

# Procjena rizika i prevencija nagle srčane smrti-uloga ugradbenog kardioverter defibrilatora

---

**Gregur, Martina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*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:105:119888>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-14**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Martina Gregur**

**Procjena rizika i prevencija nagle srčane smrti –  
uloga ugradbenog kardioverter–  
defibrilatora**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad je izrađen na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc.Vedrana Velagića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

ACE – angiotenzin konvertirajući enzim (engl. *angiotensin-converting enzyme*)

ARVC – aritmogena kardiomiopatija desnog ventrikula (engl. *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*)

ATP – antitahikardijska stimulacija (engl. *antitachycardia pacing*)

CAD – koronarna arterijska bolest (engl. *coronary artery disease*)

CMR – magnetska rezonancija srca (engl. *cardiac magnetic resonance*)

CPR – kardio-pulmonalna reanimacija (engl. *cardiopulmonary resuscitation*)

CPVT– kateholaminergična polimorfna ventrikularna tahikardija (engl. *catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*)

CRT – terapija srčanom resinkronizacijom (engl. *cardiac resynchronization therapy*)

CT – kompjuterizirana tomografija (engl. *computerized tomography*)

EKG – elektrokardiogram

EPS – elektrofiziološko ispitivanje srca (engl. *electrophysiological study*)

ESC – Europsko kardiološko društvo (engl. *European Society of Cardiology*)

FA – fibrilacija atrijska

HCM – hipertrofična kardiomiopatija (engl. *hypertrophic cardiomyopathy*)

HF – srčano zatajivanje (engl. *heart failure*)

HFmrEF – zatajivanje srca sa srednjim rasponom ejekcijske frakcije (engl. *heart failure with midrange ejection fraction*)

HFpEF – zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom (engl. *heart failure with preserved ejection fraction*)

HFrfEF – zatajivanje srca s reduciranom ejekcijskom frakcijom (engl. *heart failure with reduced ejection fraction*)

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

IM – infarkt miokarda

LQTS – sindrom dugog QT intervala (engl. *long QT syndrome*)

LV – lijevi ventrikul

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

LVOT – izlazni trakt lijevog ventrikula (engl. *left ventricular outflow tract*)

MRA – antagonisti mineralokortikoidnih receptora (engl. *mineralocorticoid receptor antagonists*)

NIDCM – neishemijska dilatativna kardiomiopatija (engl. *non-ischaemic dilated cardiomyopathy*)

NSS – nagla srčana smrt

NSZ – nagli srčani zastoj

NYHA – engl. *New York Heart Association*

RAS – renin-angiotenzinski sustav

SGLT2 – kotransporter natrij glukoza 2 (engl. *sodium-glucose cotransporter 2*)

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

VA – ventrikulske aritmije

VF – ventrikularna fibrilacija

VT – ventrikularna tahikardija

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1.	UVOD.....	1
2.	EPIDEMIOLOGIJA .....	2
3.	PREDVIĐANJE RIZIKA NAGLE SRČANE SMRTI.....	4
3.1.	POJEDINCI BEZ POZNATE SRČANE BOLESTI .....	4
3.2.	BOLESNICI S ISHEMIJSKOM BOLESTI SRCA.....	5
3.3.	BOLESNICI S KANALOPATIJAMA.....	5
3.4.	BOLESNICI NAKON IZVANBOLNIČKOG ARESTA.....	5
4.	PROBIR POPULACIJE.....	6
4.1.	OPĆA POPULACIJA.....	6
4.2.	ČLANOVI OBITELJI ŽRTVE NAGLE SRČANE SMRTI .....	7
4.3.	POJEDINCI S DOKUMENTIRANOM ILI SUMNJOM NA VENTRIKULARNU ARITMIJU .	8
5.	UGRADBENI KARDIOVERTER DEFIBRILATOR (ICD).....	11
6.	ISHEMIJSKI UZROCI NAGLE SRČANE SMRTI I NJIHOVA PREVENCIJA .....	14
7.	NEISHEMIJSKI UZROCI NAGLE SRČANE SMRTI I NJIHOVA PREVENCIJA .....	19
7.1.	HIPERTROFIČNA KARDIOMIOPATIJA .....	20
7.2.	NEISHEMIJSKA DILATATIVNA KARDIOMIOPATIJA .....	23
7.3.	ARITMOGENA KARDIOMIOPATIJA DESNOG VENTRIKULA .....	24
7.4.	SINDROM DUGOG QT INTERVALA .....	25
7.5.	BRUGADA SINDROM .....	26
7.6.	KATEKOLAMINERGIČNA POLIMORFNA VENTRIKULARNA TAHIKARDIJA.....	27
8.	ZAKLJUČAK.....	28
9.	ZAHVALE.....	29
10.	LITERATURA.....	30
11.	ŽIVOTOPIS .....	40

# SAŽETAK

## **Procjena rizika i prevencija nagle srčane smrti – uloga ugradbenog kardioverter-defibrilatora**

**Autor: Martina Gregur**

Nagla srčana smrt (NSS) definira se kao neočekivana smrt kojoj je uzrok poremećaj rada srca, a koja nastupi unutar jednog sata od početka simptoma. Procjenjuje se da je na godišnjoj razini zbog NSS izgubljeno više od 7 milijuna života. NSS može nastupiti kod osoba koje imaju poznatu srčanu bolest ili se javlja kao prvi događaj u bolesnika bez poznate srčane patologije (prva prezentacija). Među najvažnijim uzrocima jesu koronarna bolest srca, kardiomiopatije i zatajivanje srca. Kao posljedica tih uzroka nastaju opasne ventrikulske aritmije (VA), od kojih 80% čine ventrikularna fibrilacija (VF) i ventrikularna tahikardija (VT). Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (LVEF) trenutno je najbolji prediktor rizika za NSS, no uz značajno ograničenje niske specifičnosti i senzitivnosti. Pronalaskom pouzdanijih prognostičkih čimbenika rizika za NSS, omogućila bi se kvalitetnija stratifikacija rizika. Najveći je izazov otkriti pojedince koji nemaju identificiranu bolest, ali su pod velikim rizikom nastanka NSS kao prvog srčanog događaja. Prepoznavanje visokorizičnih osoba iznimno je važno budući da postoji učinkovita metoda prevencije u vidu ugradbenog kardioverter-defibrilatora (ICD). Primarna prevencija NSS odnosi se na pojedince koji su pod povećanim rizikom za NSS, ali još nisu doživjeli životno ugrožavajuću aritmiju ili nagli srčani zastoj (NSZ). Suprotno tome, sekundarna prevencija NSS odnosi se na pojedince koji su preživjeli životno ugrožavajuću aritmiju ili NSZ. Sve randomizirane studije o prevenciji NSS pokazale su da je terapija ICD-om učinkovitija u odnosu na terapiju antiaritmijskim lijekovima.

**Ključne riječi:** nagla srčana smrt, primarna prevencija, sekundarna prevencija, stratifikacija rizika, ventrikulske aritmije, ugradbeni kardioverter-defibrilator

## **SUMMARY**

### **Risk assessment and prevention of sudden cardiac death – the role of implantable cardioverter-defibrillator**

**Author: Martina Gregur**

Sudden cardiac death (SCD) is defined as unexpected death caused by abrupt loss of heart function that occurs within one hour of the onset of symptoms. It is estimated that more than 7 million lives are lost annually due to SCD. SCD can occur in people who have known heart disease or occurs as the first event in patients without known heart pathology (first presentation). Among the most important causes are coronary heart disease, cardiomyopathies and heart failure. These causes result in dangerous ventricular arrhythmias (VA), of which 80% are ventricular fibrillation (VF) and ventricular tachycardia (VT). Left ventricular ejection fraction (LVEF) is currently the best predictor of SCD risk, but with the serious limitation of low specificity and sensitivity. By finding more reliable prognostic risk factors for SCD, better risk stratification would be possible. The biggest challenge is to detect individuals who do not have an identified disease, but are at high risk of developing SCD as a first cardiac event. Recognizing high-risk individuals is extremely important since there is an effective method of prevention in the form of an implanted cardioverter-defibrillator (ICD) therapy. Primary prevention of SCD refers to individuals who are at increased risk for SCD but have not yet experienced a life-threatening arrhythmia or sudden cardiac arrest (SCA). Conversely, secondary prevention of SCD refers to individuals who have survived a life-threatening arrhythmia or SCD. All randomized studies on SCD prevention have shown that ICD therapy is more effective than antiarrhythmic drug therapy.

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



# 1. UVOD

Nagla srčana smrt (NSS) neočekivana je smrt uslijed trenutnog gubitka srčane funkcije. Smrt obično nastupa unutar jednog sata od početka simptoma (1).

NSS predstavlja veliki javnozdravstveni problem, a 15-20% svih smrtnih slučajeva pripisuje se upravo ovom entitetu. Procjenjuje se da je na godišnjoj razini zbog NSS izgubljeno više od 7 milijuna života, od toga 300 000 u SAD-u. Iako se stope uspješne reanimacije općenito poboljšavaju u cijelom svijetu, velika većina pojedinaca koja doživi nagli srčani zastoje (NSZ) neće preživjeti. Svaka minuta odgode smanjuje uspješnost reanimacije za oko 10-12% (2, 3).

NSS najčešće se javlja kod starijih osoba sa stečenom strukturnom bolešću srca. Rijetko se javlja i kod mladih osoba, uglavnom kao posljedica nasljednih ili urođenih poremećaja. U etiologiji NSS dominira koronarna bolest srca i posljedične ventrikulske aritmije (VA). Slijede je kardiomiopatije, nasljedne kanalopatije i bolesti srčanih zalistaka (4).

Različitosti patologija i mehanizama u pozadini NSS predstavljaju velik izazov za njezinu prevenciju. Cilj je, prije svega, spriječiti razvoj ishemijske bolesti srca koja je najčešći uzrok NSS. Na razini cijele populacije prevencija se provodi zdravstvenim prosvjećivanjem, kontrolom rizičnih čimbenika za aterosklerozu i promjenom načina života. Višestruki preventivni pristupi, koji se bave čimbenicima rizika u naizgled nisko-rizičnoj populaciji i poznatim visoko-rizičnim populacijama, nužni su za redukciju NSS (5, 6).

Često se pojmovi nagli srčani zastoje i nagla srčana smrt poistovjećuju. Potrebno ih je razlikovati. NSZ označava iznenadni prestanak srčane aktivnosti prilikom kojeg dolazi do zatajenja cirkulacije i prestanka normalnog rada disanja. Ako se na vrijeme ne poduzmu odgovarajuće mjere resuscitacije i ne povrati se srčana aktivnost, ovo reverzibilno stanje prelazi u NSS, ireverzibilno stanje sa smrtnim ishodom (7).

S razvojem ugradbenog kardioverter-defibrilatora (ICD), postalo je moguće prekinuti smrtonosne VA i tako spriječiti NSS. Stoga je identifikacija pacijenata s visokim rizikom za NSS, koji bi imali korist od implantacije ICD-a, dobila iznimnu važnost (8).

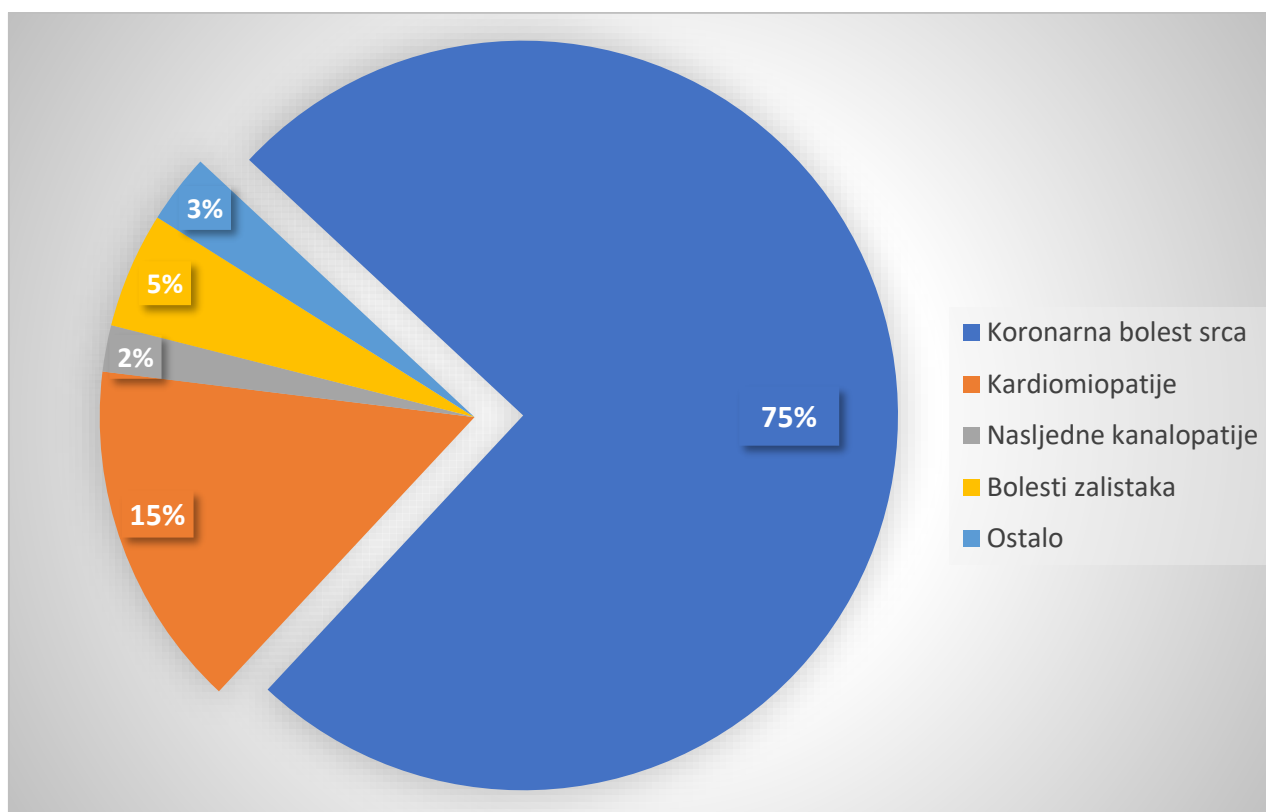
Cilj ovog diplomskog rada je prikazati najvažnije informacije o nagloj srčanoj smrti, njezinim uzrocima i liječenju, s posebnim naglaskom na ulogu ugradbenog kardioverter-defibrilatora.

## 2. EPIDEMIOLOGIJA

Posljednjih dvadeset godina, kardiovaskularna smrtnost smanjila se u visokorazvijenim zemljama kao rezultat provedenih preventivnih mjera za koronarnu arterijsku bolest (CAD) i srčano zatajivanje (HF). Unatoč ovim pozitivnim pomacima, kardiovaskularne bolesti i dalje su odgovorne za 17 milijuna smrtnih slučajeva svake godine u svijetu, od kojih NSS čini 20% (9). Rizik za NSS veći je u muškaraca (6,68/100 000 osoba-godina) nego u žena (1,40/100 000). Stopa smrtnosti među muškarcima premašuje sve druge pojedinačne uzroke smrtnosti poput raka pluća, nesreća, kronične opstruktivne bolesti pluća (KOPB), dijabetesa (DM), karcinoma prostate i kolorektalnog karcinoma (10). Povećan rizik za NSS raste s dobi kao posljedica povećane prevalencije CAD u starijoj životnoj dobi.

Srčane bolesti povezane s NSS razlikuju se u mlađoj u odnosu na stariju populaciju. U mlađoj populaciji prevladavaju kanalopatije, miokarditisi i zlouporaba droga. Dok u starijoj populaciji prevladavaju kronične degenerativne bolesti kao što su: koronarna bolest, zatajivanje srca i bolesti zalistaka. Ponekad je pravi izazov utvrditi uzrok NSS u obje populacije. Primjerice, starije osobe mogu patiti od mnogo kroničnih kardiovaskularnih bolesti te je teško odrediti koje je stanje točno dovelo do NSS. Kod mladih osoba uzrok NSS često ostaje neprepoznat čak i nakon obdukcije, jer stanja poput nasljednih kanalopatija ne ostavljaju strukturne promjene na srcu (11, 12). Budući da veliki broj kardiovaskularnih bolesti koje mogu dovesti do NSS imaju genetsku podlogu, potrebno je uz standardnu kliničku obradu napraviti i genetsku analizu. Genetičkim probirom žrtve NSS može se otkriti kod jednog dijela njih etiologija bolesti (oni koji imaju strukturno zdravo srce na obdukciji, odnosno obdukcija nije pronašla uzrok nagle smrti). To će omogućiti izradu plana prevencije i rano otkrivanje bolesti kod srodnika (13).

Unatoč tome što se ishemijska bolest srca najčešće povezuje s NSS, najteži je izazov identificirati relativno male, visokorizične podskupine, skrivene unutar velike opće populacije, koje nemaju identificiranu bolest, ali su pod velikim rizikom NSS kao prvog srčanog događaja (14).



**Slika 1:** Prikaz uzroka NSS

(NSS – nagla srčana smrt)

Prilagođeno od Srinivasan NT i sur. (15)

Zbog same prirode nastanka NSS i različitih metodologija bilježenja uzroka smrti, ne postoje pouzdani epidemiološki podaci o njenoj učestalosti. Na temelju rutinskih podataka o mortalitetu i podataka iz pojedinih istraživanja, procjenjuje se učestalost NSS, kako u svijetu, tako u Europi i kod nas.

Tako je prema nekim procjenama NSS odgovorna za polovicu svih smrti od srčanih bolesti (16). Prema rezultatima više studija provedenih u Europi, učestalost NSS se kreće od 0,36-1,28 na tisuću osoba godišnje. Na temelju te procjene u ukupnoj europskoj populaciji od 730 milijuna, broj NSS iznosio bi između 262 000 do 934 000 smrtnih slučajeva godišnje. Vidljivo je da se procjene kreću u dosta širokom rasponu.

Tako i u RH možemo samo procijeniti broj smrti zbog NSS, služeći se pritom različitim metodologijama.

- Ako procjenjujemo NSS kao 50% svih umrlih od srčanih bolesti služeći se rutinskom

mortalitetnom statistikom, onda to iznosi 8500-9000 smrti godišnje u RH zadnjih nekoliko godina.

- Ako procjenjujemo NSS prema europskim prospektivnim studijama incidencije (0,36-1,28 na 1000 osoba godišnje), onda bi kod nas učestalost iznosila od 1500-5500 godišnje (17).

Dakle, broj slučajeva NSS ovisi o metodologiji koja se koristi u procjeni i samoj definiciji bolesti. S obzirom da Hrvatska, u odnosu na zapadnoeuropske zemlje u kojima su provedene spomenute studije, ima veće opterećenje srčanim bolestima, za očekivati je i veću učestalost NSS. Stoga se smatra da je ispravnije uzeti procjenu učestalosti NSS prema mortalitetu.

### 3. PREDVIĐANJE RIZIKA NAGLE SRČANE SMRTI

#### 3.1. POJEDINCI BEZ POZNATE SRČANE BOLESTI

Otprilike 50% srčanih zastoja događa se u osoba bez poznate srčane bolesti, ali većina boluje od prikrivene ishemijske bolesti srca (18). Stoga je, najučinkovitiji pristup u prevenciji NSS u općoj populaciji kvantificiranje i reduciranje individualnog rizika za razvoj ishemijske bolesti srca. Kvantifikacija se temelji na kontroli čimbenika rizika kao što su ukupni kolesterol u serumu, glikemija, krvni tlak, pušenje i indeks tjelesne mase (19). Zabilježeni pad NSS za otprilike 40% posljednjih godina, izravna je posljedica smanjenja CAD (20).

Nekoliko studija pokazalo je da postoji genetska predispozicija za NSS. Autori Pariške studije objavljene 1999. pokazali su da ako je jedan od roditelja umro od NSS, relativni rizik (RR) od NSS iznosi 1,89, a povećava se na 9,44 ako su oba roditelja umrla od NSS (21). U isto vrijeme Friedlander i suradnici potvrdili su u kohortnoj studiji temeljenoj na slučajevima iz Framinghamske studije, gotovo 50% povećanje vjerojatnosti NSS u prisutnosti obiteljske anamneze NSS (22). Dekker i suradnici, 2006. godine, pokazali su da se NSS znatno češće događa u osoba koje su preživjele fibrilaciju ventrikula (VF) nego u kontrolnim skupinama (23).

### 3.2. BOLESNICI S ISHEMIJSKOM BOLESTI SRCA

Više od dva desetljeća mnogi znanstvenici diljem svijeta pokušavaju otkriti indikatore NSS koji se javljaju kod bolesnika s ishemijskom bolesti srca. Predloženo je nekoliko neinvazivnih markera rizika NSS: kasni potencijali, varijabilnost otkucaja srca (engl. heart rate variability), barorefleksna senzitivnost, disperzija QT intervala i turbulencija otkucaja srca (engl. heart rate turbulence). Međutim, unatoč obećavajućim ishodima ranih studija, nijedan od ovih prediktora nije utjecao na kliničku praksu. Kao posljedica toga, jedini pokazatelj koji dosljedno pokazuje povezanost s povećanim rizikom od NSS u kontekstu infarkta miokarda (IM) i disfunkcije lijevog ventrikla (LV) je ejijska frakcija lijevog ventrikla (LVEF) (8). Ova je varijabla korištena više od jednog desetljeća, za indiciranje ugradnje ICD-a u primarnoj prevenciji od NSS, često u kombinaciji s NYHA klasifikacijom funkcijskog statusa bolesnika (engl. *New York Heart Association*). Unatoč tome što LVEF nije potpuno točan i reproducibilan parametar, još uvijek je glavni selekcijski kriterij.

Magnetska rezonancija sve se više koristi u dijagnostici bolesti srca. Kasna imbibicija gadolinijem prisutna je unutar ožiljnih zona u miokardu, a temeljem distribucije ožiljaka može se utvrditi etiologija kardiomiopatije, razlikovati ishemijska od neishemijske kardiomiopatije te utvrditi zahvaćenost miokarda u okviru sistemskih bolesti. Infarktini ožiljak karakterizira kasna imbibicija subendokardno do transmuralno (24).

### 3.3. BOLESNICI S KANALOPATIJAMA

Alati za stratifikaciju rizika u različitim kanalopatijama i kardiomiopatijama, vrlo su heterogeni. Na primjer, trajanje korigiranog QT intervala pouzdan je pokazatelj rizika od srčanih događaja kod sindroma dugog QT intervala (LQTS), a septalna hipertrofija predviđa NSS kod hipertrofične kardiomiopatije (HCM) (25). Kod drugih bolesti, kao što su Brugada sindrom ili sindrom kratkog QT intervala, indikatori za stratifikaciju rizika nisu čvrsti, ostavljajući nesigurnost u cilju profilaktičke upotrebe ICD-a (26).

### 3.4. BOLESNICI NAKON IZVANBOLNIČKOG ARESTA

Zahvaljujući velikom napretku u kardio-pulmonalnoj reanimaciji (CPR) i njezi nakon reanimacije, poboljšane su stope preživljavanja bolesnika s izvanbolničkim arestom. U nedavnom izvješću kliničkog registra „Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival

(CARES)“, od 70 000 preživjelih od izvanbolničkog aresta u SAD-u, stope preživljavanja do otpusta iz bolnice porasle su sa 5,7% u 2005. na 8,3% u 2012. godini. U Danskoj su objavljeni bolji rezultati porasta stopa preživljavanja, s 3,5% na 10,8%, u 30-dnevnom preživljenju od 2001. do 2010. godine (27). Međutim, čak i uz ove pozitivne pomake, apsolutne stope preživljavanja ostaju u rasponu od 10% ili manje.

Stope preživljavanja bolje su u izvanbolničkom arestu gdje je početni ritam VF (21%). Međutim, udio slučajeva u kojima je VF pronađena u vrijeme dolaska hitne medicinske pomoći opada tijekom posljednja tri desetljeća te se češće nalazi električna aktivnosti bez pulsa i asistolija kao početni ritam (28). Ovo je uznemirujući trend budući da su stope oživljavanja puno niže za navedene ritmove. Dio ovog obrasca može se objasniti povećanjem udjela aresta u kući, gdje je manja vjerojatnost da će arest biti osvjedočen (4). Predložena objašnjenja za proporcionalni pad VF u usporedbi s drugim ritmovima uključuju ukupno smanjenje prevalencije CAD, povećanu upotrebu beta blokatora i ICD-a u visokorizičnih pacijenata (29). Istodobno, stanovništvo stari, a napredak u liječenju rezultirao je povećanom prevalencijom terminalnih kardiovaskularnih bolesti i drugih teških komorbiditeta. Ovi stariji, bolesniji pacijenti imaju veće šanse da će se arest dogoditi u kućnom okruženju i/ili manje vjerojatno da će VF održati do trenutka dolaska hitne pomoći (30).

## 4. PROBIR POPULACIJE

Probir populacije u svrhu mogućeg postojanja rizika za NSS može se provoditi među općom populacijom, unutar članova obitelji žrtve NSS i kod bolesnika sa sumnjom u postojanje VA.

### 4.1. OPĆA POPULACIJA

Elektrokardiografski (EKG) i ehokardiografski znakovi nasljednih aritmogenih bolesti mogu pridonijeti ranom otkrivanju pacijenata s rizikom od NSS. Trenutačno je nejasno treba li se takav pristup proširiti na masovne probire u populacijama s rizikom od NSS. Italija i Japan uveli su sustave EKG probira među sportašima, koji mogu identificirati asimptomatske pacijente s nasljednim aritmogenim bolestima (31, 32). Među stručnjacima u Europi i Sjedinjenim Državama postoji konsenzus koji podržava provođenje programa probira kod sportaša, a prihvaćen je i od strane Međunarodnog olimpijskog odbora (33, 34). Cijena

probira u Sjedinjenim Državama je značajna, te se kreće se od 300 milijuna USD do 2 milijarde USD godišnje (35).

Unatoč tome, nedavna studija provedena u Izraelu pokazala je da nema promjena u stopama incidencije NSS kod natjecateljskih sportaša nakon provedbe programa probira (36).

Također nema jasnih podataka koji bi poduprli dobrobit širokih programa probira u općoj populaciji. Narain i suradnici, pregledali su 12 000 neselektiranih zdravih osoba u dobi od 14 do 35 godina. Probir je proveden po cijeni od 35 britanskih funti (GBP) po osobi i sastojao se od zdravstvenog upitnika, 12-kanalnog EKG-a i konzultacija s kardiologom. Kod osoba kod kojih su nađene abnormalnosti u navedenim pregledima, učinjen je transtorakalni ehokardiogram isti dan ili su upućene na daljnju evaluaciju. Iako je probirom identificirano samo nekoliko bolesnika s nasljednim kanalopatijama ili kardiomiopatijama (4/12 000), autori su zaključili da trošak opravdava provođenje masovnog probira.

U načelu, u ovom se trenutku ne mogu dati preporuke za probir općeg stanovništva jer nisu definirani pokazatelji točnosti programa probira – postoji razmjerno velik broj lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata. Potrebno je i dalje raditi na prikupljanju podataka vezno uz isplativost EKG probira u različitim populacijama i različitim zdravstvenim sustavima. S druge strane, uzimajući u obzir veći rizik od aritmija i pogoršanja strukturnih ili genetskih oboljenja kod osoba izloženih intenzivnom tjelesnom opterećenju, važeće su postojeće preporuke za probir sportaša (37). U sklopu standardnog pregleda sportaša potrebno je napraviti klinički pregled, uzeti osobnu i obiteljsku anamnezu i učiniti standardni 12-kanalni EKG.

#### 4.2. ČLANOVI OBITELJI ŽRTVE NAGLE SRČANE SMRTI

Neka nasljedna bolest odgovorna za aritmije nalazi su u 50% obitelji bolesnika koji je preminuo od NSS (38). Najčešće se radi o kanalopatijama [npr. LQTS, Brugada sindrom i kateholaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija (CPVT)], ponekad o nekim oblicima kardiomiopatija (HCM i aritmogena kardiomiopatija desne klijetke (ARVC)) ili obiteljskoj hiperkolesterolemiji (39). U današnje vrijeme, uz standardnu obdukciju, sve se više potiče uzimanje i pohrana uzoraka za DNA molekularnu analizu. Ista bi mogla identificirati nasljedne kanalopatije kao uzrok 15-25% iznenadnih smrti od aritmija (engl. *sudden*

*arrhythmic death syndrome, SADS*). Važnost obdukcije i molekularne analize nije samo u postavljanju točnog uzroka smrti već i u primarnoj prevenciji (13). Stoga bi rođaci bolesnika u prvom koljenu trebali biti obaviješteni o potencijalnom riziku od sličnih događaja i podvrgnuti kliničkoj obradi i genetskom savjetovanju. Trenutno se u Hrvatskoj pregleda manje od 40% članova obitelji (40). Razlog tome je nedostatak adekvatne infrastrukture za probir, ali i tjeskoba i uznemirenosti povezana s osobnim iskustvom životno ugrožavajuće aritmije ili nedavnog obiteljskog gubitka (41).

**Tablica 1** – Predloženi dijagnostički pristup članovima obitelji žrtve nagle srčane smrti (42)

Anamneza i klinički pregled	Osobna anamneza Obiteljska anamneza usmjerena na srčane bolesti i nagle smrti
EKG	12-kanalni EKG u mirovanju 24-satni Holter EKG EKG u opterećenju Kasni potencijali Provokacijski test ajmalinom/flekainidom
Slikovne metode	Ehokardiografija i/ili CMR
Genetsko testiranje	Ciljano molekularno testiranje i genetsko savjetovanje ako postoji klinička sumnja na određenu bolest Upućivanje u specijaliziranu tercijarnu ustanovu
CMR – magnetska rezonancija srca; EKG - elektrokardiogram	

#### 4.3. POJEDINCI S DOKUMENTIRANOM ILI SUMNjom NA VENTRIKULARNU ARITMIJU

Palpitacije (osjećaj iznenadnih ubrzanih otkucaja srca), presinkopa i sinkopa tri su najvažnija simptoma koja zahtijevaju pažljivu daljnju obradu kako bi se isključila povezanost s VA. Palpitacije povezane s VT obično su iznenadnog početka i mogu biti povezane s presinkopom i/ili sinkopom. Epizode iznenadnog kolapsa s gubitkom svijesti bez ikakvog predosjećaja izazivaju sumnju na bradiaritmije ili VA. Sinkopa koja se javlja tijekom napornog vježbanja, tijekom sjedenja ili u ležećem položaju uvijek bi trebala izazvati sumnju na kardijalnu etiologiju. U procjeni pacijenata za koje se sumnja da imaju VA mora se uključiti obiteljska



anamneza NSS. Pozitivna obiteljska anamneza NSS snažan je neovisni čimbenik rizika za VA i NSS (43, 44).

U evaluaciji pacijenata sa sumnjom na VA koristimo se neinvazivnim i invazivnim metodama.

#### **4.3.1. Neinvazivne metode**

12-kanalni EKG u mirovanju može otkriti znakove nasljednih poremećaja povezanih s VA i NSS kao što su kanalopatije (LQTS, SQTS, Brugada sindrom, CPVT) i kardiomiopatije (ARVC i HCM).

Ergometrija (test opterećenja) služi za procjenu ishemije i funkcijske sposobnosti. Obično se preporuča odraslim bolesnicima s epizodama VA, kako bi se otkrila skrivena koronarna bolest i ishemija kao okidač aritmija. Prospektivna studija provedena na oko 2000 asimptomatskih ispitanika, utvrdila je da se u 4% slučajeva prilikom testiranja javlja naporom inducirana nepostojana VT. Češće se javljala u muškaraca i starijih ispitanika, a nakon korekcije po dobi, spolu i koronarnom riziku, utvrđeno je da nepostojana VT ne povećava ukupni mortalitet. Bitna je i za dijagnozu CPVT.

Kontinuirano snimanje Holter EKG-om tijekom 24 do 48 sati, preporuča se kod pacijenata kod kojih se simptomi javljaju barem jednom dnevno (45).

Ugradbeni srčani monitori (engl. implantable loop recorders) korisniji su u slučaju sporadičnih simptomatskih epizoda (palpitacije, epizode vrtoglavica, sinkopa nepoznate etiologije), budući da monitoriraju srčanu aktivnost tijekom duljeg razdoblja. Maksimalno vrijeme praćenja je oko 3 godine. 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 (46).

Ehokardiografija, odnosno ultrazvučni pregled srca, najčešće je korištena metoda oslikavanja. U usporedbi s magnetskom rezonancijom srca (CMR) i kompjuteriziranom tomografijom srca (CT) jeftina je i lako dostupna metoda. Pruža informacije o sistoličkoj funkciji LV i regionalnoj kontraktilnosti. Indicirana je u bolesnika s VA za koje se sumnja da imaju strukturnu bolest srca i kod pacijenata s visokim rizikom za razvoj ozbiljne VA ili NSS. U te pacijente ubrajamo one s dilatativnom i hipertrofičnom kardiomiopatijom ili aritmogenom displazijom desne klijetke, rođake bolesnika s nasljednim kardiomiopatijama i one koji su preboljeli IM (47).

CMR ili CT treba razmotriti u bolesnika s VA kada ehokardiografija ne pruža točne podatke o funkciji LV i desnog ventrikla te za precizniju evaluaciju strukturnih promjena miokarda.

Izvršna rezolucija slike dobivena CMR omogućuje točni izračun volumena i funkcije ventrikla te masu LV. To je posebno važno kod pacijenata sa sumnjom na ARVC, kod kojih CMR pruža izvršnu procjenu o veličini desnog ventrikla, funkciji, regionalnoj kontraktilnosti ili aneurizmatским promjenama stijenke.

U odnosu na CMR, CT omogućuje kvantifikaciju opsega kalcifikacije koronarnih arterija. CT se koristi kod odabranih bolesnika u kojih procjena srčanih struktura nije izvediva ehokardiografijom, a CMR nije dostupan (42).

Perfuzijska scintigrafija miokarda (SPECT-engl. *single photon emission computed tomography*) primjenjuje se kod odabranih skupina pacijenata za koje se sumnja da imaju VA izazvanu ishemijom, a koji ne mogu biti podvrgnuti ergometrijskom testiranju. Nakupljanje radiofarmaka (talij-201 i tehnećij-99m sestamibi) u miokardu proporcionalno je raspodjeli koronarnog protoka. Perfuzijski SPECT prikazuje raspodjelu radiofarmaka u miokardu u tijeku opterećenja bolesnika i u stanju mirovanja. Na temelju usporedbe nakupljanja radiofarmaka na tomografskim presjecima kroz miokard LV u opterećenju i mirovanju, dijagnosticira se ishemija miokarda, ožiljak u miokardu, odnosno odsustvo ishemijskih promjena (48).

#### **4.3.2. Invazivne metode**

Koronarna angiografija važna je u postavljanju ili isključivanju dijagnoze značajne opstruktivne CAD.

Elektrofiziološko ispitivanje srca (engl. *electrophysiological study*, EPS) koristi se za dokumentiranje inducibilnosti VT, usmjeravanje ablacije, procjenu rizika od ponovne VT ili NSS. Nadalje, koristi se u dijagnostičkoj obradi sinkope u odabranih bolesnika te može pomoći u postavljanju indikacije za ugradnju ICD-a. Doprinos EPS-a bitno varira ovisno o vrsti i ozbiljnosti osnovne srčane bolesti. Najviše koristi imaju bolesnici s CAD i disfunkcijom LV. Dijagnostička vrijednost je niska u odsutnosti strukturne bolesti srca ili abnormalnog EKG-a.

EPS ima ulogu u određivanju prognoze i usmjeravanju terapije u nekih bolesnika s kardiomiopatijama i nasljednim aritmijskim poremećajima. Kod pacijenata s ARVC, pokazalo se da je inducibilnost VA prilikom elektrofiziološkog ispitivanja u pozitivnoj korelaciji s adekvatnim terapijama od strane ICD-a (49). U slučaju HCM, LQTS i CPVT, EPS nije doprinijelo identifikaciji visokorizičnih pacijenata (50, 51).

## 5. UGRADBENI KARDIOVERTER DEFIBRILATOR (ICD)

ICD je implantabilan uređaj koji prati srčani ritam te u slučaju potrebe, ima mogućnosti prekidanja malignih ventrikulskih tahiaritmija.

Sustav se sastoji od kućišta koje sadrži bateriju, elektronički sklop te elektroda koje provode električne impulse u srce i prenose informacije o srčanom ritmu povratno u uređaj. ICD može funkcionirati i kao elektrostimulator, odnosno može liječiti i bradikardne poremećaje ritma.

Razlikujemo dvije osnovne vrste ICD uređaja:

### 1) Konvencionalni/transvenski ICD

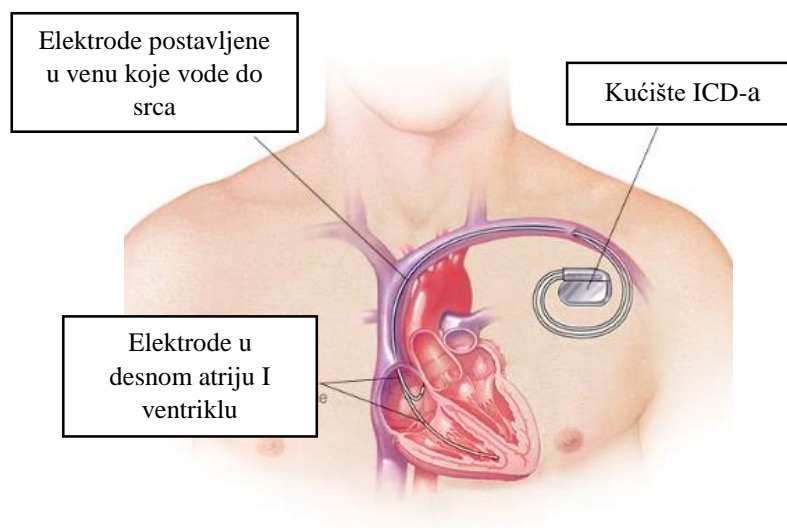
Implantira se ekstratorakalno, ispod ključne kosti, a elektrode se postavljaju u srce. Zahvat implantacije zahtijeva invazivnu operaciju.

### 2) Potkožni ICD (engl. *subcutaneous ICD*, S-ICD)

Manje je invazivna alternativa transvenskom ICD-u. S-ICD implantira se pod kožu sa strane prsa ispod pazuha te ne sadrži intravenske/intrakardijalne komponente. Ovo je posebno važno zbog prevencije endokarditisa, koji je česta komplikacija ICD terapije te kod bolesnika koji nemaju adekvatan vaskularni pristup. S-ICD se povezuje sa senzorom koji se nalazi duž prsne kosti. Glavno ograničenje S-ICD u usporedbi s transvenoznim sustavima je nedostatak sposobnosti elektrostimulacije. Pacijenti s indikacijom za elektrostimulaciju i za defibrilator trenutno bi trebali dobiti transvenski ICD.

Dostupni su kao jednokomorni ili dvokomorni uređaji te biventrikularni uređaji. Kod jednokomornih uređaja elektroda se nalazi u desnom ventriklu, a kod dvokomornih uređaja i u desnom ventriklu i u desnom atriju. Biventrikularni uređaji zahtijevaju umetanje dodatne elektrode u koronarni sinus za stimulaciju LV. Oni služe za resinkronizaciju srca (engl. *cardiac resynchronisation therapy*. CRT) kod srčanog zatajivanja (HF) tj. za biventrikulsku elektrostimulaciju (52).

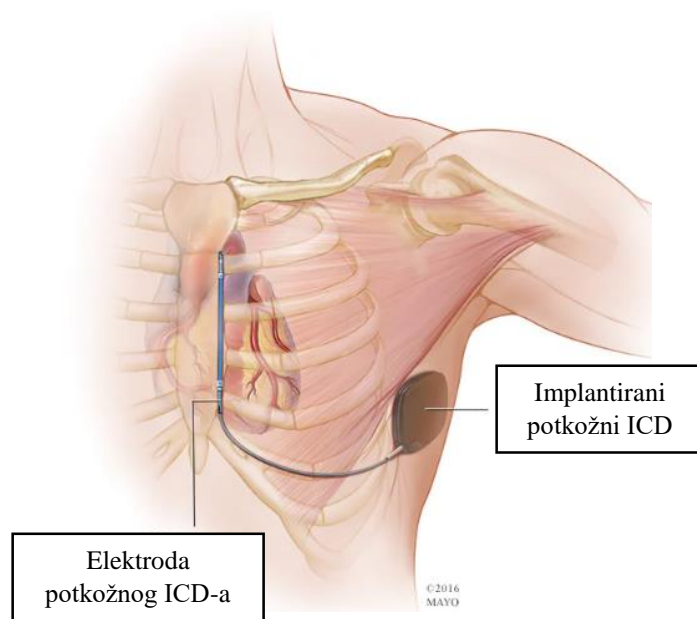
Uređaji danas traju 10-15 godina prije nego što ih je potrebno zamijeniti (53).



**Slika 2:** Transvenski ICD

(ICD – ugradbeni kardioverter-defibrilator)

Preuzeto s <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/implantable-cardioverter-defibrillators/about/pac-20384692>



**Slika 3: Potkožni ICD**

(ICD – ugradbeni kardioverter-defibrilator)

Preuzeto s <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/implantable-cardioverter-defibrillators/about/pac-20384692>

Koncept ICD-a koji će prepoznati i odmah liječiti maligne aritmije nije se promijenio od 1980. godine kada je implantiran prvi uređaj s kućištem u abdomenu (52).

ICD može isporučiti stupnjevane odgovore na prepoznate VA. Govorimo o antitahikardijskoj stimulaciji (engl. *antitachycardia pacing*, ATP) i defibrilacijskim šokovima različite jačine (54). Na primjer, ako ICD detektira VT prvo će izvršiti ATP, a u slučaju da tahikardija perzistira isporučiti će defibrilacijske šokove manje, pa zatim više energije. U slučaju VF isporučit će odmah defibrilacijske šokove maksimalne jačine (55).

Implantacija ICD-a ima svoju cijenu. Unatoč višegodišnjem iskustvu, još uvijek postoji značajan rizik od komplikacija. Neke od komplikacija jesu perforacija srca s tamponadom, pneumotoraks ili hematoma džepa te postoji dugoročni rizik od infekcije uređaja ili kvara elektrode (56). Zanimljivo je da zabrinutost pacijenata u vezi s ICD-om sama po sebi može imati veći utjecaj na psihički stres od stvarnog primanja šokova (57). Potrebno je poboljšati

znanje liječnika o liječenju ICD-om jer nedavne studije izvještavaju da dvije trećine liječnika svoje znanje ocjenjuje niskim (58).

## 6. ISHEMIJSKI UZROCI NAGLE SRČANE SMRTI I NJIHOVA PREVENCIJA

Najmanje 80% pacijenata koji dožive NSS ima CAD. U Framinghamskoj studiji, poznata CAD bila je povezana s 2,8-5,3 puta povećanim rizikom od NSS (59). Žene i muškarci imaju 4 do 10 puta veći rizik od NSS nakon što su doživjeli infarkt miokarda (IM). Čini se da je apsolutna stopa NSS najviša u prvih 30 dana nakon IM. Postupno se smanjuje s vremenom, sa stopom od čak 1% godišnje u bolesnika koji primaju optimalnu medikamentnu terapiju te su revaskularizirani. Međutim, stope su i dalje visoke u određenim podskupinama pacijenata nakon IM (60, 61).

Postoje tri klinička scenarija u kojima se NSS javlja kod bolesnika s CAD: 1) tijekom ili neposredno nakon akutnog IM, 2) izazvana koronarnom ishemijom bez IM i 3) u prisutnosti strukturnih promjena miokarda (fibroza, ožiljak, dilatacija LV) kao posljedica prethodnog IM ili kronične ishemije.

Prevalencija akutne koronarne lezije (ruptura plaka, koronarna tromboza) varira ovisno o protokolu obdukcije i histološkim tehnikama, u rasponu je od 19–74%. U većine obdukcija, stabilni plakovi i/ili kronične promjene pronađene su u ~50% žrtava NSS s CAD. Iz ovih podataka vidimo da je ruptura plaka sa ili bez pridružene tromboze i/ili IM, prisutna u nekih, ali ne svih, bolesnika s CAD u vrijeme NSS (62).

Zanimljivo je da kronična ishemija može imati zaštitni učinak uzrokujući razvoj koronarnih kolaterala koje mogu pomoći u ublažavanju opsega ishemije uzrokovane iznenadnom koronarnom okluzijom. Stoga, akutna okluzija minimalno stenozirane koronarne arterije može rezultirati težim ishodom u odnosu na okluziju značajno stenozirane koronarne arterije sa zaštitnim kolateralama (63).

Potencijalni temeljni mehanizam koji izaziva NSS također se razlikuje ovisno o okruženju u kojem se javlja, te o kroničnosti bolesti. Smatra se da su dva najčešća mehanizma polimorfna VT/VF precipitirana akutnom ishemijom i/ili infarktom i monomorfna VT na temelju ranije formiranog ožiljka. Osim ovih primarnih aritmičkih uzroka, čini se da je značajan udio NSS u

populaciji nakon IM uzrokovan nearitmijskim uzrocima poput rupture miokarda i/ili opsežnog ponovnog infarkta. Taj je postotak najviši unutar prvog mjeseca nakon IM (64).

Ejekcijska frakcija lijevog ventrikla (LVEF) i težina simptoma HF (NYHA klasifikacija) trenutno su najjači indikatori rizika za NSS među bolesnicima s prethodnim IM i/ili ishemijskom kardiomiopatijom (42).

Podjela HF na temelju mjerenja LVEF:

1. Srčano zatajivanje s reduciranom ejekcijskom frakcijom (definirano s  $LVEF \leq 40\%$ ); HFrEF
2. Srčano zatajivanje s umjereno reduciranom ejekcijskom frakcijom (definirano s  $LVEF 41-49\%$ ); HFmrEF
3. Srčano zatajivanje s očuvanom sistoličkom funkcijom (HFpEF). Bolesnici sa simptomima i znakovima HF, s dokazanim strukturnim i/ili funkcionalnim srčanim abnormalnostima i/ili povišenim natriuretskim peptidima (NPs) te s  $LVEF \geq 50\%$  (65).

Nakon IM, rizik od mortaliteta postupno raste sve dok se LVEF ne smanji na 40%, a zatim eksponencijalno raste kako se LVEF dalje smanjuje. Stope NSS dosežu 10% među pacijentima s  $LVEF < 30\%$  i kroničnim HF u kliničkim ispitivanjima tijekom praćenja od približno 2 godine (66).

Stratificiranje rizika NSS samo na temelju LVEF-a i NYHA klasifikaciji ima dva glavna ograničenja. Prvo, LVEF i NYHA klasifikacija usko su povezani s drugim uzrocima kardiovaskularne smrtnosti i ne mogu razlikovati koje će osobe umrijeti od NSS, a koje od nekih drugih uzroka. To će utjecati na odabir ICD-a kao metode prevencije. Upitno je koliki je omjer koristi i rizika nakon ugradnje ICD-a u pacijenata koji imaju podjednaku šansu za umirenjem i od nekih drugih kardioloških stanja (67). U nedavnoj prospektivnoj studiji od 1100 pacijenata sa sistoličkom disfunkcijom, bolesnici s kroničnim HF koji su imali ugrađen ICD u vidu primarne prevencije, na temelju LVEF-a, imali su veću vjerojatnost da će umrijeti nego da će doživjeti odgovarajuću ICD terapiju iz svog uređaja (68). Drugo ograničenje je da većina pacijenata koji su preživjeli kardijalni arrest ima LVEF veću od 30-35% (69).

Smanjena LVEF bitan je čimbenik rizika povezan s povećanim ukupnim mortalitetom i srčanom smrtnošću, posebno u bolesnika sa strukturnom srčanom bolešću. Na temelju ovog zapažanja, učinkovitost ICD-a u ovoj populaciji bolesnika s ozbiljno smanjenom LVEF-om, ispitana je u 3 značajna ispitivanja u svrhu primarne prevencije NSS. Radi se o: MADIT I i II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) i SCD HeFT ispitivanju (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial).

U MADIT-I studiji ispitivači su proučavali hoće li profilaktička terapija ICD-om, u usporedbi s farmakoterapijom, poboljšati preživljenje u bolesnika s koronarnom bolešću i LVEF manjom od 35% s visokim rizikom od VA. Studija je pokazala da je ugradnja ICD-a povezana sa značajnim smanjenjem ukupne smrtnosti od 54% u visokorizičnih koronarnih bolesnika u usporedbi s konvencionalnom medikamentnom terapijom. Zaključilo se da je ICD opravdan u odabranih osoba s visokim rizikom od VA (70). Slično tome provedena je MADIT-II studija u kojoj su bili uključeni ispitanici s koronarnom bolešću i LVEF manjom od 30%. Uz to je kriterij bio prethodni IM unazad više od mjesec dana, bez daljnje stratifikacije rizika. Svrha istraživanja bila je procijeniti profilaktičku korist postavljanja ICD-a u bolesnika koji su pod velikim rizikom od VA. Rezultati su pokazali da je implantacija ICD-a bila povezana sa smanjenjem ukupnog mortaliteta za 31% u usporedbi s konvencionalnom terapijom tijekom prosječnog razdoblja praćenja od 2 godine. Za razliku od MADIT-I, koji je pokazao rano smanjenje smrtnosti u bolesnika s ICD-om, u MADIT-II nije uočeno smanjenje mortaliteta sve do 9 mjeseci. Ta se odstupanja u MADIT II studiji mogu objasniti nešto nižom stopom mortaliteta u kontrolnoj skupini koja je primala nešto intenzivniju medikamentnu terapiju (71).

Uz MADIT I i II studiju, provedena je i SCD-HeFT studija. Uspoređivala se terapija amiodaronom u odnosu na terapiju ICD-om u pogledu smanjenja mortaliteta bilo kojeg uzroka. U odabranu populaciju spadali su bolesnici s ishemijskom ili neishemijskom kardiomiopatijom uz klasu NYHA II/III i LVEF  $\leq 35\%$ . Ukupno je randomizirano 2521 ispitanika od kojih je 847 dobilo placebo, 845 amiodaron, a 829 ICD terapiju. ICD terapijom liječena je samo postojana VT ili VF. Antitahikardijska elektrostimulacija nije bila korištena. Medijan praćenja bio je 45,5 mjeseci. Primarni krajnji ishod bila je smrt bilo kojeg uzroka, a sekundarni su uključivali kardijalni i aritmogeni mortalitet i morbiditet. Svaka aktivno liječena osoba (ICD ili amiodaron) uspoređivana je sa skupinom koja je primala placebo lijek. Rezultati su pokazali da u ispitanika s HF klase NYHA II ili III i LVEF  $\leq 35\%$ , amiodaron



nije imao povoljan učinak na preživljenje, dok je terapija ICD-om smanjila ukupnu smrtnost za 23% (72).

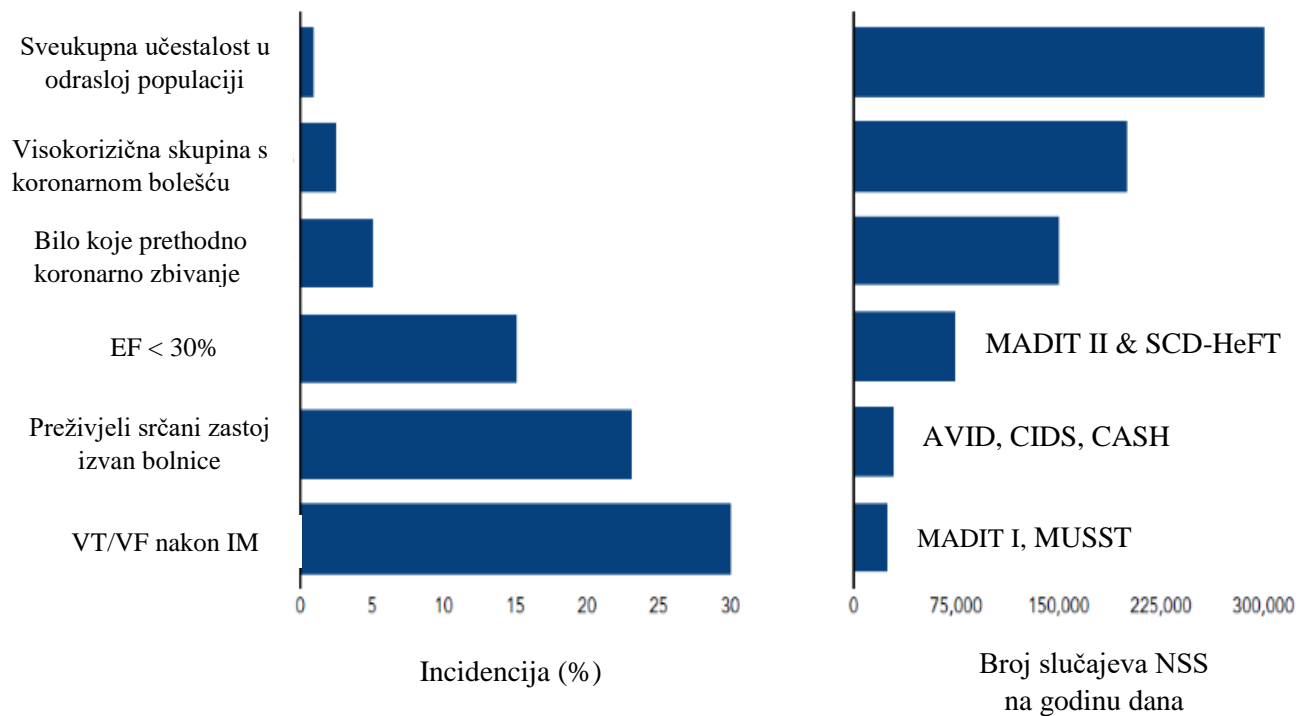
Na temelju rezultata dobivenih u prethodno navedenim studijama, izdane su smjernice koje preporučuju ICD terapiju u bolesnika s ishemijskom i neishemijskom kardiomiopatijom, prijašnjim IM, NYHA statusom II i III HF i LVEF  $\leq 35\%$ . Nasuprot tome, ICD terapija ne smanjuje smrtnost u ranom razdoblju nakon IM (unutar 40 dana), vjerojatno zbog veće incidencije nearitmičkih uzroka smrti u ovom vremenskom razdoblju (64). Prema najnovijim analizama postavlja se pitanje jesu li ICD uređaji još uvijek na prvom mjestu u primarnoj prevenciji NSS s obzirom na današnju preporučenu terapiju za HFrEF (SGLT2i, beta blokatori, MRA i RASi). Rezultati jedne studije govore da suvremena terapija toliko poboljšava preživljenje u bolesnika s HFrEF da se zasjenjuje bilo kakva korist od primarne prevencije ICD-om, posebno u bolesnika s neishemijskim kardiomiopatijama. Unatoč tome, ostaje neodgovoreno pitanje spašava li se više života primjenom ICD-a uz lijekove, odnosno postoji li aditivni učinak (73).

Međutim, u navedenim studijama može se primijetiti nekoliko nedostataka. Većina slučajeva NSS javlja se u bolesnika s očuvanom ili umjereno smanjenom ejectionskom frakcijom, a ne u onih s teško reduciranom ejectionskom frakcijom (74). Dakle, trenutnom strategijom propušta se većina bolesnika koji su u stvarnom riziku. Među bolesnicima koji dobivaju ICD za primarnu prevenciju NSS zbog teško reducirane ejectionске frakcije, manje od 40% će u konačnici primiti odgovarajuću ICD terapiju tijekom 4 godine praćenja, a istovremeno će biti podvrgnuti riziku od komplikacija povezanih s ICD terapijom (75). Osim kliničkih parametara, koji ukazuju da bolesnici s kliničkim profilom niskog do srednjeg rizika od NSS imaju veću korist ICD terapije u odnosu na visokorizične bolesnike (76), predloženi su i drugi parametri kao alat za poboljšanu stratifikaciju rizika. Neki od njih su: ventrikularna ektopija, markeri autonomnog sustava, EKG parametri ili invazivne tehnike kao što su elektrofiziološko testiranje. Unatoč svemu tome, idealan pristup u stratifikaciji individualnog rizika koji bi odlučivao o implantaciji defibrilatora još nije dostupan (77, 78).

Suprotno svim prethodno navedenim studijama, „The DANISH study“ je pokazala da ugradnja ICD uređaja ne smanjuje stopu mortaliteta u bolesnika starijih od 70 godina s neishemijskim uzrocima NSS.

Nije poznato smanjuje li implantacija ICD-a mortalitet u onih s LVEF>35%. U tijeku je ispitivanje ICD terapije kod takvih pacijenata pomoću CMR koja može (69) otkriti fibrozu kasnom imbibicijom gadolinijuma te na taj način predviđati NSS u bolesnika s neishemičnom kardiomiopatijom te blago ili umjereno smanjenom LVEF-om (79).

Imajući na umu rezultate i ograničenja provedenih studija, pravi izazov za kliničare leži u činjenici da se najviše slučajeva NSS može naći među populacijom koja nema poznatu srčanu bolest, koja nije kategorizirana kao visokorizična skupina ili kod koje se NSS javlja kao prva manifestacija podležće srčane bolesti. Prema tome, velika većina slučajeva NSS pojavljuje se u niskorizičnih bolesnika. Stoga, iako je incidencija unutar ove skupine bolesnika mala, apsolutni broj slučajeva NSS je najveći što se može uočiti na slici 4. Studije navedene u tablici povezane su s navedenom skupinom bolesnika.



**Slika 4:** Prikaz incidencije i broja slučajeva NSS unutar godinu dana

(EF – ejekcijska frakcija; IM – infarkt miokarda; NSS – nagla srčana smrt; VF – ventrikularna fibrilacija; VT – ventrikularna tahikardija;)

Prilagođeno od Srinivasan NT i sur. (15)

Mnoge promjene u kliničkom tijeku bolesnika sa srčanom bolešću dogodile su se kao posljedica široke primjene medikamentne terapije HF (npr.  $\beta$ -blokatori, mineralokortikoidni antagonisti, ACER, ARB, ARNI, SGLTi). U analizi više od 40 000 pacijenata iz 12 studija o HF, stope NSS smanjile su se za 44% tijekom 20-godišnjeg razdoblja (od sredine 1990-ih do 2015) (72, 80). Za razliku od prethodno spomenute terapije srčanog zatajivanja, dronedaron i antiaritmici klase I (dizopiramid, enkainid i flekainid) ne smiju se koristiti za prevenciju aritmija. Tu činjenicu potvrđuju rezultati CAST studije (The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial). Studija je evaluirala učinak antiaritmika skupine 1C (flekainid, enkainid) na incidenciju NSZ i mortalitet u bolesnika nakon IM. Studija je privremeno prekinuta nakon što su početni rezultati pokazivali 2,5 puta veći mortalitet u bolesnika koji su primali navedene antiaritmike u odnosu na placebo. Kao posljedica toga, antiaritmici skupine 1C, a kasnije i svi ostali blokatori natrijskih kanala, zabranjeni su bolesnika nakon IM te sa strukturnom bolesti srca (69).

S druge strane, pacijenti s već postojećom anamnezom NSZ-a i oni koji imaju trajne simptomatske VA, sekundarna prevencija ICD-om u odnosu na terapiju amiodaronom smanjuje smrtnost. Kod donošenja odluke o implantaciji treba uzeti u obzir bolesnikov stav o liječenju i njegovu kvalitetu života QOL (engl. quality of life). Upitna je korist ICD-a kada je LVEF>35%. Pacijenti s ozbiljnim komorbiditetima za koje je malo vjerojatno da će preživjeti znatno više od 1 godine s dobrom kvalitetom života, vjerojatno neće imati značajnu korist od ICD-a (81, 82).

## 7. NEISHEMIJSKI UZROCI NAGLE SRČANE SMRTI I NJIHOVA PREVENCIJA

U skupinu neishemijskih uzroka ubrajamo kardiomiopatije i kanalopatije.

Kardiomiopatije su poremećaji miokarda definirani strukturnim i funkcionalnim abnormalnostima srčanog mišića koji se ne objašnjavaju isključivo koronarnom bolešću, hipertenzijom, bolestima zalistaka i kongenitalnim bolestima srca (83). Grupirane su prema morfološkim i funkcionalnim karakteristikama. Gotovo sve kardiomiopatije mogu biti povezane s VA i povećanim rizikom od NSS koji varira ovisno o etiologiji i težini bolesti.

Prevalencija kardiomiopatija u mladih obduciranih žrtava umrlih od NSS u dobi  $\leq 35$  godina je visoka i prema izvješćima iznosi 15% do 30% (84). Tri najčešće kardiomiopatije odgovorne

za NSS su hipertrofična kardiomiopatija (HCM), aritmogena kardiomiopatija desne klijetke (ARVC) i neishemična dilatativna kardiomiopatija (NIDCM).

Kanalopatije su grupa bolesti uzrokovanih poremećajem ionskih kanala miocita. U tu skupinu ubrajamo Brugada sindrom, sindrom dugog QT intervala (LQTS) i katekolaminergičnu polimorfnu ventrikularnu tahikardiju (CPVT).

## 7.1. HIPERTROFIČNA KARDIOMIOPATIJA

Hipertrofična kardiomiopatija (HCM) česta je genetska kardiovaskularna bolest karakterizirana neobjašnjivom hipertrofijom LV u odsutnosti druge srčane ili sistemske bolesti. Učestalost HCM u različitim rasnim skupinama je slična, s procijenjenom prevalencijom od 1:500 u općoj populaciji (85).

Klinička dijagnoza HCM postavlja se slikovnim metodama, ehokardiografijom i sve češće, CMR-om. Debljina stjenke LV  $\geq 15$  mm u jednom ili više segmenata, uz isključenje drugih uzroka hipertrofije, indikativni je nalaz za HCM (50).

HCM smatra se najčešćom nasljednom srčanom bolešću koja se prenosi autosomno dominantno. Do danas je identificirano preko 400 mutacija u više od 11 gena koji kodiraju komponente sarkomera, prvenstveno debelih filamenata i rjeđe tankih filamenata, i Z proteina.

HCM je bolest s raznolikom kliničkom slikom i tijekom. Javlja se u svim dobnim skupinama. Najčešći je kardiovaskularni uzrok NSS kod mladih sportaša, što čini oko jedne trećine ovih događaja. Većina oboljelih osoba vjerojatno postiže normalan životni vijek bez invaliditeta ili potrebe za većim terapijskim intervencijama. S druge strane, kod nekih pacijenata, progresija bolesti uzrokuje ozbiljne komplikacije (86). Postoje 3 različita klinička scenarija: (87)

1. NSS zbog VA, najčešće u asimptomatskih bolesnika <35 godina starosti (88).

Nepostojana VT javlja se u ~25% pacijenata tijekom nošenja Holtera EKG-a i povezana je s povećanim rizikom NSS. Njezina prevalencija raste s dobi i korelira s debljinom stjenke LV i kasnom imbibicijom gadolinijuma na CMR. Dokumentirana NSVT tijekom

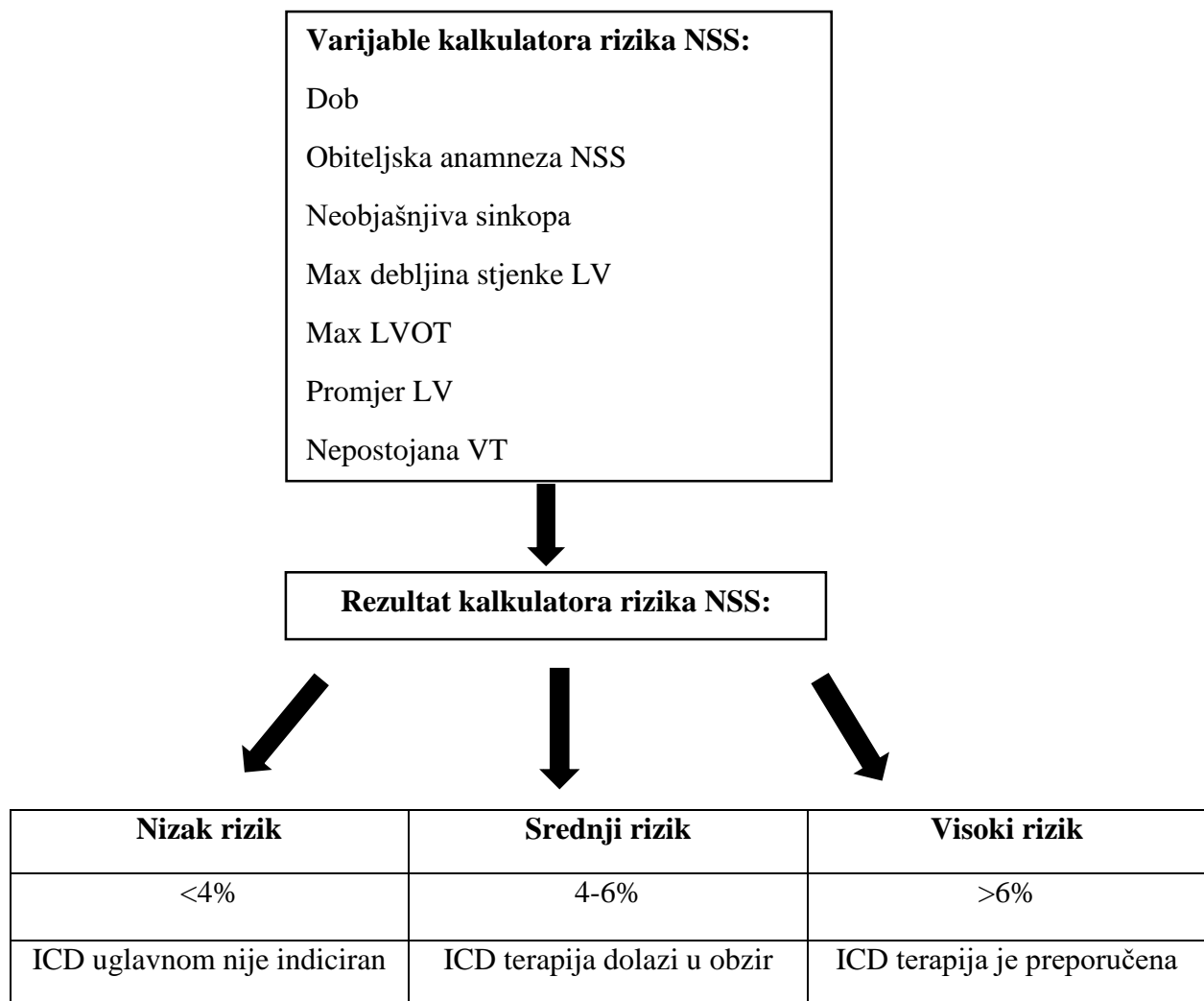
ili neposredno nakon vježbanja vrlo je rijetka, ali može biti povezana s većim rizikom od NSS (89).

Postojana VT nije uobičajena, ali je češća u bolesnika s apikalnim aneurizmama LV. U bolesnika s postojanom VT indicirana je ugradnja ICD-a i liječenje beta-blokatorima ili amiodaronom radi suzbijanja daljnjih epizoda (90).

2. Srčano zatajivanje karakterizirano dispnejom pri naporu (sa ili bez boli u prsima) koja može biti progresivna (91).
3. Fibrilacija atrijska, također povezana s različitim stupnjevima HF i povećanim rizikom od sistemske tromboembolije i moždanog udara (92).

Mnogi pacijenti s HCM desetljećima imaju lošu kvalitetu života ili umiru od preuranjene smrti. U liječenju pacijenta s HCM naglasak je stavljen na tri aspekta ove bolesti: A) identifikacija pojedinaca koji su pod rizikom od NSS te bi imali koristi od ugradnje ICD-a u vidu primarne ili sekundarne prevencije (stopa NSS u bolesnika s HCM iznosi otprilike 1% godišnje). B) Uklanjanje opstrukcije izlaznog trakta lijevog ventrikula (LVOT) kirurškom septalnom miektomijom ili perkutanom alkoholnom septalnom ablacijom. C) Ublažavanje simptoma uzrokovanih sistoličkom i dijastoličkom disfunkcijom pomoću lijekova za HF, odnosno u terminalnim fazama bolesti, transplantacijom srca (93).

Smjernice Europskog kardiološkog društva (ESC) za HCM preporučuju korištenje kalkulatora rizika (HCM Risk-SCD) koji procjenjuje petogodišnji rizik za nastanak NSS i daje preporuke za ugradnju ICD-a. Koristi varijable koje su u barem jednoj objavljenoj studiji bile povezane sa značajno većim rizikom za nastanak NSS. Prvi put bi se rizik trebao procijeniti prilikom dijagnoze HCM, a potom redovito svake dvije godine. Kalkulator je dizajniran posebno za uporabu u bolesnika  $\geq 16$  godina i nije namijenjen za upotrebu kod vrhunskih sportaša ili osoba s metaboličkim ili infiltrativnim bolestima i sindromima. Model ne koristi gradijente LVOT izazvane vježbanjem i nije potvrđen prije i nakon miektomije ili ablacije septuma alkoholom (42).



**Slika 5:** Kalkulator 5-godišnjeg rizika od NSS

(ICD – ugradbeni kardioverter-defibrilator; LV – lijevi ventrikul; LVOT – izlazni trakt lijevog ventrikula; NSS – nagla srčana smrt; VT – ventrikularna tahikardija)

Prilagođeno od Steriotis AK i sur. (94)

Ostale značajke kao što su fibroza miokarda (određena kasnom imbibicijom gadolinijuma na CMR), apikalna aneurizma LV i višestruke mutacije gena za proteine sarkomera, predložene su kao dodatne značajke koje se mogu koristiti kada se razmatra ugradnja ICD-a kod bolesnika koji su u srednjem riziku za nastanak NSS.

Uz kalkulator rizika, važno za stratifikaciju rizika za nastanak NSS su anamneza i klinički status, 48-satni Holter EKG, UZV srca te ergometrija. U procjenu treba uključiti i dob, životne navike, socioekonomski status te opće zdravlje pacijenta. Bolesnike s HCM treba

savjetovati protiv sudjelovanja u natjecateljskim sportovima i intenzivnim tjelesnim aktivnostima, osobito kada imaju prepoznate čimbenike rizika za NSS i gradijent u LVOT (50). Trenutne smjernice ESC o HCM ne preporučuju kiruršku miektomiju ili ablaciju alkoholom kako bi se smanjio rizik od NSS u bolesnika s opstrukcijom LVOT. Dizopiramid i beta-blokatori koriste se u liječenju opstrukcije LVOT, ali nema dokaza da smanjuju rizik od NSS. Amiodaron se koristi za prevenciju ponavljajućih epizoda postojane VT uz ICD, ali ne sprječava NSS u pacijenata s HCM (95).

U današnje vrijeme genetsko testiranje pokazalo se iznimno dobrom metodom za dijagnozu bolesnika s neprepoznom HCM i identifikaciju oboljelih među njihovim rođacima (50).

## 7.2. NEISHEMIJSKA DILATATIVNA KARDIOMIOPATIJA

Neishemijska dilatativna kardiomiopatija (NIDCM) definirana je dilatacijom i sistoličkom disfunkcijom LV, u odsutnosti hipertenzije, valvularne ili koronarne bolesti koja bi mogla prouzrokovati globalno sistoličko oštećenje (83).

NIDCM javlja se kod ljudi svih dobnih skupina i rasa. Češća je u muškaraca nego u žena, s ukupnom prevalencijom od 1 na 2500 osoba. Procijenjena godišnja incidencija iznosi 7 na 100 000 osoba. Glavni uzroci smrti u NIDCM su progresivno srčano zatajivanje i NSS kao posljedica VA. Patogene genetske mutacije nalaze se u najmanje 20% odraslih osoba s NIDCM-om. Također, 10-20% njihovih rođaka pokazuje kliničke znakove bolesti. Najčešće su mutacije gena koji kodiraju proteine sarkomera i desmosoma, a česte su i mutacije lamina A/C (*LMNA*). Širok spektar stečenih stanja može uzrokovati NIDCM, uključujući upalne, infektivne i sistemske bolesti, kao i razni lijekovi i toksini. U nekim slučajevima, pacijenti su genetski predisponirani za razvoj NIDCM-a nakon izlaganja egzogenim okidačima kao što su infekcija, citotoksični lijekovi, alkohol i trudnoća (42, 96).

U bolesnika s NIDCM, neinvazivne varijable (alternirajući T-val, fragmentirani QRS, itd.) nisu dale zadovoljavajuće rezultate u vidu stratifikacije rizika od nastanka NSS. Uloga CMR i invazivnih metoda poput EPS, mogla bi imati važnu ulogu u ovih bolesnika (97). Meta-analizom pet randomiziranih kliničkih studija (CAT, AMIOVIRT, DEFINITE, SCD-HeFT, COMPANION), nastale su preporuke za primarnu prevenciju NSS. Rezultati studija pokazali su značajno smanjenje mortaliteta (31%) od svih uzroka u skupini bolesnika s ugrađenim

ICD-om u odnosu na optimalnu medikamentnu terapiju (98). Smjernice ESC predlažu i medikamentnu terapiju ACE-inhibitorima, beta-blokatorima i antagonistima mineralokortikoidnih receptora. Među novijom terapijom navedeni su inhibitori angiotenzinskog receptora neprizilina i inhibitori kotransportera natrij glukoza. Prethodne epizode postojane VT, sinkopa u anamnezi, LVEF <35%, NYHA II i III, bolesnici s dokazanom LMNA mutacijom i obiteljska anamneza NSS, čimbenici su rizika koji se koriste za identifikaciju visokorizičnih bolesnika u kojih je opravdavana ugradnja ICD-a (99).

Tri studije (AVID, CASH, CIDS) ispitivale su terapiju ICD-om kao mjeru sekundarne prevencije NSS u bolesnika s anamnezom kardijalnog aresta ili simptomatskom VT. Naknadnom meta-analizom podataka koji su se odnosili samo na pacijente s NIDCM, pokazalo se da je došlo do neznatnog smanjenja mortaliteta od 31% u odnosu na optimalnu medikamentnu terapiju (81).

### 7.3. ARITMOGENA KARDIOMIOPATIJA DESNOG VENTRIKULA

Aritmogena kardiomiopatija desnog ventrikula (ARVC) progresivni je poremećaj srčanog mišića karakteriziran VA, zatajivanjem srca i NSS.

U većini slučajeva ARVC se nasljeđuje autosomno dominantno uslijed mutacija u genima koji kodiraju dezmosomske proteine (dezmooplakin, plakofilin-2, dezmoglein-2). Manji broj slučajeva uzrokovan je mutacijama u nedezmosomskim genima i rijetkim recesivnim oblicima povezanim s kožnim fenotipom palmarne i plantarne hiperkeratoze.

Histološki znak bolesti je zamjena kardiomiocita masnim i fibroznim tkivom. Klinički, ARVC je definirana strukturnim i funkcionalnim abnormalnostima desne klijetke, ali se zahvaćenost LV javlja u >50% pacijenata.

ARVC ima procijenjenu prevalenciju od 1 na 1000 do 1 na 5000 u općoj populaciji i važan je uzrok NSS kod sportaša i mladih odraslih osoba. Kliničke manifestacije, uključujući palpitacije, sinkopu, VT i NSS, obično se razvijaju između drugog i četvrtog desetljeća života. Progresija bolesti može rezultirati desnim ili biventrikularnim zatajivanjem srca (100).

U primarnoj prevenciji NSS kod bolesnika s ARVC savjetuje se izbjegavanje teške fizičke aktivnosti te prestanak natjecateljskog sporta. Pretpostavlja se da treninzi izdržljivost dovode do manifestacije, odnosno progresije ARVC kod nositelja mutacije. Maksimalne doze beta blokatora izbor su liječenja u bolesnika koji se prezentiraju s čestim ventrikulskim



ekstrasistolama i nepostojanim VT. Zbog različitosti rezultata liječenja u različitim istraživanjima nisu jasno određene preporuke za profilaktičnu ugradnju ICD-a. Rizični faktori koji se navode su neobjašnjiva sinkopa, NSS u obiteljskoj anamnezi, česte nepostojane VT, značajno produljen QRS kompleks, ekstenzivne promjene desnog ventrikla, disfunkcija LV te indukcija VT pri EPS. Trenutne smjernice ESC-a navode da bi se ugradnja ICD-a trebala razmotriti u slučaju neobjašnjive sinkope, dok kod drugih rizičnih faktora treba detaljno provjeriti i mogućnost komplikacija, životne navike te socioekonomski status (42).

#### 7.4. SINDROM DUGOG QT INTERVALA

Sindrom dugog QT intervala (LQTS) primarni je aritmijski poremećaj koji može dovesti do pojave malignih VA tipa Torsades de pointes (TdP) i NSS. Prosječna dob pri prezentaciji je 14 godina. Godišnja stopa NSS u bolesnika s neliječenim LQTS-om procjenjuje se na između 0,3-0,9%, dok se uz prisutnost sinkope procjenjuje na ~5% (101).

Obilježja u EKG-u uključuju produljenje korigiranog QT intervala ( $\geq 480$  ms) i abnormalnosti T-vala. Do danas su identificirane mutacije u 13 gena povezanih s LQTS. Navedeni geni kodiraju ionske kanale i regulatorne proteine koji su uključeni u modulaciju struja srčanog akcijskog potencijala. Među 13 trenutno poznatih LQTS podtipova, više od 90% osoba pripada u tri prvo otkrivena oblika: LQT1, LQT2 i LQT3. Ova tri oblika uključuju mutacije gena za kalijске i natrijske kanale (KCNQ1, KCNH2 i SCN5A) (102).

Prilikom stratifikacije individualnog rizika za nastanak NSS treba uzeti u obzir kliničke, elektrokardiografske i genetske parametre. Većina aritmičkih događaja razvija se tijekom vježbanja ili emocionalnog stresa u LQT1, u mirovanju ili s iznenadnim zvukovima u LQT2, te u mirovanju ili tijekom spavanja u LQT3. Najlošiji ishod imaju pacijenti koji su preživjeli NSZ ili imaju anamnezu sinkope. Unatoč terapiji beta-blokatorima kod navedenih bolesnika, šansa za pojavom recidiva NSZ iznosi čak 14% unutar 5 godina. Žene s LQTS imaju povećan rizik za nastanak NSS tijekom 9 mjeseci postpartalnog razdoblja (posebice žene s genotipom LQT2) (103). Kod svih bolesnika s LQTS preporučuje se izbjegavanje lijekova koji produžuju QT interval te je nužna stroga regulacija elektrolitskog statusa u stanjima kao što su proljevi i povraćanja. Beta-blokatori smanjuju rizik od malignih aritmija u svih bolesnika, a trebali bi se uzeti u obzir i kod bolesnika s normalnom duljinom QT intervala ako im je potvrđena patogena mutacija. Naime, kod navedenih pacijenata procijenjeni rizik nepovoljnog događaja od rođenja do 40. godine iznosi 10%. Profilaktička terapija ICD-om preporuča se u

visokorizičnih bolesnika kao što su žene s LQT2 i QTc >500 ms, zatim bolesnici s QTc >500 ms i znakovima električne nestabilnosti te bolesnici s visokorizičnim genetskim profilom tj. nositelji dvije mutacije i oni koji su preživjeli NSZ. Rođacima bolesnika s potvrđenom mutacijom u prvom koljenu preporuča se genetsko savjetovanje i testiranje (41, 101).

## 7.5. BRUGADA SINDROM

Brugada sindrom genetski je poremećaj koji se nasljeđuje autosomno dominantno. Prevalencija ovog sindroma varira u različitim dijelovima svijeta između 1/1000 i 1/10 000, s većom prevalencijom u azijskim nego u europskim i američkim populacijama. Kliničke manifestacije bolesti češće su u odraslih i osam puta su češće u muškaraca nego u žena. Najčešće je riječ o životno ugrožavajućim aritmijama, VF ili polimorfna VT. U bolesnika se mogu javiti i palpitacije, fibrilacija atriya, sinkopa ili NSZ. VF javlja se u prosječnoj dobi od  $41 \pm 15$  godina, ali se može manifestirati u bilo kojoj dobi, obično tijekom mirovanja ili spavanja. Febrilitet, prekomjerni unos alkohola i veliki obroci okidači su koji razotkrivaju EKG uzorak tipa I i predisponiraju VF. Na EKG nalazu vidi se elevacija ST-segmenta > 2 mm u dva ili više desnih prekordijalnih odvoda (V1 – V3) uz negativne T valove.

Kod bolesnika s Brugada sindromom u prevenciji NSS preporuča se izbjegavanje lijekova koji dovode do elevacije ST-segmenta, kao što su antiaritmici koji blokiraju natrijske kanale (ajmalin, flekainid), triciklički antidepressivi, određeni antiepileptici te anestetici. Potrebno je prevenirati povišenje tjelesne temperature te izbjegavati obilne obroke i alkohol. Jedina terapijska metoda kojom se može smanjiti rizik nastanka NSS je ugradnja ICD uređaja. Međutim, ne postoje jasne preporuke za primarnu prevenciju. Smatra se da bi se ICD mogao uzeti u obzir u pacijenata koji razviju VT/VF za vrijeme EPS. Od farmakoterapije istražuje se preventivna primjena kinidina, budući da dokazano smanjuje inducibilnost VF za vrijeme EPS-a. U novije vrijeme, postupak epikardne ablacije desnog izlaznog trakta normalizira EKG nalaz i izgleda da sprječava epizode spontanih VT/VF (104, 105).

## 7.6. KATEKOLAMINERGIČNA POLIMORFNA VENTRIKULARNA TAHIKARDIJA

Katekolaminergična polimorfna ventrikularna tahikardija (CPVT) je rijedak nasljedni aritmogeni poremećaj karakteriziran bidirekcijskom ili polimorfnom VT uzrokovanom fizičkim ili emocionalnim stresom. Bolest ima procijenjenu prevalenciju od 1 na 10 000.

Identificirane su dvije genetske vrste CPVT-a: dominantna varijanta zbog mutacija u genu koji kodira srčani rijanodinski receptor (RyR2) i rijetka recesivna varijanta uzrokovana mutacijom u srčanom genu za kalsekvestrin (CASQ2). Mutacije u drugim genima kao što su KCNJ2, Ank2, TRDN i CALM1 identificirani su u bolesnika s kliničkim značajkama sličnim CPVT-u. Međutim, u ovom trenutku nije jasno jesu li to fenokopije CPVT-a (39).

Kliničke manifestacije CPVT-a obično se javljaju u prvom desetljeću života i potaknute su fizičkom aktivnošću ili emocionalnim stresom. Dijagnoza je otežana jer pacijenti s CPVT-om imaju normalan EKG i ehokardiogram. Zato se za postavljanje dijagnoze preporučuje test opterećenja (ergometrija) kojom se izazivaju VA (bidirekcijska ili polimorfna VT) (106).

Ograničenje tjelesne aktivnosti i beta-blokatori terapija su prve linije za bolesnike s CPVT. Flekainid značajno smanjuje pojavu VA i treba ga smatrati prvim dodatkom beta-blokatorima kada je kontrola aritmija nepotpuna. Kirurška simpatička denervacija srca (ganglion stellatum) ima određeni stupanj djelotvornosti u liječenju bolesnika s CPVT netolerantnim na beta-blokatore, ali je potrebno više podataka i dulje praćenje kako bi se potvrdila njena učinkovitost.

Bolesnici preživjeli NSZ trebali bi primati beta-blokatore i ICD. ICD također treba razmotriti u bolesnika s CPVT koji ne reagiraju na beta-blokatore i flekainid. Treba ga programirati s dugim intervalima prije isporuke šoka budući da su VA često samoprekidajuće. Uz to, bolni šokovi mogu povećati tonus simpatikusa i potaknuti daljnje aritmije, što dovodi do malignog ciklusa ICD šokova pa čak i smrti (107, 108).

## 8. ZAKLJUČAK

NSS i smrtonosne aritmije nastavljaju predstavljati veliki javnozdravstveni problem. Predviđanje i prevencija NSS još je uvijek jedan od najvećih izazova za kliničare, unatoč golemim naprecima u dijagnostici i terapiji kardiovaskularnih bolesti. Važno je zapamtiti da se većina događaja pojavljuje kod bolesnika bez klasičnih čimbenika rizika za smrtonosne VA i NSS, što naglašava potrebu za uvođenjem novih i boljih markera rizika. U visokorizičnih bolesnika i onih koji prežive NSZ, potrebno je učiniti detaljnu obradu. Sve se više raspravlja o novijim mogućnostima, koje uključuju genotipizaciju bolesnika, EKG probir i slikovne metode, ali one još uvijek nisu dovoljno istražene. Potrebno je što prije otkriti učinkovite metode i biljege koji bi se mogli primjenjivati kao metoda probira opće populacije za identifikaciju asimptomatskih bolesnika pod visokim rizikom.

LVEF jedini je parametar koji se povezuje s povećanim rizikom od nastanka NSS te se koristi više od jednog desetljeća. Unatoč tome što ima nisku prediktivnu vrijednost, još je uvijek glavni selekcijski kriterij. Na osnovi tog parametra temelje se smjernice Europskog kardiološkog društva. U vidu primarne prevencije, preporučuje se ugradnja ICD uređaja u bolesnika sa simptomima srčanog zatajivanja (NYHA II-III) ishemijske i neishemijske etiologije, LVEF $\leq$ 35% nakon minimalno 3 mjeseca optimalne medikamentne terapije te kod kojih je očekivano preživljenje dulje od 1 godine. Nakon infarkta miokarda potrebna je kontrola LVEF nakon 6-12 tjedana kako bi se odlučilo o eventualnoj ugradnji ICD-a. Smjernice za sekundarnu prevenciju NSS preporučuju ICD kod bolesnika koji su preživjeli NSZ ili hemodinamski nestabilnu VT koja nije uzrokovana reverzibilnim uzrocima, a kojima je očekivano preživljenje dulje od jedne godine. Ove se smjernice odnose na bolesnike s očuvanom ili smanjenom ejskijskom frakcijom neovisno o postojanju ishemijske bolesti srca. Uključuju i bolesnike s kardiomiopatijama, kongenitalnim bolestima srca i kanalopatijama. Budući da rezidualni rizik od NSS postoji i nakon ugradnje ICD-a, primjenom dodatne farmakološke terapije antiaritmicima ili liječenjem kateterskom ablacijom, može se poboljšati preživljenje.

## 9. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojem mentoru, doc.dr.sc.Vedranu Velagiću, na savjetima i stručnoj pomoći tijekom pisanja ovog rada.

Ovim putem želim se zahvaliti svojim roditeljima i braći na pruženoj ljubavi, podršci i razumijevanju tijekom studiranja te izrade ovog rada.

Hvala mojim dragim prijateljima i kolegama koji su ovo životno razdoblje učinili neizmjerljivo lakšim i veselijim.

## 10. LITERATURA

1. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *Heart Rhythm*. 2013 Dec;10(12):1932–63.
2. Gillum RF. Geographic variation in sudden coronary death. *Am Heart J*. 1990 Feb 1;119(2):380–9.
3. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The Spectrum of Epidemiology Underlying Sudden Cardiac Death. *Circ Res*. 2015 Jun 5;116(12):1887–906.
4. Weisfeldt ML, Everson-Stewart S, Sitlani C, Rea T, Aufderheide TP, Atkins DL, et al. Ventricular Tachyarrhythmias after Cardiac Arrest in Public versus at Home. *N Engl J Med*. 2011 Jan 27;364(4):313–21.
5. Cupples LA, Gagnon DR, Kannel WB. Long- and short-term risk of sudden coronary death. *Circulation*. 1992 Jan;85(1 Suppl):I11-8.
6. Gorgels A. Out-of-hospital cardiac arrest-the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur Heart J*. 2003 Jul;24(13):1204–9.
7. ACC/AHA/HRS 2006 Key Data Elements and Definitions for Electrophysiological Studies and Procedures. *Circulation*. 2006 Dec 5;114(23):2534–70.
8. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2002 Mar 21;346(12):877–83.
9. Thomas H, Diamond J, Vieco A, Chaudhuri S, Shinnar E, Cromer S, et al. Global Atlas of Cardiovascular Disease 2000-2016: The Path to Prevention and Control. *Glob Heart*. 2018 Sep 1;13(3):143.
10. Stecker EC, Reinier K, Marijon E, Narayanan K, Teodorescu C, Uy-Evanado A, et al. Public Health Burden of Sudden Cardiac Death in the United States. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2014 Apr;7(2):212–7.
11. Farioli A, Christophi CA, Quarta CC, Kales SN. Incidence of sudden cardiac death in a young active population. *J Am Heart Assoc*. 2015 Jun;4(6):e001818.
12. Maron BJ. Sudden Death in Young Athletes. *N Engl J Med*. 2003 Sep 11;349(11):1064–75.
13. Basso C, Burke M, Fornes P, Gallagher PJ, de Gouveia RH, Sheppard M, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Arch* [Internet]. 2008 Jan 20;452(1):11–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00428-007-0505-5>
14. Myerburg RJ, Goldberger JJ. Sudden Cardiac Arrest Risk Assessment. *JAMA Cardiol*. 2017 Jun 1;2(6):689.
15. Srinivasan NT, Schilling RJ. Sudden Cardiac Death and Arrhythmias. *Arrhythmia Electrophysiol Rev* [Internet]. 2018;7(2):111. Available from: <https://www.aerjournal.com/articles/sudden-cardiac-death-and-arrhythmias>
16. Yagishita A, Hirao K. Efficacy of Familial Screening After Sudden Cardiac Death in

- Young Adults Irrespective of Postmortem Analysis. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2017 Sep;10(9).
17. Priori S. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2001 Aug 15;22(16):1374–450.
  18. Byard RW, Ranson D, Krous HF. National Australian Workshop Consensus on the Definition of <small>SIDS</small> and Initiation of a Uniform Autopsy Approach to Unexpected Infant and Early Childhood Death. *Forensic Sci Med Pathol.* 2005;1(4):289–92.
  19. Lloyd-Jones DM, Wilson PW., Larson MG, Beiser A, Leip EP, D’Agostino RB, et al. Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2004 Jul;94(1):20–4.
  20. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) \* Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2012 Jul 1;33(13):1635–701.
  21. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetière P. Predicting Sudden Death in the Population. *Circulation.* 1999 Apr 20;99(15):1978–83.
  22. Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, Austin MA, Psaty BM, Lemaitre RN, et al. Family History as a Risk Factor for Primary Cardiac Arrest. *Circulation.* 1998 Jan 20;97(2):155–60.
  23. Hookana E, Junttila MJ, Kaikkonen KS, Ukkola O, Kesäniemi YA, Kortelainen M-L, et al. Comparison of Family History of Sudden Cardiac Death in Nonischemic and Ischemic Heart Disease. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2012 Aug;5(4):757–61.
  24. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J. Cardiovascular magnetic resonance imaging in ischemic heart disease. *J Magn Reson Imaging [Internet].* 2012 Jul;36(1):20–38. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.23580>
  25. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. *N Engl J Med.* 2003 May 8;348(19):1866–74.
  26. 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.* 2000 Jun 15;342(24):1778–85.
  27. Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, Weeke P, Hansen CM, Christensen EF, et al. Association of National Initiatives to Improve Cardiac Arrest Management With Rates of Bystander Intervention and Patient Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA.* 2013 Oct 2;310(13):1377.
  28. Myerburg RJ, Halperin H, Egan DA, Boineau R, Chugh SS, Gillis AM, et al. Pulseless Electric Activity. *Circulation.* 2013 Dec;128(23):2532–41.
  29. Chan PS, McNally B, Tang F, Kellermann A, CARES Surveillance Group. Recent trends in survival from out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Circulation.*

2014 Nov 18;130(21):1876–82.

30. Myerburg RJ, Halperin H, Egan DA, Boineau R, Chugh SS, Gillis AM, et al. Pulseless electric activity: definition, causes, mechanisms, management, and research priorities for the next decade: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop. *Circulation*. 2013 Dec 3;128(23):2532–41.
31. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, Tauchi N, Horigome H, Takahashi H, et al. Electrocardiographic Screening of 1-Month-Old Infants for Identifying Prolonged QT Intervals. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* [Internet]. 2013 Oct;6(5):932–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.113.000619>
32. Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, Ninomiya Y, Horigome H, Ushinohama H, et al. Genetic Characteristics of Children and Adolescents With Long-QT Syndrome Diagnosed by School-Based Electrocardiographic Screening Programs. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* [Internet]. 2014 Feb;7(1):107–12. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.113.000426>
33. Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, Vanhees L, Biffi A, Borjesson M, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. *Eur Heart J* [Internet]. 2005 Mar 1;26(5):516–24. Available from: <http://academic.oup.com/eurheartj/article/26/5/516/2888062/Cardiovascular-preparticipation-screening-of-young>
34. Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, Balady G, Berger S, Cohen D, et al. Recommendations and Considerations Related to Preparticipation Screening for Cardiovascular Abnormalities in Competitive Athletes: 2007 Update. *Circulation* [Internet]. 2007 Mar 27;115(12):1643–55. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181423>
35. Kaltman JR, Thompson PD, Lantos J, Berul CI, Botkin J, Cohen JT, et al. Screening for Sudden Cardiac Death in the Young. *Circulation* [Internet]. 2011 May 3;123(17):1911–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.017228>
36. Steinvil A, Chundadze T, Zeltser D, Rogowski O, Halkin A, Galily Y, et al. Mandatory Electrocardiographic Screening of Athletes to Reduce Their Risk for Sudden Death. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 Mar;57(11):1291–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109711000064>
37. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, et al. Exercise Increases Age-Related Penetrance and Arrhythmic Risk in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy–Associated Desmosomal Mutation Carriers. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Oct;62(14):1290–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109713025990>
38. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, Syrris P, Hughes S, Tome Esteban MT, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J* [Internet]. 2008 Jul;29(13):1670–80. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehn219>
39. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. Executive summary:



- HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *EP Eur* [Internet]. 2013 Oct 1;15(10):1389–406. Available from: <https://academic.oup.com/europace/article/15/10/1389/532177>
40. 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* [Internet]. 2008 Oct 14;16(10):1201–7. Available from: <http://www.nature.com/articles/ejhg200892>
  41. Ingles J, Yeates L, Hunt L, McGaughan J, Scuffham PA, Atherton J, et al. Health status of cardiac genetic disease patients and their at-risk relatives. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013 May;165(3):448–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527311009399>
  42. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* [Internet]. 2015 Nov 1;36(41):2793–867. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehv316>
  43. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc J-J, Brignole M, Dahm JB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* [Internet]. 2009 Nov 1;30(21):2631–71. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehp298>
  44. Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, Austin MA, Psaty BM, Lemaitre RN, et al. Family History as a Risk Factor for Primary Cardiac Arrest. *Circulation* [Internet]. 1998 Jan 20;97(2):155–60. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.97.2.155>
  45. Marine JE, Shetty V, Chow G V., Wright JG, Gerstenblith G, Najjar SS, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Exercise-Induced Nonsustained Ventricular Tachycardia in Asymptomatic Volunteers. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Aug;62(7):595–600. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109713021670>
  46. Vilcant V, Kousa O, Hai O. Implantable Loop Recorder [Internet]. *StatPearls*. 2022. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29262223>
  47. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2003 Sep;42(5):954–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109703010659>
  48. Beller GA, Heede RC. SPECT Imaging for Detecting Coronary Artery Disease and Determining Prognosis by Noninvasive Assessment of Myocardial Perfusion and Myocardial Viability. *J Cardiovasc Transl Res* [Internet]. 2011 Aug 6;4(4):416–24. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12265-011-9290-2>
  49. Roguin A, Bomma CS, Nasir K, Tandri H, Tichnell C, James C, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillators in patients with arrhythmogenic right ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004 May;43(10):1843–52.

Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109704004607>

50. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Oct 14;35(39):2733–79. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehu284>
51. Bhandari AK, Shapiro WA, Morady F, Shen EN, Mason J, Scheinman MM. Electrophysiologic testing in patients with the long QT syndrome. *Circulation* [Internet]. 1985 Jan;71(1):63–71. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.71.1.63>
52. Parkes J, Bryant J, Milne R. Implantable cardioverter defibrillators: arrhythmias. A rapid and systematic review. *Health Technol Assess* [Internet]. 2000;4(26):1–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11086270>
53. Huikuri H V, Tapanainen JM, Lindgren K, Raatikainen P, Mäkikallio TH, Juhani Airaksinen K., et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Aug;42(4):652–8.
54. Cannom DS, Prystowsky EN. Management of Ventricular Arrhythmias. *JAMA* [Internet]. 1999 Jan 13;281(2):172. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.281.2.172>
55. Spath MA, O'Brien BJ. Cost Effectiveness of Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy versus Drug Therapy for Patients at High Risk of Sudden Cardiac Death. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2002;20(11):727–38. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00019053-200220110-00002>
56. Polewczyk A, Jacheć W, Polewczyk AM, Tomasik A, Janion M, Kutarski A. Infectious complications in patients with cardiac implantable electronic devices – risk factors, prevention and prognosis. *Polish Arch Intern Med* [Internet]. 2017 Jul 19; Available from: <http://pamw.pl/en/node/4065>
57. Thylén I, Moser DK, Strömberg A, Dekker RA, Chung ML. Concerns about implantable cardioverter-defibrillator shocks mediate the relationship between actual shocks and psychological distress. *Europace* [Internet]. 2016 Jun;18(6):828–35. Available from: <https://academic.oup.com/europace/article-lookup/doi/10.1093/europace/euv220>
58. Kinch Westerdahl A, Frykman V. Physicians' knowledge of implantable defibrillator treatment: are we good enough? *EP Eur* [Internet]. 2017 Jul;19(7):1163–9. Available from: <http://academic.oup.com/europace/article/19/7/1163/2996771/Physicians-knowledge-of-implantable-defibrillator>
59. Kannel WB, Cupples LA, D'Agostino RB. Sudden death risk in overt coronary heart disease: The Framingham Study. *Am Heart J* [Internet]. 1987 Mar;113(3):799–804. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002870387907228>
60. Cupples LA, Gagnon DR, Kannel WB. Long- and short-term risk of sudden coronary death. *Circulation* [Internet]. 1992 Jan;85(1 Suppl):I11–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1370216>
61. Huikuri H V, Tapanainen JM, Lindgren K, Raatikainen P, Mäkikallio TH, Juhani Airaksinen K., et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2003 Aug;42(4):652–8. Available

from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109703007836>

62. Farb A, Tang AL, Burke AP, Sessums L, Liang Y, Virmani R. Sudden Coronary Death. *Circulation* [Internet]. 1995 Oct;92(7):1701–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.92.7.1701>
63. Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden Cardiac Death. *Circulation* [Internet]. 1998 Nov 24;98(21):2334–51. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.98.21.2334>
64. Pouleur A-C, Barkoudah E, Uno H, Skali H, Finn P V., Zelenkofske SL, et al. Pathogenesis of Sudden Unexpected Death in a Clinical Trial of Patients With Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction, Heart Failure, or Both. *Circulation* [Internet]. 2010 Aug 10;122(6):597–602. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940619>
65. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition o. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2021 Mar 3;23(3):352–80. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.2115>
66. Buxton AE. Risk stratification for sudden death in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* [Internet]. 2009 Jun;6(6):836–47. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527109001647>
67. Buxton AE. Not Everyone With an Ejection Fraction  $\leq 30\%$  Should Receive an ICD. *Circulation* [Internet]. 2005 May 17;111(19):2537–49. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000165057.88551.2C>
68. Cheng A, Zhang Y, Blasco-Colmenares E, Dalal D, Butcher B, Norgard S, et al. Prognostic Biomarkers Identify Patients Unlikely to Benefit From Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillators. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* [Internet]. 2014 Dec;7(6):1084–91. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.113.001705>
69. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, John BT, Mariani R, et al. Population-Based Analysis of Sudden Cardiac Death With and Without Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2006 Mar;47(6):1161–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109705031074>
70. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia. *N Engl J Med* [Internet]. 1996 Dec 26;335(26):1933–40. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199612263352601>
71. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Mar 21;346(12):877–83. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa013474>
72. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Jan 20;352(3):225–37. Available from:

<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa043399>

73. Dhande M, Rangavajla G, Canterbury A, Hamandi M, Boricha H, Newhouse D, et al. Guideline-Directed Medical Therapy and the Risk of Death in Primary Prevention Defibrillator Recipients. *JACC Clin Electrophysiol* [Internet]. 2022 Jul; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405500X22003978>
74. Mäkikallio TH, Barthel P, Schneider R, Bauer A, Tapanainen JM, Tulppo MP, et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur Heart J* [Internet]. 2005 Apr 1;26(8):762–9. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi188>
75. Sabbag A, Suleiman M, Laish-Farkash A, Samania N, Kazatsker M, Goldenberg I, et al. Contemporary rates of appropriate shock therapy in patients who receive implantable device therapy in a real-world setting: From the Israeli ICD Registry. *Hear Rhythm* [Internet]. 2015 Dec;12(12):2426–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527115010346>
76. Barsheshet A, Moss AJ, Huang DT, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I. Applicability of a Risk Score for Prediction of the Long-Term (8-Year) Benefit of the Implantable Cardioverter-Defibrillator. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012 Jun;59(23):2075–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109712010716>
77. Tse G, Yan BP. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *EP Eur* [Internet]. 2017 May;19(5):712–21. Available from: <https://academic.oup.com/europace/article-lookup/doi/10.1093/europace/euw280>
78. DeMazumder D, Limpitikul WB, Dorante M, Dey S, Mukhopadhyay B, Zhang Y, et al. Entropy of cardiac repolarization predicts ventricular arrhythmias and mortality in patients receiving an implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention of sudden death. *Europace* [Internet]. 2016 Apr 4;euv399. Available from: <https://academic.oup.com/europace/article-lookup/doi/10.1093/europace/euv399>
79. Halliday BP, Gulati A, Ali A, Guha K, Newsome S, Arzanauskaite M, et al. Association Between Midwall Late Gadolinium Enhancement and Sudden Cardiac Death in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Mild and Moderate Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circulation* [Internet]. 2017 May 30;135(22):2106–15. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026910>
80. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H, et al. Increased Mortality after Dronedarone Therapy for Severe Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Jun 19;358(25):2678–87. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0800456>
81. Connolly S. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* [Internet]. 2000 Dec 15;21(24):2071–8. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1053/euhj.2000.2476>
82. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Circulation* [Internet]. 2000 Mar 21;101(11):1297–302. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.101.11.1297>

83. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* [Internet]. 2007 Dec 12;29(2):270–6. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehm342>
84. Puranik R, Chow CK, Duflou JA, Kilborn MJ, McGuire MA. Sudden death in the young. *Hear Rhythm* [Internet]. 2005 Dec;2(12):1277–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527105020321>
85. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivotto I, Maron MS. Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 Jul;64(1):83–99. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109714023390>
86. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2003 Nov;42(9):1687–713. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109703009410>
87. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2000 Dec;36(7):2212–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109700010032>
88. Bos JM, Maron BJ, Ackerman MJ, Haas TS, Sorajja P, Nishimura RA, et al. Role of Family History of Sudden Death in Risk Stratification and Prevention of Sudden Death With Implantable Defibrillators in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* [Internet]. 2010 Nov;106(10):1481–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914910014141>
89. Gimeno JR, Tomé-Esteban M, Lofiego C, Hurtado J, Pantazis A, Mist B, et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* [Internet]. 2009 Nov;30(21):2599–605. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehp327>
90. INADA K, SEILER J, ROBERTS-THOMSON KC, STEVEN D, ROSMAN J, JOHN RM, et al. Substrate Characterization and Catheter Ablation for Monomorphic Ventricular Tachycardia in Patients With Apical Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* [Internet]. 2011 Jan;22(1):41–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1540-8167.2010.01875.x>
91. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, et al. Prevalence, Clinical Profile, and Significance of Left Ventricular Remodeling in the End-Stage Phase of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* [Internet]. 2006 Jul 18;114(3):216–25. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.583500>
92. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of Atrial Fibrillation on the Clinical Course of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* [Internet]. 2001 Nov 20;104(21):2517–24. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hc4601.097997>

93. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary. *Circulation* [Internet]. 2011 Dec 13;124(24):2761–96. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0b013e318223e230>
94. Steriotis AK, Sharma S. Risk Stratification in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Eur Cardiol Rev* [Internet]. 2015;10(1):31. Available from: <https://www.eurjournal.com/articles/risk-stratification-hypertrophic-cardiomyopathy>
95. Melacini P, Maron BJ, Bobbo F, Basso C, Tokajuk B, Zucchetto M, et al. Evidence that pharmacological strategies lack efficacy for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* [Internet]. 2007 Jun 1;93(6):708–10. Available from: <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/hrt.2006.099416>
96. Petretta M, Pirozzi F, Sasso L, Paglia A, Bonaduce D. Review and Metaanalysis of the Frequency of Familial Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* [Internet]. 2011 Oct;108(8):1171–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000291491102011X>
97. 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* [Internet]. 2014 May;63(18):1879–89. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109714001806>
98. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable Defibrillators for the Prevention of Mortality in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. *JAMA* [Internet]. 2004 Dec 15;292(23):2874. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.292.23.2874>
99. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM, Freedman RA, Gettes LS, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. *Circulation* [Internet]. 2013 Jan 22;127(3). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0b013e318276ce9b>
100. Murray B. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy (ARVD/C): A Review of Molecular and Clinical Literature. *J Genet Couns* [Internet]. 2012 Aug 17;21(4):494–504. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1007/s10897-012-9497-7>
101. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 May 8;348(19):1866–74. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa022147>
102. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. 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* [Internet]. 2011 Aug 1;13(8):1077–109. Available from: <https://academic.oup.com/europace/article-lookup/doi/10.1093/europace/eur245>
103. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, et al. Risk for Life-Threatening Cardiac Events in Patients With Genotype-Confirmed Long-QT

- Syndrome and Normal-Range Corrected QT Intervals. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 Jan;57(1):51–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109710042270>
104. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Bella P Della, Giordano U, et al. Natural History of Brugada Syndrome. *Circulation* [Internet]. 2002 Mar 19;105(11):1342–7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hc1102.105288>
  105. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawee L, Ariyachaipanich A, Jirasirojanakorn K, et al. Prevention of Ventricular Fibrillation Episodes in Brugada Syndrome by Catheter Ablation Over the Anterior Right Ventricular Outflow Tract Epicardium. *Circulation* [Internet]. 2011 Mar 29;123(12):1270–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972612>
  106. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, et al. Clinical and Molecular Characterization of Patients With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation* [Internet]. 2002 Jul 2;106(1):69–74. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000020013.73106.D8>
  107. Watanabe H, Chopra N, Laver D, Hwang HS, Davies SS, Roach DE, et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med* [Internet]. 2009 Apr 29;15(4):380–3. Available from: <http://www.nature.com/articles/nm.1942>
  108. Roses-Noguer F, Jarman JWE, Clague JR, Till J. Outcomes of defibrillator therapy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Hear Rhythm* [Internet]. 2014 Jan;11(1):58–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527113011661>

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 16.06.1997. godine u Koprivnici.

Nakon završene OŠ Braća Radić svoje srednjoškolsko obrazovanje nastavila sam u Prirodoslovnoj matematičkoj gimnaziji u Koprivnici.

Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2016./2017. godine.

Moje područje interesa zasad je interna medicina.