, a prvi je postavljen kirurški, torakotomijom, s elektrodama fiksiranim na ventrikule. Danas većina preporuka za ugradnju počiva na studijama provedenim na transvenski postavljenim ICD. Isprva su se koristili prvenstveno u sekundarnoj prevenciji SCD, a kasnija istraživanja potvrdila su njihovu učinkovitost i u bolesnika pod visokim rizikom, koji još nisu doživjeli malignu aritmiju i srčani zastoj. (5,39) Ugradnja ICD sprječava naglu srčanu smrt i produljuje životni vijek u visokorizičnih bolesnika s LVEF<40% te ishemijskom ili neishemijskom srčanom bolesti, a dokazana je i njihova isplativost pod uvjetom poštivanja međunarodnih smjernica i najboljih dostupnih dokaza. (48) Prvo istraživanje koje je proučavalo dugoročni učinak profilaktične ugradnje ICD, pokazalo je značajno smanjenje rizika nagle smrti za 34% tijekom 8 godina. (49) Defibrilatori, dakako, mogu uzrokovati i komplikacije, koje su osobito teške u djece. Najčešće nuspojave defibrilatora su neprimjereni šokovi. Tijekom 12 godina javljaju se u 20% pacijenata. Pogreške vodiča i elektroda, zbog kojih je potrebna zamjena ili repozicioniranje istih, događaju se u 17% bolesnika, dok se infekcije povezane s ugradnjom uređaja javljaju u 6% bolesnika. (50,51) Visoka cijena ICD uređaja u mnogim je zemljama glavni ograničavajući čimbenik za ugradnju, unatoč jasnim indikacijama u pacijenata s reduciranom ejectionskom frakcijom nakon infarkta miokarda.

Potkožni ICD (engl. *subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator*, S-ICD) ugrađuje se u potpunosti izvan torakalne šupljine. Sustav se sastoji od kućišta, smještenog između srednje i prednje aksilarne linije u 5. interkostalnom prostoru, a vodič,

proksimalna i distalna elektroda pružaju se do lijeve parasternalne osi. Na taj način srce i krvne žile ostaju nedirnuti, a nijedan dio sustava nije izložen mehaničkom stresu srčanih kontrakcija i intravaskularnim komplikacijama, koje su obično najrizičnije. Uređaj može isporučiti šok energije 80 J. (52) Trenutno dostupni dokazi ukazuju na učinkovitost S-ICD u prevenciji nagle srčane smrti, iako su studije koje ispituju njihovu sigurnost i podnošljivost još u tijeku. U jednom od najvećih istraživanja, provedenom na 330 ispitanika tijekom 11 mjeseci, kod 13% ispitanika isporučen je neprimjeren šok, najčešće zbog supraventrikularnih tahikardija i „oversensinga“ T-vala. Pritom nisu zabilježene komplikacije vezane uz ugradnju i ispravnost vodiča i elektroda. (53,54) S-ICD, budući da se u cijelosti ugrađuje potkožno, nije uređaj izbora u bolesnika s bradikardijom kojima je potrebna elektrostimulacija, niti u bolesnika koji trebaju srčanu resinkronizacijsku terapiju (engl. *cardiac resynchronization therapy*, CRT). Isto tako ne preporučuje se u bolesnika s tahiaritmijama lako sprječivima antitahikardnom elektrostimulacijom. S druge strane, može biti alternativa transvenskom ICD u bolesnika s otežanim venskim pristupom srcu, kod mlađih bolesnika koje očekuje doživotna ICD terapija, te u bolesnika koji su podložni bakterijemiji. (5)

Nosivi kardioverter-defibrilator (WCD) vanjski je defibrilator pričvršćen na nosivi prsluk, koji se nosi 24 sata dnevno, osim prilikom tuširanja. Trenutno ne postoje randomizirane kliničke studije, pa se preporuke za njihovu primjenu oslanjaju na registre i mnoge prikaze slučajeva koji pokazuju zadovoljavajuće rezultate. (5,39) WCD može biti koristan u bolesnika s prolazno narušenom e젝cijskom frakcijom dok se funkcija lijevog ventrikula ne popravi, primjerice nakon infarkta miokarda, miokarditisa ili u postpartalnoj kardiomiopatiji. Također pomaže u stratifikaciji rizika i odluci o konačnoj terapijskoj metodi. (55) Prema podacima WEARIT-II registra, nakon završetka WCD terapije, ICD se ugrađuje u 42% bolesnika, ovisno o etiologiji, a najčešće se ne ugrađuje upravo zbog poboljšanja LVEF. (56) WCD može biti od koristi bolesnicima koji su predviđeni za transplantaciju srca, kao privremena zaštita od nagle srčane smrti do samog zahvata (engl. *bridge to transplant*). (57)

Ključan faktor u liječenju naglog izvanbolničkog srčanog zastoja je rana defibrilacija. Brojnim istraživanjima utvrđena je obrnuto proporcionalna veza između

vremena prve defibrilacije i preživljenja bolesnika. Stoga postavljanje automatskih vanjskih defibrilatora (engl. *automated external defibrillator*, AED) na javnim mjestima i primjena defibrilacije zajedno s osnovnim postupcima održavanja života (engl. *basic life support*, BLS) nedvojbeno poboljšava preživljenje bolesnika koji dožive SCA. Osobitu važnost AED dobivaju zbog činjenica da se većina srčanih zastoja događa izvan bolnice, najveća vjerojatnost je da će unesrećenom prvi pristupiti prolaznici laici, a današnji AED uređaji jednostavni su za korištenje i glasovnim uputama vode operatera kroz postupak. Iz toga proizlazi da je implementacija mreže automatskih vanjskih defibrilatora na različitim javnim mjestima vrlo učinkovita mjera primarne prevencije SCD. Posebice se to odnosi na mjesta gdje relativno često dolazi do srčanog zastoja, primjerice sportske stadione i dvorane, škole, velike stanice javnog prijevoza, kasina i slična mjesta. Također se to odnosi na mjesta na kojima nije dostupna rana defibrilacija, kao što su zrakoplovi, kruzeri, vlakovi itd. Edukacija laika volontera na rizičnim mjestima i njihovo uključivanje u pružanje prve pomoći, prije dolaska tima hitne medicinske pomoći, u jednom je istraživanju utrostručila preživljenje nakon SCA. Pritom nisu zabilježene nikakve negativne posljedice vezane uz nestručno rukovanje, a četverosatni tečaj svakih 6 mjeseci bio je dovoljan za zadovoljavajuće vještine korištenja AED. Nažalost, većina izvanbolničkih srčanih zastoja događa se kod kuće, čak i u mladih osoba. Rijetko postoje svjedoci takvim događajima, pa se ne mogu spriječiti kućnim vanjskim defibrilatorima. Kao o preventivnoj mjeri, moglo bi se razmišljati i o BLS edukaciji obitelji bolesnika pod visokim rizikom nagle srčane smrti (5,58–60)

### **3. KORONARNA BOLEST SRCA**

Unatoč jasnom smanjenju incidencije SCD učinkovitijom revaskularizacijom i prevencijom koronarne bolesti srca, akutni koronarni sindrom i kasne aritmije nakon akutnog infarkta miokarda česti su uzrok nagle srčane smrti. Otprilike trećina naglih smrti nastaje kao prva klinička manifestacija koronarne bolesti srca u prehospitalnoj fazi. U sklopu primarne prevencije SCD, treba nastojati da vrijeme između pojave prvih simptoma akutnog koronarnog sindroma i prvog medicinskog kontakta bude što kraće,

kao i vrijeme do reperfuzijske terapije. Kliničarima i istraživačima ovo je najkompliciranija skupina budući da ne postoje smjernice za procjenu rizika i prepoznavanje visokorizičnih bolesnika u općoj populaciji. S druge strane to naglašava važnost kontrole rizičnih faktora za razvoj koronarne bolesti. Rana i intenzivna revaskularizacija i uvođenje farmakološke terapije, smanjili su incidenciju ventrikularnih aritmija u hospitalnoj fazi akutnog koronarnog sindroma, iako do 6% bolesnika razvije VT/VF u prvih 48 sati. Pritom se treba voditi najnovijim ESC smjericama za akutni koronarni sindrom sa ili bez elevacije ST spojnice. (61,62) Beta-blokatori preporučuju se za prevenciju ventrikularnih aritmija u akutnom koronarnom sindromu, za razliku od ostalih antiaritmika koji se nisu pokazali učinkovitima, a mogu biti i štetni. (63)

Rano nakon akutnog infarkta miokarda ne preporučuje se profilaktična ugradnja kardioverter-defibrilatora, iako SCD ima važan udio u mortalitetu. Razlog zašto se ne preporuča ugradnja ICD unutar 40 dana od MI leži u činjenici da su ti bolesnici isključeni iz MADIT-II i SCD-HeFT studija, a dva randomizirana klinička istraživanja nisu utvrdila poboljšanje preživljenja nakon rane ugradnje ICD. Rana ugradnja ICD uređaja za više od 50% smanjuje rizik od nagle smrti od aritmija, međutim to se poništava porastom učestalosti smrti od nearitmijskih uzroka. (64,65) U ovoj skupini bolesnika preporučuje se optimalna revaskularizacija i farmakološka terapija koja uključuje beta-blokatore, dvostruku antitrombocitnu terapiju i statine, te prevencija i liječenje zatajenja srca. Međutim, postoje dokazi koji podržavaju provođenje elektrofiziološkog ispitivanja srca unutar 10 dana od MI u bolesnika s reduciranom LVEF<40%. MUSTT studija prikazala je veći mortalitet u bolesnika s asimptomatskom nepostojanom ventrikularnom tahikardijom, prethodnim infarktom miokarda, smanjenom LVEF te induciranom VT pri elektrofiziološkom ispitivanju. Slična skupina bolesnika bez inducirane VT ima nizak rizik od SCD. (66) Ugradnja ICD u bolesnika s induciranom VT povezana je sa značajno nižim mortalitetom, pa se može uzeti u obzir. (67) Neinvazivne pretrage, poput alternirajućeg T-vala, uprosječenog EKG-a i osjetljivosti barorefleksa, ne preporučuju se u ranoj fazi nakon infarkta miokarda. (68) Unutar 40 dana od infarkta miokarda može se razmišljati o ugradnji ICD ili pak privremenom WCD uređaju u bolesnika s narušenom LVEF prije samog infarkta ili u slučaju nepotpune revaskularizacije. (5)



Prije otpusta bolesnika iz bolnice, preporuča se ehokardiografska procjena LVEF u svih bolesnika nakon MI. Budući da većina bolesnika s reduciranom LVEF značajno popravi sistoličku funkciju lijevog ventrikula unutar 3 mjeseca, LVEF trebao bi se ponovno izmjeriti 6 – 12 mjeseci nakon MI kako bi se utvrdila eventualna potreba profilaktične ugradnje ICD. (61,69)

Suvremena revaskularizacija i sekundarna prevencija nakon MI omogućila je da većina bolesnika očuva funkciju lijevog ventrikula. Ti bolesnici imaju značajno niži rizik od SCD nego bolesnici s niskom LVEF, međutim apsolutni broj žrtava SCD s očuvanom LVEF je visok. Većina istraživanja vezanih uz procjenu rizika neinvazivnim metodama, provedena je u bolesnika s izrazito smanjenom LVEF (<40%), tako da o skupini bolesnika s LVEF>40%, odnosno srednjerizičnoj populaciji, nema pouzdanih podataka i potrebno je razviti bolje strategije procjene rizika. Trenutni dokazi ukazuju da programirana ventrikularna stimulacija može biti korisna u stratifikaciji rizika tih bolesnika. (66,70) Beta-blokatori dokazano smanjuju mortalitet u bolesnika s narušenom LVEF, a vjerojatno djeluju protektivno i u ovoj skupini bolesnika. Međutim, njihov učinak na incidenciju SCD nije dokazan. (5) Amiodaron je lijek izbora u pacijenata koji imaju simptomatske, ali ne i životnougrožavajuće aritmije kao što su ventrikularne ekstrasistole i nepostojana ventrikularna tahikardija, budući da ih učinkovito suprimira (71), a pritom nema učinka na mortalitet. (72)

#### **4. INSUFICIJENCIJA LIJEVOG VENTRIKULA**

Ventrikularne aritmije javljaju se u većine bolesnika sa srčanim zatajenjem (engl. *heart failure*, HF) zbog čega je nagla srčana smrt česta u ovoj populaciji te otprilike polovica bolesnika umire naglo. Što je srčano zatajenje izraženije, to je veća incidencija malignih aritmija. Otkrivanje bolesnika pod povećanim rizikom od iznenadne smrti izrazito je teško, a jedina dosljedna i neovisna varijabla koja se povezuje s povećanim rizikom od SCD je LVEF. Primarna prevencija SCD u pacijenata s narušenom LVEF sastoji se od farmakoterapije, ugradnje kardioverter-defibrilatora i srčane resinkronizacijske terapije.

Optimalna farmakološka terapija bolesnika sa srčanim zatajenjem i sistoličkom disfunkcijom, odnosno LVEF<35-40%, uključuje ACE inhibitore, beta-blokatore i antagoniste mineralokortikoidnih receptora (MRA). ACE inhibitori smanjuju ukupni mortalitet i broj hospitalizacija za 15 – 25%, pri čemu najbolji učinak imaju u pacijenata s najnižim vrijednostima LVEF. Mortalitet smanjuju primarno zbog sprječavanja progresivnog zatajenja srca. (73,74) Beta-blokatori, zbog svojih antiishemijskih i antiaritmjskih učinaka, ciljano smanjuju incidenciju SCD i ukupni mortalitet za 35%. MRA, kao eplerenon i spironolakton, poboljšavaju preživljenje pacijenata s teškim zatajenjem srca i zatajenjem nakon infarkta miokarda, ali isto tako i u skupini bolesnika s blagim simptomima (NYHA II). Točan mehanizam nije u potpunosti poznat, ali postoje određeni dokazi da sprječavaju promjene izvanstaničnog matriksa i fibrozu. MRA su jednako učinkoviti u pacijenata sa i bez ugrađenog ICD uređaja i smanjuju vjerojatnost SCD za 23%. (75,76) Diuretici i digoksin i dalje se propisuju mnogim pacijentima s HF, ali nemaju učinak na ukupni mortalitet niti incidenciju SCD. Amiodaron se, zbog već spomenutih nuspojava i izostanka učinka na mortalitet, ne preporučuje u terapiji HF. Međutim, u slučaju simptomatskih nepostojanih aritmija, antiaritmik je izbora jer ne utječe na ishod. (77) Mnogi bolesnici sa simptomima i znakovima zatajenja srca imaju očuvanu LVEF. U tih bolesnika, farmakološka terapija je manje učinkovita nego s narušenom LVEF, a čini se da češće umiru od nekardijalnih uzroka. (73,78)

Na dvije velike studije, SCD-HeFT (43) i MADIT-II (18), temelje se preporuke za primarnu prevenciju SCD ugradnjom ICD uređaja. U prvoj, ugradnja ICD uređaja bila je povezana sa smanjenjem ukupnog mortaliteta za 23% u odnosu na placebo, bez obzira je li riječ o ishemijskim ili neishemijskim uzrocima, a za 60% je smanjena incidencija SCD. Uočene su značajne razlike u djelotvornosti ICD u bolesnika s različitim NYHA statusom. U NYHA II skupini, ICD je smanjio mortalitet od kardijalnih uzroka za 50%, dok u NYHA III skupini nije bilo učinka. (43,79) U MADIT-II studiji, ICD je smanjio mortalitet od svih uzroka za 31%. Uz dokaze iz SCD-HeFT studije, povoljan učinak ugradnje ICD u zatajenju srca neishemijske etiologije potvrđen je i u metaanalizi autora Desai *et al.* (80) Trenutno ne postoje randomizirana klinička istraživanja učinka ICD terapije u asimptomatskih bolesnika s LVEF<35%, kao ni u bolesnika sa zatajenjem srca i očuvanom LVEF, pa se ne preporučuje u primarnoj prevenciji. ICD se također ne

preporučuje u bolesnika s teškim zatajenjem srca i simptomima NYHA IV skupine koji ne odgovaraju na lijekove i nisu kandidati za CRT, mehaničku cirkulacijsku potporu (engl. *ventricular assist device*) ili transplantaciju srca. (5) Međutim, pacijentima iz NYHA IV skupine koji su na transplantacijskoj listi, ICD bi mogao biti od koristi, budući da za transplantaciju često čekaju više od godinu dana, a imaju veliki rizik od nagle smrti. (81,82) Preporuke o ugradnji ICD u primarnoj prevenciji SCD prikazane su u Tablici 2, a predložene su u smjernicama Europskog kardiološkog društva iz 2015. (5)

Tablica 2 – Ugradnja ICD u pacijenata s insuficijencijom lijevog ventrikula

Preporuka	Razred <sup>a</sup>	Razina <sup>b</sup>
ICD se preporuča u primarnoj prevenciji SCD kod pacijenata sa simptomima skupine NYHA II – III nakon ≥3 mjeseca optimalne terapije, kod kojih je očekivano preživljenje dulje od 1 godine:		
• Ishemijska etiologija (najmanje 6 tjedana nakon infarkta miokarda)	I	A
• Neishemijska etiologija	I	B
ICD se može uzeti u obzir u primarnoj prevenciji SCD kod bolesnika koji su na listi za transplantaciju srca	IIa	C

<sup>a</sup> Razred preporuke; <sup>b</sup> Razina dokaza

Srčana resinkronizacijska terapija dokazano je učinkovita u određenih bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Za pacijente u sinusnom ritmu postoje preporuke Europskog kardiološkog društva, ovisno o postojanju bloka lijeve grane (engl. *left bundle branch block*, LBBB) i trajanju QRS kompleksa, a prikazane su u tablici 3. Dva velika randomizirana istraživanja, COMPANION (83) i CARE-HF (84), pokazala su da CRT smanjuje morbiditet i mortalitet u bolesnika s HF i simptomima skupine NYHA III i IV. U COMPANION studiji, u pacijenata s QRS≥120 ms i ugrađenim CRT-defibrilatorom (CRT-D) zabilježen je 36% manji ukupni mortalitet, a CRT-pacemaker (CRT-P), uz smanjenje ukupnog mortaliteta od 24%, nije utjecao na incidenciju SCD. U CARE-HF studiji dobiveni su slični rezultati, a nakon dugoročnog praćenja dokazan je i povoljan učinak CRT-P na incidenciju SCD, uz smanjenje od 46%. (85) Ta dva istraživanja snažan su dokaz na kojem počivaju preporuke za CRT u primarnoj prevenciji bolesnika sa srčanim zatajenjem, reduciranom LVEF, srednjim do teškim simptomima i produljenim QRS

kompleksom. Posebice je CRT učinkovita u prisutnosti LBBB. Istraživanja poput REVERSE (86), MADIT-CRT (87) i nekoliko metaanaliza (Sipahi *et al* (88), Cunningham *et al* (89)), pokazalo je da CRT nema učinak u bolesnika bez LBBB, pa za tu skupinu ne postoje jasne preporuke. U bolesnika s HF i trajanjem QRS<120 ms, CRT se ne preporučuje. U slučaju trajne fibrilacije atrijske (AF) i LVEF≤35%, CRT se može uzeti u obzir ako je 1) potrebna elektrostimulacija ventrikula ili pacijent zadovoljava kriterije za CRT i 2) ablacijom AV čvora ili farmakološkom kontrolom frekvencije postignuta je gotovo 100%-tna ventrikularna stimulacija CRT-om (razina preporuke IIa). (5) Dvije su studije uključivale pacijente s blagim simptomima zatajenja srca (NYHA I i II). U MADIT-CRT istraživanju, CRT-D je, u odnosu na ICD, dugoročno smanjio ukupni mortalitet za 40% u pacijenata s NYHA I i II, LVEF≤30% i QRS≥130 ms. Međutim, bez povoljnog učinka u pacijenata bez LBBB. (87) RAFT studija utvrdila je smanjenje ukupnog mortaliteta za 25%, što podržava CRT terapiju u ovoj skupini bolesnika. (90)

Tablica 3 – CRT kao metoda primarne prevencije SCD u srčanoj insuficijenciji i sinusnom ritmu

Preporuka	Razred <sup>a</sup>	Razina <sup>b</sup>
CRT se preporuča u NYHA III i IV pacijenata s LVEF<35% i LBBB unatoč optimalnoj farmakoterapiji tijekom najmanje 3 mjeseca, uz očekivano preživljenje dulje od 1 godine:		
• Trajanje QRS kompleksa >150 ms	I	A
• Trajanje QRS kompleksa 120-150 ms	I	B
CRT se može uzeti u obzir u NYHA III i IV pacijenata s LVEF<35% bez LBBB unatoč optimalnoj farmakoterapiji tijekom najmanje 3 mjeseca, uz očekivano preživljenje dulje od 1 godine:		
• Trajanje QRS kompleksa >150 ms	IIa	B
• Trajanje QRS kompleksa 120-150 ms	IIb	B
CRT-D se preporuča u NYHA II pacijenata s trajanjem QRS>130 ms, LVEF<35% i LBBB unatoč optimalnoj farmakoterapiji tijekom 3 mjeseca, uz očekivano preživljenje dulje od 1 godine	I	A
CRT-D se može uzeti u obzir za prevenciju hospitalizacije u NYHA II pacijenata s trajanjem QRS≥150 ms, LVEF≤35% i bez obzira na morfologiju QRS kompleksa unatoč optimalnoj farmakoterapiji tijekom 3 mjeseca, uz očekivano preživljenje dulje od 1 godine	IIb	A

<sup>a</sup> Razred preporuke; <sup>b</sup> Razina dokaza

## 5. KARDIOMIOPATIJE

Kardiomiopatije su raznolika skupina bolesti srca kod kojih postoji strukturni ili funkcionalni poremećaj srčanog mišića, u odsutnosti koronarne bolesti srca, hipertenzije, valvularne bolesti ili kongenitalne bolesti srca koja bi mogla uzrokovati takav poremećaj. Klasificiraju se s obzirom na specifičan morfološki ili funkcionalni fenotip, a svaki od njih se subklasificira u nasljedni ili nenasljedni tip. Gotovo sve kardiomiopatije nose rizik ventrikularnih aritmija i nagle srčane smrti, koji se razlikuje od bolesti do bolesti. (91)

### 5.1 DILATACIJSKA KARDIOMIOPATIJA

Dilatacijska kardiomiopatija (engl. *dilated cardiomyopathy*, DCM) definira se prisutnošću dilatacije i sistoličke disfunkcije lijevog ventrikula, koja nije uzrokovana hipertenzijom, valvularnom ili koronarnom bolešću srca. Prevalencija DCM u općoj populaciji nije točno poznata. U odraslih se češće javlja u muškaraca, a procijenjena godišnja incidencija je 7 na 100 000 stanovnika. Genetske mutacije mogu se naći u najmanje 20% odraslih ljudi s DCM, a klinički se nalaze znakovi bolesti u 10 – 20% njihovih rođaka. Najčešće je riječ o mutacijama gena koji kodiraju proteine sarkomera i dezmosoma, a česte su i mutacije lamina A/C (*LMNA*) i dezmina. Različite upalne, infektivne i sistemne bolesti te lijekovi i toksini, mogu biti uzrok stečene DCM. (91–93) Glavni uzroci smrti u DCM su progresivno srčano zatajenje, SCD kao posljedica VA ili rjeđe bradiaritmije. Istraživanja neinvazivnih varijabli koje bi pomogle u stratifikaciji rizika za SCD, kao alternirajući T-val i fragmentirani QRS, nisu dala zadovoljavajuće rezultate. S druge strane, invazivne pretrage, poput EPS i PVS mogle bi biti korisne u ovih bolesnika. (94)

Preporuke za primarnu prevenciju SCD u bolesnika s DCM temelje se na metanalizi 5 randomiziranih kliničkih studija (CAT, AMIOVIRT, DEFINITE, SCD-HeFT i COMPANION), kojom je utvrđeno statistički značajno smanjenje mortaliteta od svih uzroka u skupini bolesnika s ugrađenim ICD uređajem za 36%. (80) ESC predlaže 1)

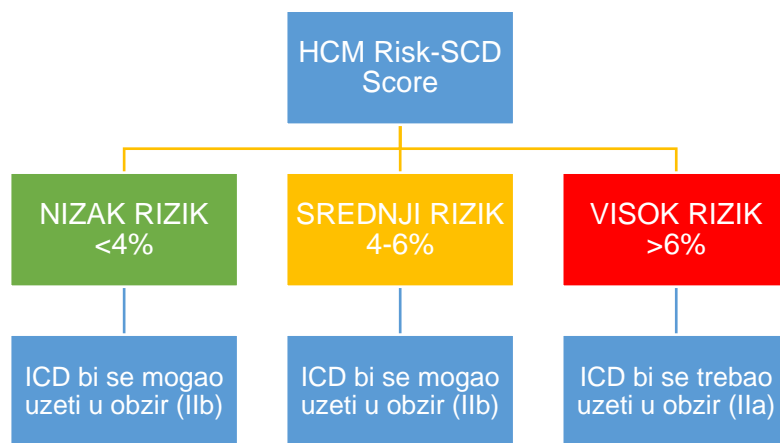
optimalnu farmakološku terapiju ACE inhibitorima, beta-blokatorima i MRA (razred preporuke I); 2) Ugradnju ICD u pacijenata s DCM, simptomima skupine NYHA II-III i LVEF $\leq$ 35% unatoč optimalnoj farmakoterapiji tijekom 3 mjeseca, uz očekivano preživljenje dulje od 1 godine (razred preporuke I); 3) Ugradnju ICD u pacijenata s DCM i dokazanom mutacijom *LMNA*, te rizičnim faktorima koji uključuju NSVT tijekom monitoriranja EKG-a, LVEF $<$ 45% na prvoj evaluaciji, muški spol i *non-missense* mutacije (razred preporuke IIa). (5)

## 5.2 HIPERTROFIJSKA KARDIOMIOPATIJA

Hipertrofijska kardiomiopatija (engl. *hypertrophic cardiomyopathy*, HCM) definira se povećanom debljinom stijenke lijevog ventrikula ( $\geq$ 15 mm), koja se ne može objasniti sistemnom hipertenzijom niti valvularnom bolešću srca. Prevalencija HCM na različitim kontinentima i u različitim istraživanjima kreće se između 0,02 – 0,23% u odrasloj populaciji. Iako se HCM najčešće nasljeđuje autosomno dominantno (60%), većina istraživanja ukazuje na češću pojavu u muškog spola. Najčešće je riječ o mutacijama gena koji kodiraju proteine sarkomera. Godišnji opći kardiovaskularni mortalitet kreće se između 1 – 2%, a smrt od maligne aritmije oko 0,8%. (95)

U stratifikaciji rizika u pacijenata s HCM, ESC preporuča korištenje kalkulatora rizika (HCM Risk-SCD) koji procjenjuje petogodišnji rizik od SCD. Pritom koristi varijable koje su u barem jednoj objavljenoj statističkoj analizi bile povezane sa značajno većim rizikom za SCD. Rizik bi se trebao procijeniti prilikom dijagnoze HCM, a potom u redovitim razmacima od 1 ili 2 godine. Kalkulatoru se može pristupiti online, putem mrežne stranice <http://doc2do.com/hcm/webHCM.html>. Namijenjen je pacijentima u dobi od 16 godina ili više i ne bi se trebao koristiti u vrhunskih sportaša ili u metaboličkim i infiltracijskim bolestima. Ostali pokazatelji, za koje su potrebna daljnja istraživanja, su fibroza miokarda utvrđena pomoću CMR, apikalna aneurizma LV i višestruke mutacije gena. Ti pokazatelji mogli bi pomoći u postupanju s pacijentima s umjerenim rizikom za SCD. (95)

Pacijentima s HCM trebalo bi preporučiti prestanak bavljenja teškom fizičkom aktivnošću i natjecateljskim sportom, osobito ako imaju prepoznate rizične faktore za SCD. Disopiramid i beta-blokatori koriste se u liječenju opstrukcije izlaznog dijela LV (engl. *left ventricular outflow tract*, LVOT), ali nema dokaza da smanjuju incidenciju SCD. Kirurška mijektomija ili alkoholna ablacija LVOT ne smanjuju rizik SCD-a u tih pacijenata. Preporuke za ugradnju ICD temelje se na izračunatom petogodišnjem riziku pomoću HCM Risk-SCD kalkulatora. Uz anamnezu i klinički status, pretrage koje treba provesti su 48-satni Holter EKG, transtorakalna ehokardiografija i test opterećenja. Svakako u obzir treba uzeti dob, životne navike, socioekonomski status i opće zdravlje pacijenta. (95) Na slici 1 prikazane su ESC preporuke za ugradnju ICD u ovisnosti o petogodišnjem riziku. (5)



Slika 1 - Preporuke za ugradnju ICD u HCM u ovisnosti o petogodišnjem riziku za SCD

### 5.3 ARITMOGENA KARDIOMIOPATIJA DESNOG VENTRIKULA

Aritmogena kardiomiopatija desnog ventrikula (engl. *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*, ARVC), za razliku od DCM i HCM, definira se na temelju histološke slike, za koju je karakteristična progresivna zamjena miokarda desnog ventrikula masnim i vezivnim tkivom. Klinički, ARVC karakterizira strukturni i funkcionalni poremećaj desnog ventrikula, a u više od 50% slučajeva zahvaćen je i lijevi ventrikul, što

stvara fenotip DCM. Većina slučajeva ARVC uzrokovana je autosomno dominantno nasljednim mutacijama gena koji kodiraju plakofilin 2 i druge proteine dezmosoma, a rjeđe se javljaju recesivni oblici (npr. Carvajalov sindrom i Naxosova bolest). Prevalencija ARVC kreće se između 1:1000 do 1:5000 u općoj populaciji, i unatoč tome što je rijetka bolest, čest je uzrok SCD u mladih ljudi i sportaša. Karakteriziraju je VA, HF i SCD, a prve kliničke manifestacije javljaju se između 2. i 4. desetljeća života. (91,96,97)

U primarnoj prevenciji SCD kod pacijenata s ARVC, preporuča se savjetovanje o izbjegavanju teškog fizičkog napora i prestanku natjecateljskog sporta. Pretpostavlja se da treninzi izdržljivost vjerojatno egzacerbiraju manifestaciju ARVC u nositelja mutacije. U pacijenata s čestim VES i NSVT, beta-blokatori u maksimalnoj dozi uklanjaju simptome. Zbog različitosti ishoda liječenja u različitim istraživanjima, ne postoje jasne preporuke za profilaktičnu ugradnju ICD. Rizični faktori, koji se tiču primarne prevencije, su neobjašnjiva sinkopa, česte NSVT, SCD u obiteljskoj anamnezi, ekstenzivne promjene desnog ventrikula, značajno produljen QRS kompleks, kasno pojačanje signala gadolinijem pri CMR, disfunkcija LV i indukcija VT pri EPS. Prema trenutnom konsenzusu ESC, ICD bi se trebao uzeti u obzir u slučaju neobjašnjive sinkope, dok bi u ostalih bolesnika trebalo detaljno provjeriti rizične faktore, mogućnost komplikacija, životne navike i socioekonomski status. (5)

## **6. NASLJEDNI POREMEĆAJI IONSKIH KANALA**

### **6.1 SINDROM DUGOG QT INTERVALA**

Sindrom dugog QT intervala (engl. *long QT syndrome*, LQTS) karakteriziran je produljenim QT intervalom i velikom učestalošću ventrikularnih aritmija, koje su uglavnom potaknute adrenergičnom stimulacijom. U ESC smjernicama iz 2015. (5) izmijenjeni su dijagnostički kriteriji za LQTS, pa je za dijagnozu potreban korigirani QT (QTc)  $\geq 480$  ms ili više od 3 boda prema kriterijima Schwartz *et al.* (98) U slučaju neobjašnjive sinkope, za dijagnozu je dovoljan QTc  $\geq 460$  ms. Bez obzira na duljinu QT intervala, LQTS



dijagnoza postavlja se ako je potvrđena patogena mutacija. Dosad su utvrđene mutacije 13 gena koje se povezuju s LQTS, a većina gena kodira podjedinice kalijevih, natrijskih i kalcijevih voltažnih kanala. Genetskim testiranjem pacijenata s LQTS otkriva se patogena mutacija u 75% slučajeva, pri čemu je u 90% slučajeva riječ o mutacijama gena KCNQ1, KCNH2 i SCN5A. LQTS se kategorizira u 3 skupine, ovisno o tipu nasljeđivanja (autosomno dominantno ili recesivno) i postojanju ekstrakardijalnih poremećaja (dismorfije lica, sindaktilija, autizam, kongenitalna gluhoća itd.). Prosječna dob pojave prvih simptoma je 14 godina, a godišnja stopa SCD u neliječenih bolesnika iznosi 0,33 – 0,9%. (5,21,99)

U procjeni individualnog rizika trebalo bi uzeti u obzir kliničke, elektrokardiografske i genetske parametre. Najveći rizični faktori za SCD u LQTS su preživljeni SCA i sinkope. Žene s LQTS imaju smanjeni rizik nepovoljnih događaja za vrijeme trudnoće, međutim imaju povećan rizik tijekom 9 mjeseci postpartalnog razdoblja, posebice žene s LQT2 genotipom. (100) Čini se da i u ostalih pacijenata s LQT1 i LQT2, vrsta i mjesto mutacije uvjetuju različiti rizik, ali potrebna su daljnja istraživanja za primjenu u kliničkoj praksi. U svih pacijenata s LQTS preporučuje se izbjegavanje lijekova koji prolongiraju QT interval, stroga regulacija elektrolitskog statusa u stanjima kao što su proljev i povraćanje, te izbjegavanje specifičnih okidača aritmija, kao što su plivanje u LQTS1 ili glasna buka u LQTS2. Beta-blokatori također smanjuju rizik nepovoljnih kardijalnih događaja u svih pacijenata, a trebali bi se uzeti u obzir i u slučaju normalne duljine trajanja QT intervala ako je potvrđena patogena mutacija, budući da kod tih pacijenata procijenjeni rizik nepovoljnog događaja od rođenja do 40. godine iznosi 10%. Profilaktična ugradnja ICD mogla bi se uzeti u obzir nakon individualne procjene u visokorizičnih bolesnika, kao što su žene s LQT2 i  $QTc > 500$  ms, zatim pacijenti s  $QTc > 500$  ms i znakovima električne nestabilnosti te pacijenti s visokorizičnim genotipom. Rođacima bolesnika s potvrđenom mutacijom u prvom koljenu preporuča se genetsko savjetovanje i testiranje. (5)

## 6.2 SINDROM KRATKOG QT INTERVALA

Sindrom kratkog QT intervala (engl. *short QT syndrome*, SQTs) obilježava skraćeno trajanje repolarizacije srčanog mišića, što se manifestira kraćim trajanjem QT intervala na elektrokardiogramu i podloga je razvoju životnougrožavajućih aritmija. Dijagnosticira se na temelju  $QTc \leq 340$  ms, ili  $QTc \leq 360$  ms i postojanju barem jednog od sljedećih kriterija: potvrđena patogena mutacija; SQTs u obiteljskoj anamnezi; SCD u dobi <40 godina u obiteljskoj anamnezi; preživljena epizoda VT/VF bez poznate bolesti srca. SQTs je visoko letalan u svim dobnim skupinama, počevši od dojenačkog razdoblja kada je incidencija SCA najveća. Vjerojatnost SCA do 40. godine života veća je od 40%. (5,101)

Strategije primarne prevencije SCD u SQTs nisu razrađene zbog nedostatka pouzdanih rizičnih faktora za SCA. ICD bi se mogao preporučiti u barem nekih pacijenata sa SQTs i snažnom obiteljskom povezanosti, međutim nema dokaza na kojima bi se mogle temeljiti opće preporuke. (5,101) Podaci manjih kohortnih istraživanja ukazuju da kinidin i sotalol mogu produljiti QT interval i posljedično smanjiti rizik od životnougrožavajućih aritmija, pa bi se ti lijekovi mogli uzeti u obzir. (102)

## 6.3 BRUGADIN SINDROM

Brugadin sindrom je nasljedna kanalopatija s autosomno dominantnim tipom nasljeđivanja, karakterizirana izostankom strukturnog poremećaja srca, specifičnim elektrokardiogramom i povećanim rizikom od SCD. Najmanje 12 gena povezuje se s nastankom Brugadina sindroma. Dijagnosticira se na temelju elevacije ST spojnice  $\geq 2$  mm, morfologije tipa 1, u desnim prekordijalnim odvodima V1 i V2. Navedeni nalaz može postojati spontano ili se javiti nakon provokacijskog testa intravenskom primjenom blokatora natrijskih kanala. Prevalencija ovog sindroma varira u različitim dijelovima svijeta između 1/1000 i 1/10 000, a čini se da je veća u zemljama jugoistočne Azije. Zbog različite penetrantnosti ovisno o spolu i dobi, sindrom se češće manifestira u odraslih

muškaraca. VF se najčešće javlja oko 40. godine, obično u mirovanju ili tijekom spavanja, a okidači mogu biti i vrućica, obilni obroci ili prevelik unos alkohola. U asimptomatskih bolesnika, godišnja incidencija malignih aritmija je 1%. (5,103–105)

U sklopu primarne prevencije SCD, pacijentima s Brugadaim sindromom preporuča se izbjegavanje lijekova koji mogu inducirati elevaciju ST-segmenta, kao što su blokatori natrijskih kanala (ajmalin, flekainid), triciklički antidepresivi, određeni antiepileptici i anestetici (<http://www.brugadadrugs.org/avoid>). Potrebno je striktno snižavati povišenu tjelesnu temperaturu i izbjegavati obilne obroke i alkohol. Jedina terapijska metoda kojom se može smanjiti rizik za SCD je ugradnja ICD, međutim ne postoje jasne preporuke za primarnu prevenciju. Vrijednost PVS u stratifikaciji rizika još se istražuje, a dosadašnja istraživanja nisu jednoznačna. ICD bi se mogao uzeti u obzir u pacijenata koji razviju VF za vrijeme PVS. Od farmakoterapije razmatra se preventivna primjena kinidina, budući da je pokazano da smanjuje inducibilnost za vrijeme PVS. (5,106)

## 7. ZAKLJUČAK

Unatoč uložnim golemim naporima proteklih godina, predviđanje i sprječavanje SCD još uvijek je jedan od najvećih izazova suvremene kardiologije. Prva klinička manifestacija životnougrožavajuće aritmije često je letalna pa je samim time prepoznavanje bolesnika pod visokim rizikom izuzetno važno. Budući da procjena rizika za SCD različitim invazivnim i neinvazivnim metodama i dalje nije zadovoljavajuća, kliničari često nemaju znanstveno utemeljena uporišta za izbor preventivne metode. Novije mogućnosti, koje uključuju genotipizaciju, EKG probir i slikovne metode, još uvijek nisu dovoljno istražene. Primjerice, istraživanja o genetskim predispozicijama za SCD daju obećavajuće rezultate, a razvojem novih, bržih i jeftinijih metoda genotipizacije, u budućnosti bi mogle biti korisne u procjeni rizika. Što prije je potrebno razviti učinkovite metode i biljege koji bi identificirali asimptomatske bolesnike pod visokim rizikom, a mogli bi se primjenjivati kao metoda probira opće populacije, za što još ne postoje jasne smjernice.

Procjenjuje se da je oko 40% smanjenja incidencije nagle srčane smrti posljednjih desetljeća, direktna posljedica kontrole rizičnih faktora za CAD kao što su ukupni serumski kolesterol, glukoza, krvni tlak, pušenje i pretilost, a slično se odnosi i na sprječavanje progresije HF. Zbog toga je potrebno nastaviti s unaprjeđenjem kontrole rizika u svakodnevnoj praksi, ali i provesti daljnja istraživanja drugih uzroka SCD kako bi se dodatno smanjila incidencija.

Pokazatelj rizika koji se, unatoč slaboj osjetljivosti i specifičnosti, dvadesetak godina koristi u prevenciji SCD je ejekcijska frakcija lijevog ventrikula. LVEF se jedini dosljedno povezuje s povećanim rizikom od SCD te se na osnovi ovog parametra temelje najviše razine preporuke u ESC smjernicama. Tako se definitivno preporuča ugradnja ICD uređaja u bolesnika sa simptomima HF ishemijske i neishemijske etiologije i  $LVEF \leq 35\%$  nakon minimalno 3 mjeseca optimalne farmakološke terapije. Nakon infarkta miokarda, potrebna je reevaluacija LVEF nakon 6-12 tjedana kako bi se donijela odluka o eventualnoj ugradnji ICD. Korist EPS-a u tom ranom periodu nakon MI potrebno je dalje istraživati. Problem primarne prevencije SCD leži i u činjenici da je od objave najvažnijih

randomiziranih istraživanja, vezanih uz profilaktičnu ugradnju ICD-a u bolesnika s HF, proteklo više od desetljeća. U tom razdoblju došlo je do značajnih promjena u bolesničkoj populaciji, pa su tako bolesnici stariji, imaju više komorbiditeta kao što su AF ili kronična bubrežna bolest, a stalno se mijenjaju i metode liječenja.

Suvremena revaskularizacija i sekundarna prevencija nakon MI omogućila je da većina bolesnika očuva funkciju lijevog ventrikula. Ti bolesnici imaju značajno niži rizik od SCD nego bolesnici s niskom LVEF, međutim apsolutni broj žrtava SCD s očuvanom LVEF je visok. Zabrinjavajući je podatak da više od polovice žrtava SCD ima očuvanu funkciju lijevog ventrikula. Mehanizmi koji dovode do nagle smrti u tih bolesnika još uvijek su nepoznati i potrebna su specifična istraživanja na interdisciplinarnoj razini. (5)

## **8. ZAHVALE**

Ovim putem zahvaljujem svom mentoru, prof.dr.sc. Davoru Puljeviću, na savjetima i stručnoj pomoći tijekom pisanja ovog rada.

Posebice zahvaljujem mami, tati, sestrama Mariji i Sanji i djevojci Nini na pruženoj ljubavi, podršci i razumijevanju.

## 9. LITERATURA

1. Niemeijer MN, Van Den Berg ME, Leening MJG, Hofman A, Franco OH, Deckers JW, i ostali. Declining incidence of sudden cardiac death from 1990–2010 in a general middle-aged and elderly population: The Rotterdam Study. *Hear Rhythm*. 2015.;12:123–9.
2. Mendis S, Puska P, Norrving B, World Health Organization., World Heart Federation., World Stroke Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization; 2011. 155 str.
3. Eckart RE, Shry EA, Burke AP, Mcnear JA, Appel DA, Castillo-Rojas LM, i ostali. Sudden Death in Young Adults An Autopsy-Based Series of a Population Undergoing Active Surveillance. *JAC*. 2011.;58:1254–61.
4. Priori SG, Chairperson HRS, Wilde AA, Chairperson E, Horie M, Chairperson A, i ostali. HRS / EHRA / APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *Hear Rhythm*. 2013.;1–32.
5. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, i ostali. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 01. studeni 2015.;36(41):2793–867.
6. Buxton AE, Calkins H, Callans DJ, DiMarco JP, Fisher JD, Greene HL, i ostali. ACC/AHA/HRS 2006 key data elements and definitions for electrophysiological studies and procedures: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (ACC/AHA/HRS Writing Committee to Develop D. *J Am Coll Cardiol*. 05. prosinac 2006;48(11):2360-96.
7. Mazzanti A, O'Rourke S, Ng K, Miceli C, Borio G, Curcio A, i ostali. The usual suspects in sudden cardiac death of the young: A focus on inherited

- arrhythmogenic diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* travanj 2014;12(4):499-519.
8. Basso C, Carturan E, Pilichou K, Rizzo S, Corrado D, Thiene G. Sudden cardiac death with normal heart: molecular autopsy. *Cardiovasc Pathol.* 2010.;19:321–5.
  9. Basso C, Aguilera B, Banner J, Cohle S, d’Amati G, de Gouveia RH, i ostali. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch. prosinac* 2017.;471(6):691–705.
  10. Wellens HJJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, Buxton AE, Goldberger JJ, Hohnloser SH, i ostali. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur Heart J.* 01. srpanj 2014.;35(25):1642–51.
  11. Lloyd-Jones DM, Wilson PWF, Larson MG, Beiser A, Leip EP, D ’agostino RB, i ostali. Framingham Risk Score and Prediction of Lifetime Risk for Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol.* 01. srpanj 2004;94(1):20-4..
  12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, i ostali. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 01. kolovoz 2016.;37(29):2315–81.
  13. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetière P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation.* 20. travanj 1999.;99(15):1978–83.
  14. Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, Austin MA, Psaty BM, Lemaitre RN, i ostali. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation.* 20. siječanj 1998.;97(2):155–60.
  15. Dekker LRC, Bezzina CR, Henriques JPS, Tanck MW, Koch KT, Alings MW, i ostali. Familial sudden death is an important risk factor for primary ventricular fibrillation: a case-control study in acute myocardial infarction patients. *Circulation.* 12. rujanj 2006.;114(11):1140–5.
  16. Bezzina CR, Pazoki R, Bardai A, Marsman RF, S G de Jong JS, Blom MT, i



- ostali. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus at 21q21 for ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Nat Publ Gr.* 2010.;42(8).
17. Arking DE, Juntila MJ, Goyette P, Huertas-Vazquez A, Eijgelsheim M, Blom MT, i ostali. Identification of a sudden cardiac death susceptibility locus at 2q24.2 through genome-wide association in European ancestry individuals. *PLoS Genet.* lipanj 2011.;7(6):e1002158.
  18. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, i ostali. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 21. ožujak 2002.;346(12):877–83.
  19. Scott PA, Barry J, Roberts PR, Morgan JM. Brain natriuretic peptide for the prediction of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias: A meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 01. listopad 2009.;11(10):958–66.
  20. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabò P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of Left Ventricular Hypertrophy and Risk of Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 15. lipanj 2000.;342(24):1778–85.
  21. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, i ostali. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. *N Engl J Med.* 08. svibanj 2003.;348(19):1866–74.
  22. Ljungqvist A, Jenoure PJ, Engebretsen L, Alonso JM, Bahr R, Clough AF, i ostali. The International Olympic Committee (IOC) consensus statement on periodic health evaluation of elite Athletes, March 2009. *Clin J Sport Med.* 2009.;19(5):347–65.
  23. Steinvil A, Chundadze T, Zeltser D, Rogowski O, Halkin A, Galily Y, i ostali. Mandatory Electrocardiographic Screening of Athletes to Reduce Their Risk for Sudden Death: Proven Fact or Wishful Thinking? *J Am Coll Cardiol.* 15. ožujak 2011.;57(11):1291–6.
  24. Viskin S. Antagonist: Routine screening of all athletes prior to participation in competitive sports should be mandatory to prevent sudden cardiac death.

25. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, i ostali. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol.* 01. listopad 2013.;62(14):1290–7.
26. Sawant AC, Bhonsale A, te Riele ASJM, Tichnell C, Murray B, Russell SD, i ostali. Exercise has a disproportionate role in the pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy in patients without desmosomal mutations. *J Am Heart Assoc.* prosinac 2014.;3(6):e001471.
27. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, Syrris P, Hughes S, Tome Esteban MT, i ostali. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J.* 01. srpanj 2008.;29(13):1670–80.
28. Christiaans I, Birnie E, Bonzel GJ, Wilde AAM, van Langen IM. Uptake of genetic counselling and predictive DNA testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet.* 2008.;16(10):1201–7.
29. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo J-C, Elliott PM, Fanciulli A, i ostali. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 19. ožujak 2018.;
30. Marine JE, Shetty V, Chow G V, Wright JG, Gerstenblith G, Najjar SS, i ostali. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced nonsustained ventricular tachycardia in asymptomatic volunteers: BLSA (Baltimore Longitudinal Study of Aging). *J Am Coll Cardiol.* 13. kolovoz 2013.;62(7):595–600.
31. Volosin K, Stadler RW, Wyszynski R, Kirchhof P. Tachycardia detection performance of implantable loop recorders: results from a large „real-life“ patient cohort and patients with induced ventricular arrhythmias. *Europace.* 01. kolovoz 2013.;15(8):1215–22.
32. Kamath GS, Zareba W, Delaney J, Koneru JN, McKenna W, Gear K, i ostali. Value of the signal-averaged electrocardiogram in arrhythmogenic right

- ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Hear Rhythm*. veljača 2011.;8(2):256–62.
33. Prastaro M, D'Amore C, Paolillo S, Losi M, Marciano C, Perrino C, i ostali. Prognostic role of transthoracic echocardiography in patients affected by heart failure and reduced ejection fraction. *Heart Fail Rev*. 30. svibanj 2015.;20(3):305–16.
  34. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Gagarin D, Philips B, i ostali. Incidence and Predictors of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Undergoing Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation for Primary Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 27. rujan 2011.;58(14):1485–96.
  35. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral Erythromycin and the Risk of Sudden Death from Cardiac Causes. *N Engl J Med*. 09. rujan 2004.;351(11):1089–96.
  36. Mosholder AD, Mathew J, Alexander JJ, Smith H, Nambiar S. Cardiovascular Risks with Azithromycin and Other Antibacterial Drugs. *N Engl J Med*. 02. svibanj 2013.;368(18):1665–8.
  37. Belardinelli L, Giles WR, Rajamani S, Karagueuzian HS, Shryock JC. Cardiac late Na<sup>+</sup>current: Proarrhythmic effects, roles in long QT syndromes, and pathological relationship to CaMKII and oxidative stress. *Hear Rhythm*. 2015.;12(2):440–8.
  38. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary Report: Effect of Encainide and Flecainide on Mortality in a Randomized Trial of Arrhythmia Suppression after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 10. kolovoz 1989.;321(6):406–12.
  39. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, i ostali. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Hear Rhythm*. 2017.;
  40. Kontos MC, Diercks DB, Michael Ho P, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment

- and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute  $\beta$ -blocker therapy: Results from the American College of Cardiology's NCDR  $\text{\textcircled{R}}$ . *Am Heart J.* 2011.;161:864–70.
41. Connolly SJ. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: Meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet.* 15. studeni 1997.;350(9089):1417–24.
  42. Claro JC, Candia R, Rada G, Baraona F, Larrondo F, Letelier LM. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death. *Cochrane Database Syst Rev.* 08. prosinac 2015;(12):CD008093
  43. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, i ostali. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 20. siječanj 2005.;352(3):225–37.
  44. Thomas KL, Al-Khatib SM, Likhnygina Y, Solomon SD, Kober L, McMurray JJV, i ostali. Amiodarone use after acute myocardial infarction complicated by heart failure and/or left ventricular dysfunction may be associated with excess mortality. *Am Heart J.* 2008.;155(1):87–93.
  45. Alberte C, Zipes DP. Use of nonantiarrhythmic drugs for prevention of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol.* rujanj 2003.;14(9 Suppl):S87-95.
  46. Dries DL, Domanski MJ, Waclawiw MA, Gersh BJ. Effect of antithrombotic therapy on risk of sudden coronary death in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 01. travanj 1997.;79(7):909–13.
  47. Mitchell LB, Powell JL, Gillis AM, Kehl V, Hallstrom AP. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *J Am Coll Cardiol.* 02. srpanj 2003.;42(1):81–7.
  48. Smith T, Jordaens L, Theuns DAMJ, van Dessel PF, Wilde AA, Hunink MGM. The cost-effectiveness of primary prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a European analysis. *Eur Heart J.* 01. siječanj 2013.;34(3):211–9.

49. Goldenberg I, Gillespie J, Moss AJ, Hall WJ, Klein H, McNitt S, i ostali. Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation*. 28. rujan 2010.;122(13):1265–71.
50. Garnreiter JM, Pilcher TA, Etheridge SP, Saarel E V. Inappropriate ICD shocks in pediatrics and congenital heart disease patients: Risk factors and programming strategies. *Hear Rhythm*. 01. svibanj 2015.;12(5):937–42.
51. van der Heijden AC, Borleffs CJW, Buiten MS, Thijssen J, van Rees JB, Cannegieter SC, i ostali. The clinical course of patients with implantable cardioverter-defibrillators: Extended experience on clinical outcome, device replacements, and device-related complications. *Hear Rhythm*. lipanj 2015.;12(6):1169–76.
52. Bardy GH, Smith WM, Hood MA, Crozier IG, Melton IC, Jordaens L, i ostali. An Entirely Subcutaneous Implantable Cardioverter–Defibrillator. *N Engl J Med*. 30. srpanj 2010.;363(1):36–44.
53. Weiss R, Knight BP, Gold MR, Leon AR, Herre JM, Hood M, i ostali. Safety and efficacy of a totally subcutaneous implantable-cardioverter defibrillator. *Circulation*. 27. kolovoz 2013.;128(9):944–53.
54. Jarman JWE, Lascelles K, Wong T, Markides V, Clague JR, Till J. Clinical experience of entirely subcutaneous implantable cardioverterdefibrillators in children and adults: Cause for caution. *Eur Heart J*. 01. lipanj 2012.;33(11):1351–9.
55. Klein HU, Goldenberg I, Moss AJ. Risk stratification for implantable cardioverter defibrillator therapy: the role of the wearable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J*. 01. kolovoz 2013.;34(29):2230–42.
56. Kutiyafa V, Moss AJ, Klein H, Biton Y, McNitt S, MacKecknie B, i ostali. Use of the wearable cardioverter defibrillator in high-risk cardiac patients: data from the Prospective Registry of Patients Using the Wearable Cardioverter Defibrillator

- (WEARIT-II Registry). *Circulation*. 27. listopad 2015.;132(17):1613–9.
57. Kao AC, Krause SW, Handa R, Karia D, Reyes G, Bianco NR, i ostali. Wearable defibrillator use in heart failure (WIF): results of a prospective registry. *BMC Cardiovasc Disord*. 12. prosinac 2012.;12:123.
  58. Capucci A, Aschieri D, Piepoli MF, Bardy GH, Iconomu E, Arvedi M. Tripling survival from sudden cardiac arrest via early defibrillation without traditional education in cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 27. kolovoz 2002.;106(9):1065–70.
  59. Moriwaki Y, Tahara Y, Iwashita M, Kosuge T, Suzuki N. Risky locations for out-of-hospital cardiopulmonary arrest in a typical urban city. *J Emerg Trauma Shock*. listopad 2014.;7(4):285–94.
  60. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Toff WD, Tonkin AM, i ostali. Rationale and design of the Home Automatic External Defibrillator Trial (HAT). *Am Heart J*. 01. ožujak 2008.;155(3):445–54.
  61. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, i ostali. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 07. siječanj 2018.;39(2):119–77.
  62. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, i ostali. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 14. siječanj 2016.;37(3):267–315.
  63. Piccini JP, Hranitzky PM, Kilaru R, Rouleau J-L, White HD, Aylward PE, i ostali. Relation of Mortality to Failure to Prescribe Beta Blockers Acutely in Patients With Sustained Ventricular Tachycardia and Ventricular Fibrillation Following Acute Myocardial Infarction (from the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial [VALIANT] Re. *Am J Cardiol*. 01. prosinac 2008.;102(11):1427–32.
  64. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, i ostali.

- Prophylactic Use of an Implantable Cardioverter–Defibrillator after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 09. prosinac 2004.;351(24):2481–8.
65. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, i ostali. Defibrillator Implantation Early after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 08. listopad 2009.;361(15):1427–36.
  66. Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, Gold MR, Greer GS, Prystowsky EN, i ostali. Electrophysiologic Testing to Identify Patients with Coronary Artery Disease Who Are at Risk for Sudden Death. *N Engl J Med*. 29. lipanj 2000.;342(26):1937–45.
  67. Zaman S, Sivagangabalan G, Narayan A, Thiagalingam A, Ross DL, Kover P. Outcomes of early risk stratification and targeted implantable cardioverter-defibrillator implantation after ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 21. srpanj 2009.;120(3):194–200.
  68. Exner D V., Kavanagh KM, Slawnych MP, Mitchell LB, Ramadan D, Aggarwal SG, i ostali. Noninvasive Risk Assessment Early After a Myocardial Infarction: The REFINE Study. *J Am Coll Cardiol*. 11. prosinac 2007.;50(24):2275–84.
  69. Søholm H, Lønborg J, Andersen MJ, Vejstrup N, Engstrøm T, Møller JE, i ostali. Repeated echocardiography after first ever ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention--is it necessary? *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care*. 15. prosinac 2015.;4(6):528–36.
  70. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, Archontakis S, Dilaveris P, Vouliotis A, i ostali. Prognostic value of programmed ventricular stimulation for sudden death in selected high risk patients with structural heart disease and preserved systolic function. *Int J Cardiol*. 20. listopad 2014.;176(3):1449–51.
  71. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet*. 08. ožujak 1997.;349(9053):675–82.

72. Julian D, Camm A, Frangin G, Janse M, Munoz A, Schwartz P, i ostali. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet*. 08. ožujak 1997.;349(9053):667–74.
73. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, i ostali. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 14. srpanj 2016.;37(27):2129–200.
74. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 10. svibanj 1995.;273(18):1450–6.
75. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, i ostali. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*. 06. siječanj 2011.;364(1):11–21.
76. Bapojc SR, Bahia A, Hokanson JE, Peterson PN, Heidenreich PA, Lindenfeld J, i ostali. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with left ventricular systolic dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Heart Fail*. ožujak 2013.;6(2):166–73.
77. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, i ostali. Amiodarone in Patients with Congestive Heart Failure and Asymptomatic Ventricular Arrhythmia. *N Engl J Med*. 13. srpanj 1995.;333(2):77–82.
78. Chan MMY, Lam CSP. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? *Eur J Heart Fail*. lipanj 2013;15(6):604-13.
79. Packer DL, Prutkin JM, Hellkamp AS, Mitchell LB, Bernstein RC, Wood F, i ostali. Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: Analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial. *Circulation*. 01. prosinac 2009.;120(22):2170–6.
80. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-



- analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 15. prosinac 2004.;292(23):2874–9.
81. Fröhlich GM, Holzmeister J, Hübler M, Hübler S, Wolfrum M, Enseleit F, i ostali. Prophylactic implantable cardioverter defibrillator treatment in patients with end-stage heart failure awaiting heart transplantation. *Heart*. 15. kolovoz 2013.;99(16):1158–65.
  82. Sandner SE, Wieselthaler G, Zuckermann A, Taghavi S, Schmidinger H, Pacher R, i ostali. Survival benefit of the implantable cardioverter-defibrillator in patients on the waiting list for cardiac transplantation. *Circulation*. 18. rujan 2001.;104(12 Suppl 1):I171-6.
  83. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, i ostali. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 20. svibanj 2004.;350(21):2140–50.
  84. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, i ostali. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med*. 14. travanj 2005.;352(15):1539–49.
  85. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, i ostali. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J*. 18. srpanj 2006.;27(16):1928–32.
  86. Gold MR, Thébault C, Linde C, Abraham WT, Gerritse B, Ghio S, i ostali. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation*. 14. kolovoz 2012.;126(7):822–9.
  87. Goldenberg I, Kutiyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, i ostali. Survival with Cardiac-Resynchronization Therapy in Mild Heart Failure. *N Engl J*

- Med. 30. svibanj 2014.;370(18):1694–701.
88. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* veljača 2012.;163(2):260–7.e3.
  89. Cunnington C, Kwok CS, Satchithananda DK, Patwala A, Khan MA, Zaidi A, i ostali. Cardiac resynchronisation therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalisation in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 15. rujan 2015.;101(18):1456–62.
  90. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, i ostali. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *N Engl J Med.* 16. prosinac 2010.;363(25):2385–95.
  91. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, i ostali. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 12. prosinac 2007.;29(2):270–6.
  92. Taylor MR, Carniel E, Mestroni L. Cardiomyopathy, familial dilated. *Orphanet J Rare Dis.* 13. srpanj 2006.;1(1):27.
  93. Petretta M, Pirozzi F, Sasso L, Paglia A, Bonaduce D. Review and metaanalysis of the frequency of familial dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 15. listopad 2011.;108(8):1171–6.
  94. Goldberger JJ, Subačius H, Patel T, Cunnane R, Kadish AH. Sudden Cardiac Death Risk Stratification in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 13. svibanj 2014.;63(18):1879–89.
  95. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, i ostali. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 14. listopad 2014.;35(39):2733–79.

96. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, i ostali. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 06. travanj 2010.;121(13):1533–41.
97. Basso C, Corrado D, Thiene G. Cardiovascular causes of sudden death in young individuals including athletes. *Cardiol Rev*. 7(3):127–35.
98. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: An update. Sv. 88, *Circulation*. American Heart Association, Inc.; 1993. str. 782–4.
99. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, i ostali. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies: This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 01. kolovoz 2011.;13(8):1077–109.
100. Seth R, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Qi M, i ostali. Long QT Syndrome and Pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 13. ožujak 2007.;49(10):1092–8.
101. Mazzanti A, Kanthan A, Monteforte N, Memmi M, Bloise R, Novelli V, i ostali. Novel Insight Into the Natural History of Short QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 08. travanj 2014.;63(13):1300–8.
102. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, i ostali. Long-Term Follow-Up of Patients With Short QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 02. kolovoz 2011.;58(6):587–95.
103. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. lipanj 2006.;17(6):577–83.
104. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, i ostali. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation*. 19. ožujak 2002.;105(11):1342–7.

105. Fauchier L, Isorni MA, Clementy N, Pierre B, Simeon E, Babuty D. Prognostic value of programmed ventricular stimulation in Brugada syndrome according to clinical presentation: An updated meta-analysis of worldwide published data. *Int J Cardiol.* 03. listopad 2013;168(3):3027-9.
106. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, i ostali. Risk Stratification in Brugada Syndrome: Results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDictive valuE) Registry. *J Am Coll Cardiol.* 03. siječanj 2012.;59(1):37–45.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 29. srpnja 1993. godine u Rijeci, a odrastao sam u Zadru sa svojom obitelji, gdje sam pohađao osnovnu i srednju školu. Gimnaziju Jurja Barakovića završavam 2012. godine.

Na temelju uspjeha u srednjoj školi, na državnoj maturi i prijemnom ispitu upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studiranja, uz redovne fakultetske obaveze, bio sam demonstrator na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju (2013. – 2015.), Katedri za fiziologiju i imunologiju (2015. – 2018.) i Katedri za pedijatriju – odjel genetike (2017./2018.). Član sam Studentske pedijatrijske sekcije Medicinskog fakulteta i udruge SportMEF. Položio sam tečajeve Basic Life Support i Immediate Life Support u organizaciji Hrvatskog društva za reanimatologiju Hrvatskog liječničkog zbora. Aktivno se služim engleskim (C1) i njemačkim jezikom (B2). U slobodno vrijeme bavim se košarkom i trčanjem.