

Ghidurile ESC 2015 pentru managementul pacienților cu aritmii ventriculare și prevenția morții subite cardiace

Grupul Operativ pentru managementul pacienților cu aritmii ventriculare și prevenția morții subite cardiace al Societății Europene de Cardiologie (ESC)

Susținut de: Asociația Europeană pentru Cardiologie Pediatrică și Congenitală (AEPC)

Autori/ Membri ai Grupului Operativ: Silvia G. Priori* (Președinte) (Italia) Carina Blomström-Lundqvist* (Co-președinte) (Suedia) Andrea Mazzanti† (Italia), Nico Blom^a (Olanda), Martin Borggrefe (Germania), John Camm (Anglia), Perry Mark Elliott (UK), Donna Fitzsimons (UK), Robert Hatala (Slovakia), Gerhard Hindricks (Germania), Paulus Kirchhof (Anglia/Germania), Keld Kjeldsen (Danemarca), Karl-Heinz Kuck (Germania), Antonio Hernandez-Madrid (Spania), Nikolaos Nikolaou (Grecia), Tone M. Norekvål (Norvegia), Christian Spaulding (Franța), and Dirk J. Van Veldhuisen (Olanda).

*Adresa pentru corespondență: Silvia Giuliana Priori, Department of Molecular Medicine University of Pavia, Cardiology & Molecular Cardiology, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Via Salvatore Maugeri 10/10A, IT-27100 Pavia, Italy, Tel: +39 0382 592 040, Fax: +39 0382 592 059, Email: silvia.priori@fsm.it Carina Blomstrom-Lundqvist, Department of Cardiology, Institution of Medical Science, Uppsala University, SE-751 85 Uppsala, Sweden, Tel: +46 18 611 3113, Fax: +46 18 510 243, Email: carina.blomstrom.lundqvist@akademiska.se

^a Reprezentând: The Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC).

† Andrea Mazzanti: Coordonator, listat în Appendix

Comitetul ESC pentru Ghiduri Practice (CGP) și documentul Societății Naționale de Cardiologie: se regăsește în Appendix.

Entitățile ESC care au participat la elaborarea prezentului document:

Asociațiile ESC: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EACPI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Consiliile ESC: Council for Cardiology Practice (CCP), Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC), Council on Hypertension

Grupurile de Lucru ESC: Cardiac Cellular Electrophysiology, Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Grown-up Congenital Heart Disease, Myocardial and Pericardial Diseases, Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, Thrombosis, Valvular Heart Disease.

Conținutul acestor ghiduri ale European Society of Cardiology (ESC) a fost publicat pentru uz personal și educațional. Nu este autorizată utilizarea comercială. Nicio parte a ghidurilor ESC nu poate fi tradusă sau reprodusă sub nici o formă fără permisiunea scrisă a ESC. Permișiunea poate fi obținută pe baza prezentării unei cereri scrise la Oxford University Press, editorul European Heart Journal sau de la European Respiratory Journal și părții autorizate să se ocupe de astfel de permisiuni în numele ESC.

Declarație. Ghidurile ESC/ERS reprezintă punctul de vedere al ESC și al ERS și au fost realizate după o analiză atentă a dovezilor științifice și medicale disponibile în momentul în care au fost scrise. ESC și ERS nu sunt responsabile în eventualitatea unei contradicții, discrepanțe și/sau ambiguități între ghidurile ESC/ERS și alte recomandări oficiale sau ghiduri elaborate de alte autorități în sănătate, mai ales cu privire la îngrijirile medicale și la strategiile terapeutice. Medicii sunt încurajați să ia în considerare pe deplin ghidurile ESC/ERS atunci când își exercită judecata lor clinică, ca de altfel și în cursul implementării programelor de prevenție, de diagnostic și de terapie; cu toate acestea, ghidurile nu se suprapun peste responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sănătății de a lua decizii adecvate în circumstanțe individuale în consultarea pacienților. De asemenea, ESC/ERS recomandă profesioniștilor în sănătate de a lua în considerare recomandările oficiale și ghidurile elaborate de autoritatea publică competentă, pentru a judeca fiecare caz în parte conform datelor științifice disponibile, luând în considerare obligațiile morale și profesionale. Este, de asemenea, responsabilitatea medicilor de a verifica normele și reglementările aplicabile la medicamente și dispozitive în momentul prescripției.

Publicat cu suportul European Society of Cardiology. Toate drepturile rezervate. Pentru permisiuni: journals.permissions@oup.com.

Referenții documentului: Philippe Kolh (CPG Review Coordinator) (Belgium), Gregory Y. H. Lip (CPG Review Coordinator) (UK), Stefan Agewall (Norway), Gonzalo Barón-Esquivias (Spain), Giuseppe Boriani (Italy), Werner Budts (Belgium), Héctor Bueno (Spain), Davide Capodanno (Italy), Scipione Carerj (Italy), Maria G. Crespo-Leiro (Spain), Martin Czerny (Switzerland), Christi Deaton (UK), Dobromir Dobrev (Germany), Çetin Erol (Turkey), Maurizio Galderisi (Italy), Bulent Gorenek (Turkey), Thomas Kriebel (Germany), Pier Lambiasi (UK), Patrizio Lancellotti (Belgium), Deirdre A. Lane (UK), Irene Lang (Austria), Athanasios J. Manolis (Greece), Joao Morais (Portugal), Javier Moreno (Spain), Massimo F. Piepoli (Italy), Frans H. Rutten (The Netherlands), Beata Sredniawa (Poland), Jose L. Zamorano (Spain), and Faiez Zannad (France).

Declarațiile tuturor experților implicați în realizarea acestui ghid sunt disponibile pe site-ul ESC <http://www.escardio.org/guidelines>

Cuvinte-cheie: Sindrom coronarian acut • Terapia de resincronizare cardiacă • Cardiomiopatie • Bolile cardiace congenitale • Defibrilator • Ghiduri • Insuficiență cardiacă • Defibrilator implantabil • Infarct miocardic • Resuscitare • Boală coronariană stabilă • Moarte subită cardiacă • Tahicardie • Boală cardiacă valvulară • Aritmie ventriculară.

Traducerea a fost efectuată de către Dr. Alexandrina Nastasa și Dr. Irina Istrate, sub coordonarea Dr. Radu Vătășescu, Grupul de Lucru de Aritmii, Electrofiziologie și Dispozitive Implantabile.

CUPRINS

Abrevieri și acronime	502
1. Preambul.....	503
2. Introducere	505
2.1 Structura ghidurilor.....	505
3. Definiții, epidemiologie și perspective viitoare pentru prevenția morții subite cardiace.....	505
3.1 Epidemiologia morții subite cardiace	505
3.1.1 Cauzele morții subite cardiace pe diferite grupuri de vârstă	505
3.2 Autopsia și autopsia moleculară la victimele morții subite cardiace.....	506
3.3 Predicția riscului de moarte subită cardiacă.....	507
3.3.1 Indivizii fără afectare cardiacă structurală cunoscută	507
3.3.2 Pacienții cunoscuți cu boală cardiacă ischemică..	508
3.3.3 Pacienți cu maladii aritmice ereditare.....	508
3.4 Prevenția morții subite cardiace în împrejurări speciale.....	508
3.4.1 Screening-ul populației generale pentru riscul de moarte subită cardiacă	508
3.4.2 Screening membrilor familiilor victimelor morții subite cardiace.....	509
3.4.3 Screening-ul pacienților cu aritmii ventriculare documentate sau suspectate.....	510
3.4.3.1 Istoricul clinic	510
3.4.3.2 Evaluarea invazivă și non-invazivă	510
4. Terapii pentru aritmiile ventriculare	513
4.1 Tratamentul bolii de fond.....	513
4.2 Farmacoterapia pentru aritmiile ventriculare și prevenția morții subite cardiace.....	513
4.2.1 Managementul general.....	513
4.2.2 Medicamente antiaritmice	513
4.2.2.1 Betablocantele.....	515
4.2.2.2 Amiodarona	515
4.2.2.3 Sotalol/D-sotalol.....	516
4.2.2.4 Terapia combinată	516
4.2.3 Pacienții cu defibrilator automatic implantabil.....	516
4.2.4 Electroliții	516
4.2.5 Alte terapii medicamentoase.....	516
4.3 Dispozitivele	518
4.3.1 Defibrilatorul automatic implantabil	518
4.3.1.1 Prevenția secundară a morții subite cardiace și a aritmiilor ventriculare.....	518
4.3.2 Defibrilatorul implantabil subcutanat.....	519
4.3.3 Defibrilatorul portabil	520
4.3.4 Defibrilatorul din spații publice.....	520
4.4 Tratamentul acut al aritmiilor ventriculare susținute.....	521
4.5 Terapia intervențională	521
4.5.1 Ablația transcateter	521
4.5.1.1 Pacienții cu afectare cardiacă structurală cicatriceală	522
4.5.1.2 Pacienții fără afectare cardiacă structurală.....	523
4.5.2 Chirurgia antiaritmică.....	524
4.6 Impactul psihosocial al defibrilatorului automatic implantabil	524
5. Managementul aritmiilor ventriculare și prevenția morții subite cardiace în boala coronariană.....	524
5.1 Sindromul coronarian acut.....	524
5.1.1 Aritmiile ventriculare asociate cu sindroame coronariene	524
5.1.2 Prevenția și managementul morții subite cardiace asociată cu sindroame coronariene acute în faza pre-spital.....	525
5.1.3 Prevenția morții subite cardiace asociate cu sindroame coronariene în faza intra-spital	525
5.1.3.1 Aritmiile ventriculare în sindroamele coronariene acute	525
5.1.3.2 Folosirea medicației anti-aritmice în sindroamele coronariene acute – considerații generale.....	525
5.1.3.3 Pacienții cu sindroame coronariene acute fără aritmii ventriculare.....	526
5.1.3.4 Extrasistolele ventriculare.....	526
5.1.3.5 Tahicardia ventriculară susținută și fibrilația ventriculară susținută.....	526
5.1.3.6 Ablația transcateter pentru tahicardia ventriculară recurentă susținută, fibrilația ventriculară recurentă și furtuna electrică	526
5.1.3.7 Dispozitivele de suport extracorporeal	526
5.1.3.8 Bradicardia și blocul cardiac.....	526
5.1.4 Prognosticul fibrilației ventriculare precoce..	526
5.2 Perioada precoce după infarctul de miocard.....	526
5.2.1 Stratificarea riscului de moarte subită cardiacă	526
5.2.2 Programarea amplasării defibrilatorului automatic implantabil după infarctul miocardic – estimarea disfuncției de ventricul stâng înainte și după externare.....	527
5.3 Boala coronariană stabilă după infarctul miocardic cu funcție sistolică conservată.....	528
5.3.1 Startificarea riscului	529

5.3.2	Recomandări pentru strategia optimă.....	529
5.3.3	Folosirea medicației antiaritmice.....	529
5.3.4	Ablația transcateter.....	530
6.	Strategii terapeutice la pacienții cu disfuncție ventricul stâng, cu sau fără insuficiență cardiacă.....	530
6.1	Prevenția primară a morții subite cardiace.....	530
6.1.1	Medicația.....	530
6.1.2	Defibrilatoare automate implantabile.....	531
6.1.3	Defibrilatoarele cardiace implantabile la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa NYHA IV înregistrați pe lista de transplant cardiac.....	532
6.1.4	Terapia de resincronizare cardiacă.....	533
6.1.4.1	Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeecție redusă NYHA III/IV ambulatorii.....	533
6.1.4.2	Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeecție redusă dar cu simptome moderate (NYHA II).....	535
6.2	Extrasistolele ventriculare la pacienții cu boală cardiacă structurală/disfuncție ventricul stâng.....	535
6.3	Tahicardia ventriculară susținută.....	535
6.3.1	Terapia medicamentoasă.....	535
6.3.2	Ablația transcateter.....	536
6.3.2.1	Pacienții cu disfuncție ventricul stâng.....	536
6.3.2.2	Tahicardia prin reintrare în ram.....	537
6.3.3	Defibrilatorul automatic implantabil.....	537
7.	Cardiomiopatiile.....	537
7.1	Cardiomiopatia dilatativă.....	537
7.1.1	Definiție, epidemiologie și date legate de supraviețuire.....	537
7.1.2	Abordări pentru stratificarea riscului și management.....	538
7.1.2.1	Trial-uri cu defibrilatoare automate implantabile la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă.....	538
7.1.2.2	Profilaxia primară.....	539
7.1.2.3	Profilaxia secundară.....	539
7.1.2.4	Mortalitatea de cauză specifică.....	539
7.1.2.5	Managementul aritmiilor ventriculare în cardiomiopatia dilatativă.....	539
7.1.2.6	Ablația pentru tahicardie ventriculară.....	540
7.2	Cardiomiopatia hipertrofică.....	540
7.2.1	Definiție, epidemiologie și date de supraviețuire.....	540
7.2.2	Stratificarea riscului și tratamentul.....	540
7.2.3	Aritmii ventriculare în cardiomiopatia hipertrofică.....	541
7.2.4	Stratificarea riscului și tratamentul la pacienții adulți.....	541
7.2.5	Stratificarea riscului și tratamentul la copii.....	541
7.2.6	Prevenția morții subite cardiace.....	541
7.2.6.1	Medicația și stilul de viață.....	541
7.2.6.2	Defibrilatorul automatic implantabil.....	542
7.3	Cardiomiopatia aritmogenă.....	542
7.3.1	Definiție, epidemiologie și date despre supraviețuire.....	542
7.3.2	Stratificarea riscului și tratamentul.....	542
7.3.3	Aritmii ventriculare în cardiomiopatia hipertrofică.....	543
7.3.3.1	Tratamentul aritmiei ventriculare.....	543
7.3.3.2	Limitarea exercițiului fizic.....	543
7.3.3.3	Defibrilatorul automatic implantabil.....	543
7.4	Cardiomiopatii infiltrative.....	544
7.4.1	Amiloidoză cardiacă.....	544
7.5	Cardiomiopatie restrictivă.....	544
7.6	Alte cardiomiopatii.....	545
7.6.1	Cardiomiopatia prin non-compactare.....	545
7.6.2	Cardiomiopatia Chagas.....	545
8.	Sindroame aritmice primare ereditare.....	545
8.1	Sindrom de QT lung.....	545
8.1.1	Definiție și epidemiologie.....	545
8.1.2	Stratificarea riscului și tratamentul.....	546
8.2	Sindromul de QT scurt.....	546
8.2.1	Definiții și epidemiologie.....	546
8.2.2	Stratificarea riscului și tratamentul.....	546
8.3	Sindromul Brugada.....	546
8.3.1	Definiții și epidemiologie.....	546
8.3.2	Stratificarea riscului și tratamentul.....	547
8.4	Tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminică.....	547
8.4.1	Definiții și epidemiologie.....	547
8.4.2	Stratificarea riscului și tratamentul.....	547
8.5	Sindromul de repolarizare precoce.....	548
8.5.1	Definiții și epidemiologie.....	548
9.	Aritmiile pediatrice și bolile cardiace congenitale.....	549
9.1	Tratamentul aritmiilor ventriculare la copii cu cord structural normal.....	549
9.2	Moartea subită cardiacă și aritmiile ventriculare la pacienții cu boli cardiace congenitale.....	550
9.3	Defibrilatorul automatic implantabil la copii.....	552
10.	Tahicardiile ventriculare și fibrilația ventriculară pe cord structural normal.....	553
10.1	Tahicardiile de tract de ejeecție.....	553
10.1.1	Tahicardia din tractul de ejeecție al ventriculului drept.....	554
10.1.2	Tahicardia din tractul de ejeecție al ventriculului stâng.....	555
10.1.3	Tahicardiile de cuspă aortică.....	555
10.1.4	Tahicardiile de tract de ejeecție epicardice.....	555
10.1.5	Altele (incluzând artera pulmonară).....	555
10.2	Tahicardiile ventriculare cu alte origini.....	555
10.2.1	Tahicardia ventriculară idiopatică stângă.....	555
10.2.2	Tahicardia de mușchi papilar.....	556
10.2.3	Tahicardia dependentă de inel atrioventricular (mitral și tricuspidian).....	556
10.3	Fibrilația ventriculară idiopatică.....	556
10.4	Torsada vârfurilor cu interval scurt de cuplaj.....	557
11.	Bolile cardiace inflamatorii, reumatice și valvulare.....	557
11.1	Miocardita.....	557
11.1.1	Miocardita acută fulminantă.....	557

11.1.2 Miocardita urmată de cardiomiopatie inflamatorie.....	559
11.2 Endocardita.....	560
11.3 Boala cardiacă reumatică.....	560
11.4 Pericardita.....	560
11.5 Sarcoidoza cardiacă.....	561
11.6 Boala cardiacă valvulară.....	561
12. Riscul aritmic la populații selectate.....	562
12.1 Pacienții psihiatrici.....	562
12.1.1 Epidemiologie.....	562
12.1.2 Diagnostic.....	562
12.1.3 Tratament.....	562
12.2 Pacienții neurologici.....	562
12.2.1 Moarte subită ne-explicată în epilepsie.....	562
12.2.2 Boli neuromusculare.....	562
12.3 Pacientele gravide.....	563
12.3.1 Aritmii nelegate de cardiomiopatie peripartum.....	563
12.3.1.1 Epidemiologie.....	563
12.3.1.2 Diagnostic.....	563
12.3.1.3 Tratament.....	563
12.3.2 Aritmiile legate de cardiomiopatia peripartum.....	564
12.4 Sindromul de apnee în somn (SAS).....	565
12.4.1 Bradiaritmii și tahiaritmii.....	565
12.4.1.1 Epidemiologie.....	565
12.4.1.2 Diagnostic.....	565
12.4.1.3 Tratament.....	565
12.5 Aritmii induse de medicamente.....	566
12.5.1 Interacțiuni între substanțe medicamentoase datorită unei boli cardiace de substrat subiacente.....	566
12.5.2 Interacțiuni între substanțe medicamentoase (datorită unei cantități specifice de medicamente și combinații).....	566
12.5.3 Riscul pro-aritmic al medicamentelor antiaritmice.....	567
12.5.4 Efectul pro-aritmic cauzat de factori declanșatori.....	568
12.6 Moartea subită cardiacă post transplant cord ...	568
12.7 Moartea subită cardiacă la atleți.....	568
12.8 Sindromul Wolf-Parkinson-White.....	569
12.9 Prevenția morții subite cardiace la vârstnici.....	569
12.10 Probleme legate de terminarea vieții.....	571
13. Lacune în evidențe.....	571
14. Ce să facem și ce nu din ghiduri.....	573
15. Referințe.....	574

ABREVIERI ȘI ACRONIME

ACC	American College of Cardiology
AV	aritmie ventriculară
ECA	enzime de conversie a angiotensinei
SCA	sindrom coronarian acut
FiA	fibrilație atrială
AGNES	Arrhythmia Genetics in the Netherlands
AHA	American Heart Association
AMIOVIRT	AMIOdarone Versus Implantable cardioverter-defibrillator: Randomized Trial in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic non-sustained ventricular tachycardia
AV	atrio-ventricular
AVID	Antiarrhythmic drugs Versus Implantable Defibrillator
BC	boală coronariană
BCC	boală cardiacă congenitală
BRA	blocanți de receptori ai angiotensinei II
BRD	bloc de ram drept
BRS	bloc de ram stâng
CARE-HF	CARDiac RESynchronization – Heart Failure
CASH	Cardiac Arrest Study Hamburg
CAST	Cardiac Arrhythmia Suppression Trial
CAT	CARDIomyopathy Trial
CIDS	Canadian Implantable Defibrillator Study
CMD	cardiomiopatie dilatativă
CMH	cardiomiopatie hipertrofică
COMPANION	Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure
CPG	Committee for Practice Guidelines
CT	tomografie computerizată
DAI	defibrilator automatic implantabil
DAVD	displazie aritmogenă de ventricul drept
DCP	defibrilator cardiac purtabil
DEFINITE	DEFibrillators in Non-Ischemic cardiomyopathy Treatment Evaluation
DIAMOND	Danish Investigators of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide
ECG	electrocardiogramă
EHRA	European Heart Rhythm Association
ESC	ESC European Society of Cardiology
ESV	extrasistole ventriculare
FEVD	fracția de eiecție a ventriculului drept
FEVS	fracția de eiecție a ventriculului stâng
FiV	fibrilație ventriculară
GWAS	genome-wide association study
HR	hazard ratio

IC	insuficiență cardiacă
IC-FEVC	insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție a ventriculului stâng conservată
IC-FEVSS	insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție a ventriculului stâng scăzută
IÎ	interval de încredere
ILCOR	ILCOR International Liaison Committee On Resuscitation
IRIS	Immediate Risk stratification Improves Survival
IRM	imagistică prin rezonanță magnetică
i.v	intravenos
LMNA	laminina A/C
MADIT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial
MIRACLE	Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation
ms	milisecunde
MSC	moarte subită cardiacă
MSNC	moarte subită neexplicată la copil
MSNE	moarte subită neașteptată în epilepsie
MUSTT	Multicenter UnSustained Tachycardia Trial
NSTEMI	infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST
NYHA	New York Heart Association
OPTIC	Optimal Pharmacological Therapy In Cardioverter defibrillator patients
OR	odds ratio
PD	prag de defibrilare
PRESERVE-HF	risk stratification in patients with preserved ejection fraction
QTc	interval QT corectat
RAFT	Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial
REVERSE	REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction
REVERSE	Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation
MIRACLE	ICD
RR	relative risk
SA-ECG	signal-averaged ECG
SEF	studiu electrofiziologic
SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in HEart Failure Trial
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SMASH-VT	Substrate Mapping and Ablation in Sinus Rhythm to Halt Ventricular Tachycardia
SMSC	sindromul de moarte subită la copil

SMSN	sindromul de moarte subită neexplicată
SPECT	single-photon emission computed tomography
STEMI	infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST
TdP	torsada vârfurilor
TE	tract de ejecție
TEVD	tractul de ejecție al ventriculului drept
TEVS	tractul de ejecție al ventriculului stâng
TRC	terapie de resincronizare cardiacă
TRC-D	terapie de resincronizare cardiacă cu defibrilare
TRC-S	terapie de resincronizare cardiacă cu stimulare
TV	tahicardie ventriculară
TVNS	tahicardie ventriculară nesuținută
TVPC	tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminică
SBr	sindrom Brugada
SCR	studiu clinic randomizat
SQTS	sindrom de QT scurt
SQTS1	sindrom de QT scurt 1
SQTS2	sindrom de QT scurt 2
SQTS3	sindrom de QT scurt
SVP	stimulare ventriculară programată
SUA	Statele Unite ale Americii
VD	ventriculul drept
VS	ventriculul stâng
VTACH	Ventricular Tachycardia Ablation in Coronary Heart Disease
WPW	sindrom Wolf-Parkinson-White

I. PREAMBUL

Ghidurile rezumă și evaluează toate dovezile disponibile pe o temă particulară, existente la data procesului de scriere, cu scopul de a asista profesioniștii din domeniul sănătății în selectarea celor mai bune strategii de management pentru un anumit pacient cu o patologie specifică, luând în considerare impactul asupra rezultatelor, precum și raportul risc-beneficiu al unor mijloace de diagnostic sau terapeutice. Ghidurile și recomandările sunt menite să ajute profesioniștii din domeniul sănătății în procesul de decizie, în practica de zi cu zi. Cu toate acestea, deciziile finale cu privire la un pacient individual rămân responsabilitatea medicului, în acord cu dorințele pacientului, în funcție de caz.

Un număr mare de recomandări au fost emise în ultimii ani de către *Societatea Europeană de Cardiologie* (ESC), precum și de către alte societăți și organizații. Datorită impactului asupra practicii clinice, au fost stabilite criteriile de calitate pentru elaborarea de ghiduri

în scopul de a face toate deciziile transparente pentru utilizator. Recomandările pentru formularea și emiterea de ghiduri ESC pot fi găsite pe site-ul ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>).

Ghidurile ESC reprezintă poziția oficială a ESC pe o anumită temă și sunt actualizate periodic. Membrii acestui grup operativ au fost selectați de către ESC pentru a reprezenta profesioniștii implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu patologia respectivă. Experții selectați în domeniul au întreprins o revizuire cuprinzătoare a dovezilor publicate pentru managementul (inclusiv diagnosticul, tratamentul, prevenirea și reabilitarea) unei anumite condiții, conform politicii Comitetului ESC pentru Ghiduri de Practică (CGP). O evaluare critică a procedurilor diagnostice și terapeutice a fost efectuată, inclusiv evaluarea raportului risc-beneficiu. Estimări ale rezultatelor de sănătate așteptate pentru populații mari au fost incluse, în cazul în care au existat astfel de date. Nivelul de dovezi și puterea de recomandare a unei anumite opțiuni de management au fost cântărite și clasificate în funcție de scările predefinite, așa cum se arată în Tabelele 1 și 2.

Experții panourilor pentru scriere și revizuire au furnizat declarații de interes pentru toate relațiile care ar putea fi percepute ca surse reale sau potențiale de conflicte de interese. Aceste forme au fost compilate într-un fișier ce poate fi găsit pe site-ul ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Orice modificare în declarațiile de interes care apare în timpul perioadei de scriere este transmisă către ESC și fișierul este actualizat. Grupul operativ și-a primit întregul sprijin financiar din partea ESC, fără nicio implicare din partea industriei. CPG ESC supervisează și coordonează pregătirea

noilor ghiduri produse de grupul operativ, grupuri de experți sau panouri de consens.

Comitetul este de asemenea responsabil pentru procesul de aprobare al ghidurilor. Ghidurile ESC sunt supuse unei revizuii extensive din partea CPG și a experților externi. După revizuire adecvate ghidurile sunt aprobate de către toți experții implicați în grupul operativ. Documentul finalizat este aprobat de către CPG pentru publicare în European Heart Journal. Ghidurile au fost dezvoltate după o analiză atentă a notiunilor științifice și dovezilor disponibile la momentul concepției lor. Sarcina de a dezvolta ghiduri ESC acoperă nu numai integrarea celor mai recente cercetări dar și crearea de instrumente și programe de implementare pentru aceste recomandări.

Pentru a fi puse în aplicare cu ușurință se realizează și versiuni condensate de „buzunar”, slide-uri de sinteză, broșuri cu mesajele esențiale, carduri sumare pentru non - specialiști și o versiune electronică pentru aplicații digitale (smartphone-uri etc.).

Aceste versiuni sunt prescurtate, așadar ori de câte ori este posibil se recomandă referirea la textul integral, care este disponibil gratuit pe site-ul ESC. Societățile naționale ale ESC sunt încurajate să aprobe, să traducă și să pună în aplicare ghidurile ESC. Sunt necesare programe de punere în aplicare pentru că este demonstrat că prognosticul unor afecțiuni poate fi favorabil influențat de aplicarea riguroasă a recomandărilor clinice.

Sunt necesare studii și registre pentru a verifica dacă practica de zi cu zi din viața reală este în conformitate cu ceea ce se recomandă în ghiduri, astfel completând bucla între cercetarea clinică, elaborarea de ghiduri, diseminarea și implementarea acestora în practica clinică.

Tabelul 1. Clase de recomandare

Clasa de recomandare	Definiția	Terminologia sugerată
Clasa I	Dovezi și/sau înțelegere generală că un anumit tratament sau procedură este benefică, folositoare și eficientă	Este recomandat/indicat
Clasa II	Dovezi contradictorii și/sau opinii divergente în legătură cu utilitatea/eficiența unui anumit tratament/procedură	
Clasa IIa	Greutatea dovezilor/opiniilor este în favoarea utilității/eficienței	Ar trebui să fie luat în considerare
Clasa IIb	Utilitatea/eficiența estemai puțin bine stabilită prin dovezi/opinii	Ar putea fi luat în considerare
Clasa III	Dovezi sau înțelegere generală că un anumit tratament sau procedură este inutilă/ineficientă și în unele cazuri ar putea fi dăunătoare.	Nu este recomandat

Tabelul 2. Nivel de evidență

Nivel de evidență A	Date din multiple trialuri randomizate sau meta-analize
Nivel de evidență B	Date dintr-un singur trial randomizat sau din studii mari nerandomizate
Nivel de evidență C	Consens de opinii ale experților și/sau studii mici, retrospective, registre

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să ia în considerare ghidurile ESC atunci când își exercită judecata clinică precum și în determinarea și punerea în aplicare a diferitelor strategii medicale preventive, diagnostice sau terapeutice.

Cu toate acestea, ghidurile ESC nu suprascriu în nici un fel responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sănătății de a lua decizii adecvate și corecte pentru menținerea stării de sănătate a fiecărui pacient și în concordanță cu dorințele acestuia sau ale însoțitorilor, dacă este cazul și/sau necesar. De asemenea, verificarea normelor și reglementărilor în vigoare privind medicamentele și dispozitivele medicale este responsabilitatea medicului.

2. INTRODUCERE

Prezentul document a fost conceput ca o actualizare europeană a Ghidurilor ACC/AHA/ESC 2006 pentru managementul pacienților cu aritmii ventriculare (AV) și prevenția morții subite cardiace (MSC)¹. În lumina unor consensuri recente pentru managementul pacienților cu AV, publicate de principalele societăți de aritmologie internațională^{2,3}. Comitetul de Elaborare a Ghidurilor ESC a decis să creeze acest document focusat pe prevenția MSC. Actualizarea este timpurie dacă luăm în considerare noile perspective privind istoria naturală a bolilor care pot conduce la MSC și încheierea unor studii cu impact major asupra strategiilor de management pentru insuficiența cardiacă (IC) privind atât terapia farmacologică cât și dispozitivele implantabile.

2.1 Structura ghidurilor

Documentul este împărțit în secțiuni care acoperă subiecte specifice. Schema de evaluare a riscurilor și a tratamentelor oferite ar trebui să fie adaptată luând în considerare comorbiditățile, speranța de viață, impactul asupra calității vieții și a altor circumstanțe. În timpul pregătirii acestei actualizări, comitetul a analizat cele mai recente recomandări pentru fiecare subiect și a modificat clasa și / sau puterea de recomandare, luând în considerare dacă noile rezultate din studii randomizate, meta-analize sau dovezi clinice ar impune o schimbare. O atenție deosebită a fost atribuită menținerii consistenței în terminologie, astfel încât să nu existe discrepanțe cu ghidurile existente. Cu toate acestea, modificări de formulare au fost făcute ocazional pentru a face unele din recomandările originale mai ușor de utilizat și mai precise.

Comitetul a fost format din medici și furnizori de servicii medicale asociate, care sunt experți în domeniul

de MSC și de prevenire a acesteia, aritmii ventriculare complexe, electrofiziologie intervențională, boală coronariană ischemică (BCI), IC și cardiomiopatii, cardiologie și aritmologie pediatrică, dispozitive implantabile, îngrijire cardiovasculară, genetică cardiovasculară și îngrijiri asociate. Experți din diferite subspecialități în cardiologie au fost identificați cu ajutorul grupurilor de lucru aferente ale ESC.

Toți membrii comitetului de scriere au aprobat recomandările de ghid. Șaptezeci și patru de evaluatori au evaluat documentul. Un studiu amplu al literaturii a fost realizat și a condus la încorporarea a 810 referințe. Ghidurile revizuite privind prevenirea MSC sunt enumerate în Tabelul Web 1³⁻¹³.

3. DEFINIȚII, EPIDEMIOLOGIE ȘI PERSPECTIVE VIITOARE PENTRU PREVENȚIA MORȚII SUBITE CARDIACE

Definițiile utilizate pentru moarte subită, stop cardiac resuscitat, fibrilație ventriculară idiopatică (FV) și pentru prevenirea morții subite sunt detaliate în Tabelul 3.

3.1 Epidemiologia morții subite cardiace

În ultimii 20 de ani, mortalitatea cardiovasculară a scăzut în țările cu venit crescut¹⁹ ca răspuns la adoptarea de măsuri preventive pentru a reduce povara de BCI și IC. În ciuda acestor rezultate încurajatoare, bolile cardiovasculare sunt responsabile pentru aproximativ 17 milioane de decese în fiecare an, dintre care aproximativ 25 fiind MSC²⁰. Riscul de MSC este mai mare la bărbați decât la femei, și crește odată cu vârsta, datorită prevalenței mai mari a BCI la vârste înaintate²¹. În consecință, rata de MSC este estimată a fi între de la 1,40 la 100 000 de persoane-ani [95% interval de încredere (CI) 0,95, 1,98] la femei până la 6,68 la 100 000 de persoane-ani (95% CI 6,24, 7,14) la bărbați²¹. MSC la persoane tinere are o incidență estimativă de 0,46-3,7 evenimente la 100 000 de persoane-ani,^{22,23} corespunzătoare unei estimări în linii mari de 1100-9000 de decese în Europa și 800-6200 de decese în SUA în fiecare an²⁴.

3.1.1 Cauzele morții subite cardiace pe diferite grupuri de vârste

Bolile cardiace asociate cu MSC diferă în funcție de vârsta – tânără sau înaintată – a indivizilor. La tineri există o predominanță a cardiomiopatiilor (Tabelul Web 2)^{21,25-48}, miocarditelor și abuzului de substanțe⁴⁹ pe când la vârstnici, bolile cronice degenerative sunt dominante (BCI, boala valvulară, IC). Mai multe provocări subminează identificarea cauzelor de MSC în ambele grupuri de vârstă: victimele mai în vârstă pot

suferi de multiple afecțiuni cardiovasculare astfel încât devine dificil de determinat care a contribuit cel mai mult la MSC. La indivizii tineri, cauzele MSC pot fi neclare chiar și după autopsie, deoarece unele afecțiuni neînsoțite de anomalii structurale, precum canalopatiile dobândite, aritmiile induse de medicamente sunt relevante din punct de vedere epidemiologic pentru acest grup.

3.2 Autopsia și autopsia moleculară la victimele morții subite cardiace

Identificarea cauzei unui deces neașteptat oferă familiei respective o înțelegere parțială și posibilitatea unei raționalizări a tragediei, care facilitează procesele de coping și totodată permite evaluarea riscului de MS al altor membri ai familiei. În concordanță cu acest fapt, pare rezonabil ca toate victimele unei morți subite să fie supuse unei expertize de specialitate post-mortem, indiferent dacă se suspectează sau nu o cauză cardiacă.

Deși BCI este responsabilă pentru o proporție mare dintre morțile subite, mai ales pentru persoanele cu vârsta peste 40 de ani, alte cauze ar trebui luate în considerare, inclusiv boli genetice care afectează integritatea fibrei musculare (vezi secțiunea 7) sau funcțiile sale electrice (vezi secțiunea 8). De fiecare dată când o boală ereditară este identificată la un individ decedat, există riscul ca membrii familiei acestuia să fie la risc de MS dacă nu se efectuează un diagnostic precoce și nu se iau măsurile de prevenție necesare.

Din nefericire, chiar și cand autopsia este efectuată, o proporție dintre morțile subite, variind între 2 și 54%⁴⁸ rămân neexplicate (Tabel Web 2): aceasta marja mare de variabilitate este datorată heterogenității protocoalelor de autopsiere. Pentru a promova un standard comun pentru autopsie, ghiduri țintite au fost dezvoltate pentru definirea protocoalelor pentru examinarea cordului și prelevarea de probe histologice, precum și pentru investigațiile toxicologice și moleculare^{17,50}. În concluzie, o autopsie condusă corect ar trebui să ofere răspunsuri pentru următoarele probleme: (i) dacă decesul poate fi atribuit unei anumite boli cardiace; (ii) natura acestei afecțiuni cardiace (dacă există); (iii) dacă mecanismul morții a fost aritmic; (iv) dacă există argumente pentru o maladie cardiacă ereditară ce ar implica screening-ul și consilierea genetică a rudelor; (v) eventualitatea prezenței unui abuz de droguri/substanțe toxice sau alte cauze ne-naturale de deces.

O examinare histologică standard a cordului ar trebui să includă blocuri etichetate miocardic din secțiuni transverse reprezentative din ambii ventriculi. Încurajăm medicii anatomico-patologi să contacteze centre specializate și să le trimită cordul pentru examinare. Anatomico-patologul ar trebui să efectueze o examinare grosieră a cordului incluzând o secțiune transversă apicală, să preleveze mostre de țesut și sânge pentru probe toxicologice și patologice moleculare înainte de a

Tabelul 3. Definiții pentru termenii folosiți în mod uzual		
Termen	Definiție	Ref*
Moarte subită	Eveniment fatal non-traumatic, neașteptat, având loc în mai puțin de 1 oră de la debutul simptomatologiei, la un individ în stare de sănătate aparentă; Dacă moartea are loc în absența martorilor, definiția se aplică dacă victima a fost în stare de sănătate aparentă cu 24 ore înaintea evenimentului;	1
SMSN și MSNI	Moarte subită fără o cauză aparentă pentru care nu a fost realizată o autopsie la adult (SMSN) sau la copilul mai mic de 1 an (MSNI);	14
MSC	Termenul este folosit atunci când: o afecțiune congenitală sau dobândită cu potențial fatal a fost cunoscută pe perioada vieții, SAU autopsia a identificat o anomalie cardiacă sau vasculară ca fiind cea mai probabilă cauză de deces, SAU nu au fost identificate cauze extracardiace evidente la examinarea post-mortem, așadar un eveniment aritmic este cea mai probabilă cauză de deces	1, 14, 15
SMSA, SMSI	Atât autopsia cât și rapoartele toxicologice sunt neconcludente, cordul este structural normal la examinarea macroscopică și histologică și etiologii non-cardiace sunt excluse la adulți (SMSA) și la copii sub 1 an (SMSI)	16
Stop cardiac resuscitat	Stop cardiac neașteptat ce are loc în mai puțin de 1 oră de la debutul simptomatologiei acute, care este contracat prin manevre de resuscitare reușite (ex: defibrilare)	-
Fibrilație ventriculară idiopatică	Toate investigațiile clinice sunt negative la un pacient care a supraviețuit unui episod de fibrilație ventriculară	17, 18
Prevenția primară a MSC	Terapii menite să reducă riscul de MSC la pacienții aflați la risc crescut pentru aceasta dar care nu au înregistrat încă un stop cardiac resuscitat sau aritmii amenințătoare de viață	-
Prevenția secundară a MSC	Terapii menite să reducă riscul de MSC la pacienți care au înregistrat deja un stop cardiac resuscitat sau aritmii amenințătoare de viață	1

SMSA = sindromul de moarte subită aritmică; MSC = moarte subită cardiacă; SMSI = sindromul de moarte subită infantilă; SMSN = sindromul de moarte subită ne-explicată; MSNI = moarte subită ne-explicată infantilă; *Referințe.

Indicațiile pentru autopsie și autopsie moleculară la pacienții cu MSC			
Recomandări	Clasa^a	Nivel de evidență^b	Ref.^c
O autopsie este recomandată pentru investigarea cauzelor MSC și pentru a stabili dacă aceasta este secundară unui mecanism aritmic sau non-aritmic (de exemplu: ruptura unui anevrism aortic).	I	C	17
Oricând o autopsie este realizată se recomandă și efectuarea unei examinări histologice standard a cordului, care să include blocuri etichetate miocardic din secțiuni transversale reprezentative din ambii ventriculi	I	C	17
Analiza toxicologică și moleculară a sângelui și a altor fluide corporale colectate este recomandată pentru toate victimele unei MSC	I	C	17
Analiza genetică post-mortem ținută a potențialelor gene patologice ar trebui considerate pentru toate victimele unei MS suspectate de canalopatii sau cardiomiopatii	Ila	C	17,50,51

MSC = moarte subită cardiacă; a Clasa de recomandare; b Nivel de evidență; c Referințele care susțin aceste recomandări

fixa cordul în formaldehida. Mai departe colectarea și depozitarea probelor biologice pentru testarea ADN, astfel permițând „autopsia moleculară” sunt încurajate¹⁷. Autopsia moleculară este o adăugare importantă la autopsia standard deoarece permite diagnosticul post-mortem al unor canalopatii ce ar putea explica până la 15-25% dintre sindroamele de moarte subită aritmică (SMSA)¹⁷. Valoarea diagnosticului post-mortem la o victimă a MSC constă în stabilirea indicației de screening pentru familiile victimelor SMSA și SMSI. Un consens recent al experților privind diagnosticul și managementul aritmiilor ereditare afirmă că autopsia moleculară ținută/testarea genetică post-mortem ar trebui considerate pentru victimele MSC când prezența unei canalopatii este suspectată. Sprijinim această recomandare și referim cititorii interesați către cel mai recent consens în legătură cu această temă^{14,15}.

3.3 Predicția riscului de moarte subită cardiacă

Predicția riscului de MSC reprezintă piatra filosofală a aritmologiei și tentativele de a oferi indicatori fiabili pentru riscul de MSC au alimentat una dintre cele mai active arii de cercetare în aritmologie în timpul ultimelor decade.⁵³ Este acum clar că propensitatea către MSC își are originea în interacțiunea de tip “furtună perfectă” între un substrat vulnerabil (modificări genetice sau dobândite în proprietățile electrice sau mecanice ale cordului) și mulți factori tranzitori care participă la declanșarea evenimentului fatal. În următoarele secțiuni vom oferi un rezumat scurt al schemelor de stratificare a riscului de MSC la pacienții cu BCI și la cei cu canalopatii sau cardiomiopatii.

3.3.1 Indivizii fără afectare cardiacă cunoscută

Aproximativ 50% dintre stopurile cardiace survin la pacienți fără o afectare cardiacă cunoscută, dar majoritatea suferă de BCI ascunsă⁵⁴. În consecință, cea mai eficientă abordare pentru a preveni MSC în populația generală constă în cuantificarea riscului de BCI pe baza graficelor și scorurilor de risc, urmată de controlul fac-

torilor de risc precum colesterolul seric total, glicemia, presiunea arterială, fumatul și indicele de masă corporală.⁵⁵ Aproximativ 40% din reducerea riscului de MSC observată este consecința scăderii riscului pentru BCI și alte patologii cardiace.⁵⁶

Câteva studii⁵⁷⁻⁶¹ au oferit dovezi că există o predispoziție genetică pentru moartea subită. Grupul de cercetare condus de X. Jouven a fost unul dintre primele care au investigat valoarea predictivă pentru riscul de recurență familială al MSC. Autorii au demonstrat în studiul Paris publicat în 1999⁵⁷ că istoricul de MSC a unui părinte are un risc relativ (RR) de MSC de 1,89, care a crescut la 9,44 la cei cu 2 părinți cu MSC ($p=0,01$). În același timp, Frielander și colab.⁵⁸ au confirmat într-o analiză de cohortă a populației din studiul Framingham, o creștere cu aproape 50% (RR 1,46 (95% CI, 1,23, 1,72)) în eventualitatea prezenței unei MSC în familie. În 2006, Dekker și colab. Au arătat ca MSC familială are loc mai frecvent la indivizi cu un episod de fibrilație ventriculară resuscitat în antecedente decât la grupul de control (odds ratio (OR) 2,72 (95% CI 1,84, 4,03)). Consistența impresionantă a acestor rezultate sugerează că predispoziția de a muri subit este înscrisă în codul genetic, chiar în absența unui model de transmitere mendelian și încurajează utilizarea investigațiilor moleculare pentru a identifica markerii ADN capabili să prezică MSC în populația generală.

Printre studiile care au investigat polimorfismele unui singur nucleotid ce predispun la MSC, rezultatele a doua studii ale asociației de genomică extinsă (GWAS) sunt relevante: studiul AGNES (Genetica Aritmică în Olanda)⁶¹ care a inclus pacienți cu un prim infarct miocardic și fibrilație ventriculară comparați cu o cohortă de pacienți cu infarct miocardic fără fibrilație ventriculară. Polimorfismul unui singur nucleotid localizat în poziția 21q21 a avut semnificație globală genomică, cu un OR de 1,78 (95% CI 1,47, 2,13, $p=3,36 \times 10^{-10}$). Acest polimorfism nucleotidic unic comun (frecvența alelei este 47%) este o regiune intergenică și cea mai apropiată genă, CXADR (la o distanță de 98kb) codi-

fică un receptor viral implicat în patologia miocarditei virale. Al doilea studiu GWAS⁶² a fost un studiu foarte mare care a identificat un semnal puternic la nivelul locusului 2q24.2 care conține 3 gene cu funcție necunoscută dar care sunt exprimate pe celula cardiacă. Acest locus crește riscul de MSC de 1,92 ori (95% CI, 1,57, 2,34). Studiul nu a reușit însă să reproducă rezultatele studiului AGNES, ridicând suspiciunea că mărimea sau design-ul studiului AGNES au avut limitări semnificative. Aceste date genetice nu sunt aplicate în clinică, dar evidențiază că domeniul poate avea o evoluție promițătoare în cuantificarea riscului de MSC. Disponibilitatea unor noi tehnologii care permit genotiparea mai rapidă și mai ieftină ar putea oferi în curând informații despre populații foarte mari și ar putea aduce puterea statistică necesară pentru aceste investigații.

3.3.2 Pacienții cunoscuți cu boală cardiacă ischemică

Pentru mai mult de două decade investigatorii din toată lumea au conceput o gamă largă de indicatori pentru MSC ce survine pe fond de boală cardiacă ischemică. Câțiva markeri non-invazivi de risc pentru MSC au fost propuși pentru pacienții cu ischemie miocardică, incluzând, printre alții și: stimularea ventriculară programată (SVP), potențiale tardive, variabilitatea frecvenței cardiace, sensibilitatea baroreceptorilor, dispersia intervalului QT, alternanța de unde T microvoltate și turbulențele de ritm cardiac. În ciuda rezultatelor promițătoare ale primelor studii, nici unul dintre acești predictorii nu și-a dovedit influența în practica clinică. În consecință, singurul indicator care a arătat constant o asocieră cu riscul crescut de MSC în contextul infarctului miocardic și disfuncției ventriculare stângi este valoarea fracției de ejeție (FEVS).^{63,64} Această variabilă a fost utilizată pentru mai mult de o decadă pentru a selecta pacienții pentru implantul de defibrilator automat (DAI) pentru prevenția primară a MSC, adesea în combinație cu clasificarea NYHA. În ciuda faptului ca FEVS nu este un parametru de mare acuratețe și reproductibilitate, este în continuare folosit pentru selecția pacienților pentru implant DAI în prevenția primară a MSC.

Printre noile variabile în curs de validare pentru predicția riscului de MSC se remarcă indicatori biochimici precum peptidul natriuretic tip B și peptidul natriuretic N-terminal tip pro-B care au arătat rezultate încurajatoare în investigațiile preliminare.^{65,66}

3.3.3 Pacienți cu maladii aritmice ereditare

Disponibilitatea schemelor de stratificare a riscului este înalt heterogenă printre diferitele canalopatii și

cardiomiopatii: de exemplu, în timp ce durata intervalului QT corectat (QTc) este un predictor de încredere pentru riscul de evenimente adverse în sindroamele de QT lung (SQTL)⁶⁷ și hipertrofia septală prezice prognosticul în cardiomiopatia hipertrofică (CMH), în alte afecțiuni, cum ar fi sindromul Brugada sau sindroamele de QT scurt (SQTS), unitățile de stratificare a riscului nu sunt robuste, lăsând multe incertitudini în ceea ce privește utilizarea profilactică a DAI. Până acum, informațiile genetice pot fi folosite pentru a ghida stratificarea riscului doar în câteva boli precum SQTS și cardiomiopatiile dilatative cauzate de modificări ale lamininei A/C.⁶⁹⁻⁷¹

3.4 Prevenția morții subite cardiace în împrejurări speciale

3.4.1 Screening-ul populației generale pentru riscul de moarte subită cardiacă

Vigilența pentru semne electrocardiografice sau ecografice ale unor maladii ereditare aritmogenice pare să fie o parte importantă din practica clinică și poate contribui la identificarea precoce a pacienților la risc de MSC. Dacă o abordare atât de atentă ar trebui extinsă și pentru screening-ul pe scară largă pentru populațiile la risc înalt de MSC este încă neclar. Italia și Japonia au implementat sisteme care pot identifica pacienții asimptomatici cu maladii ereditare aritmogenice.⁷²⁻⁷⁴ În timp ce un consens al experților europeni și din SUA care susține de screening-ul înainte de competiții la sportivi (o abordare care a fost sprijinită de Comitetul Olimpic Internațional)⁷⁵⁻⁷⁷ un studiu recent nu a raportat nicio schimbare în ratele de incidenta ale MSC la sportivii de performanță în urma punerii în aplicare a programelor de screening în Israel⁷⁸.

În mod similar, nu există date clare în sprijinul beneficiului programelor de screening pe scară largă în populația generală. Narain și colab.⁷⁹ au evaluat 12000 de persoane sănătoase neselectate între 14-35 de ani. Screening-ul a fost realizat la un cost de 35 £ GB pe individ și a constat dintr-un chestionar de sănătate, o ECG cu 12 derivații și un consult cardiologic. Cei la care au fost decelate modificări au efectuat și o ecocardiografie transtoracică în aceeași zi sau au fost programați pentru evaluare ulterioară. Deși screening-ul a identificat doar puțini pacienți cu canalopatii ereditare sau cu cardiomiopatii (4/12000), autorii au ajuns la concluzia că totuși costurile pentru a identifica persoanele cu risc crescut de MSC ar putea fi suportabile și cu un program de screening în masă.

Este clar că raportul cost-beneficiu al screening-ului ECG populațional este influențat în mare măsură de

costul de a identifica un singur individ afectat. Un astfel de cost nu a fost determinat de către sistemul național de sănătate italian (deși un program de screening universal a fost practicat în ultimii 35 de ani) și va fi variabil în funcție de organizarea regională a asistenței medicale. Estimarea costurilor platite de SUA pentru screening-ul sportivilor de performanță de variază de la 300 de milioane \$ la 2 miliarde \$ pe an conform raportărilor lui Kaltman și colab.⁸⁰

În general, nu putem oferi recomandări pentru screening-ul populației în acest moment, deoarece consecințele strategiilor de screening care depistează un număr încă nedefinit de rezultate fals pozitive și ratează un procentaj necunoscut de cazuri de boală (fals negative) nu au fost încă stabilite. Aceasta incapacitate de a obține o recomandare din rezultatele obținute din programele de screening existente ilustrează necesitatea continuării demersurilor de colectare a datelor cantitative cu privire la raportul cost-beneficiu al screening-ului ECG în diferite populații și sisteme de sănătate. În schimb, în luarea în considerare a riscului mai mare de aritmii și agravarea bolilor structurale sau genetice la persoanele expuse la exercițiu fizic intens,^{81,82} prezentul ghid susține recomandările existente pentru screeningul pre-competițional la sportivi. În Europa există un consens conform căruia, anamneza personală și istoricul familial, precum și o ECG cu 12 derivații trebuie efectuată în această populație (vezi paragraful 12.7).

3.4.2 Screening-ul membrilor familiei victimelor unei morți subite

Diagnosticul unei tulburări aritmogenice ereditare este stabilit în până la 50%⁸³ dintre familiile victimelor SMSA, mai ales în cazul canalopatiilor [de exemplu, SQT, sindromul Brugada și tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică (TVPC)] și forme uneori subtile de cardiomiopatie [CMH și cardiomiopatia aritmogenică de ventricul drept (CAVD), în special] sau hipercolesterolemiei familiale. Ca o consecință a acestor constatări, atunci când o autopsie fie nu este disponibilă pentru victimă (de exemplu SMSN sau SMSI) și/au când examinarea post-mortem eșuează în decelarea unor anomalii structurale și rapoartele toxicologice sunt normale (de exemplu SMSA, SMSI), rudele de gradul I ale victimei ar trebui să fie informate de riscul pe care-l au pentru evenimente similare la ei înșiși și ar trebui să se supună evaluării cardiace. Un istoric familial de SMSN prematură recurentă sau de boli de cardiace ereditare reprezintă un "steag roșu", care face evaluarea familială ferm recomandată.

Screening-ul familial al rudelor de gradul I ale victimelor morții subite este o intervenție importantă pentru identificarea persoanelor cu risc, consilierea privind tratamentele disponibile și prevenția MSC în mod corespunzător.^{14,84} În mod curent doar 40% din membrii familiali sunt verificați⁸⁵, parțial din lipsei unei infrastructuri adecvate de screening, dar de asemenea și datorită anxietății și stress-ului asociat cu experimentarea unei aritmii amenințătoare de viață sau cu suferința recentă a unui membru al familiei datorită unei condiții cardiace ereditare^{86,87}. Nevoile psihosociale ale acestor pacienți și ale familiilor lor ar trebui să fie evaluate și ar trebui adoptată o abordare multidisciplinară în centre specializate, în conformitate cu recomandările recente^{14,84,88}. Valoarea acestei abordări a fost demonstrată^{89,90}.

Protocoale variate au fost propuse pentru screening-ul membrilor familiilor victimelor unei MS.^{14,91} Aceste protocoale urmează, de obicei, o abordare graduală, începând cu mici costuri și randament mare al investigațiilor și de a trecând la examinări suplimentare, bazate atât pe constatările inițiale cât și pe istoricul familial.⁹¹ Ori de câte ori un diagnostic este suspectat pe baza prezenței anomaliilor structurale sau electrice, trebuie urmată procedura standard pentru diagnosticarea bolii suspectate.

Un istoric detaliat este primul pas pentru a ajunge la un diagnostic post-mortem, preliminar explorării active a membrilor familiei. Dacă victima este tânără atenția ar trebui centralizată pe canalopatii și cardiomiopatii. Se recomandă evaluarea simptomelor cardiace premonitorii (inclusiv sincopă sau "epilepsie"), împreună cu o explorare exhaustivă a circumstanțelor morții și colectarea tuturor investigațiilor clinice cardiace efectuate ante mortem. În cazul în care victima are cel puțin 40 de ani, prezența factorilor de risc pentru BCI ar trebui evaluată (de exemplu fumatul activ sau pasiv, dislipoproteinemia, hipertensiunea arterială sau diabetul zaharat).

În plus, ar trebui creat un pedigree complet de trei generații cu înregistrarea tuturor deceselor subite și bolilor cardiace.¹⁴ Eforturi pentru a prelua dosarele medicale vechi ar trebui să fie făcute și / sau examene post-mortem. Membrii familiilor cu simptome sugestive pentru prezența unei afecțiuni cardiace, cum ar fi sincopă, palpitații sau dureri în piept, ar trebui să se aibă prioritate în evaluare. Evaluarea de bază recomandată pentru o rudă de gradul I a unei persoane cu MSC este ilustrată în Tabelul 4. În absența unui diagnostic în familie, copiii foarte mici ar trebui să fie evaluați cel puțin cu o ECG și o ecocardiografie. Ca multe boli ereditare, cele aritmogenice sunt caracterizate de pe-

netranță dependentă de vârstă și expresie incompletă. Pentru pacienții asimptomatici și adulți urmărirea poate fi mai laxă dacă nu apar simptome sau noi informații din familie. Când se suspectează o boală aritmogenică ereditară, mostrele de ADN de la victimă sunt cea mai bună sursă de informații pentru autopsia moleculară. Dacă există un rezultat pozitiv, membrilor familiei ar trebui să le fie oferită posibilitatea de screening genetic predictiv, într-o abordare graduală. "Dreptul de a nu ști" și posibilitatea de a refuza screening-ul molecular ar trebui să fie incluse în orice comunicare pre-informativă cu rudele.

În absența unor probe biologice de la persoana decedată, screening-ul molecular țintit al rudelor de gradul I poate fi considerat când există suspiciunea prezenței unei boli ereditare în familie. În schimb, testarea genetică pentru o paletă largă de gene nu este recomandată pentru rudele unor pacienți cu SMSA, SMSN în absența unor indicii clinice pentru o boală specifică după evaluarea clinică. Acest lucru este adevărat mai ales în cazurile de SMSI, când autopsia moleculară identifică o proporție mult mai mică de canalopatii decât în SMSA și bolile genetice sporadice pot fi o cauză mai frecventă a MSC.

3.4.3 Screening-ul pacienților cu aritmii ventriculare documentate sau suspectate

3.4.3.1 Istoricul clinic

Palpitațiile (senzațiile de bătăi cardiace foarte rapide), presincoapa și sincopa sunt cele mai importante trei simptome care necesită o evaluare temeinică a istoricului clinic și eventual investigații suplimentare pentru a exclude o relație cu aritmiile ventriculare. Palpitațiile cauzate de tahicardii ventriculare (TV) au de obicei de un debut și sfârșit brusc și pot fi asociate cu presincoapă și / sau sincopă. Episoadele de colaps brusc cu pierderea conștienței, fără nicio premoniție trebuie să ridice suspiciunea de bradiaritmie sau aritmie ven-

triculară. Sincopa care apare în timpul unui efort fizic intens, în poziție șezând sau în decubit dorsal ar trebui mereu să ridice suspiciunea unei etiologii cardiace, pe când alte evenimente situaționale pot indica sincopa vasovagală sau hipotensiunea ortostatică.⁹² Simptomele legate de boala cardiacă de fond, cum ar fi disconfort toracic, dispnee și oboseală, pot fi de asemenea prezențe și ar trebui căutate. Anchete aprofundate despre un istoric familial de MSC și consum de droguri, inclusiv dozele utilizate, trebuie să fie incluse în evaluarea pacienților suspecți de AV. Un istoric familial pozitiv de MSC este un predictor independent puternic de sensibilitate la AV și MSC.^{57,58} Deși examenul fizic este rar revelator, uneori poate oferi indicii valoroase.

3.4.3.2 Evaluarea non-invazivă și invazivă

O ECG standard cu 12 derivații poate dezvălui semne ale maladiilor ereditare asociate cu AV și MSC, precum ar fi canalopatii (SQTL, SQTS, sindromul Brugada, TVPC) și cardiomiopatii (CAVD și CMH). Alți parametri ECG care sugerează o boală structurală subiacentă includ blocul de ram, blocul atrio-ventricular (BAV), hipertrofia ventriculară și unde Q pentru boala cardiacă ischemică sau cardiomiopatii infiltrative. Tulburările electrolitice și efectele diferitelor medicamente pot duce la anomalii ale repolarizării și / sau prelungirea duratei QRS.

Testul de efort ECG este cel mai frecvent utilizat pentru a detecta ischemia silențioasă la pacienții adulți cu AV. TV nesuținută indusă de efort a fost raportată în aproape 4% dintre adulții asimptomatici de vârstă medie și nu a fost asociată cu un risc crescut de mortalitate.¹⁰⁸ În cazul tulburărilor de ritm adrenergice, cum ar fi TV monofarmă sau TV polimorfă catcolaminergică, testul de efort este util pentru diagnostic și evaluarea răspunsului la tratament. Testul de efort la pacienții cu AV amenințătoare de viață, se poate solda cu declanșarea de aritmii care să necesite cardioversie, medicamente administrate intravenos (i.v.) sau mane-

Tabelul 4. Abordări diagnostic pentru familiile victimelor MSC

Abordare	Acțiunea
Anamneza și examenul clinic	- colectarea atentă a informațiilor din istoricul personal; - istoricul familial centrat pe boli cardiace sau morți subite;
ECG	- ECG cu 12 derivații standard și cu derivațiile precordiale cu 1-2 spații intercostale mai sus; - monitorizare Holter ambulatorie 24 ore; - test de efort ECG; - ECG cu semnale mediate; - test de provocare cu ajmalină/flecainidă (când este suspectat sindromul Brugada);
Imagistică cardiacă	- ecocardiografie 2D și/sau rezonanță magnetică cardiacă (RMC) cu sau fără contrast;
Testare genetică	- testare moleculară țintită și sfat genetic dacă există suspiciune clinică pentru o boală specifică; - referirea către un centru specializat terțiar pentru evaluarea genetică a aritmiilor;
<small>RMC = rezonanță magnetică cardiacă; ECG = electrocardiogramă; a Recomandările din acest tabel sunt bazate pe consensul experților și nu sunt susținute de date bazate pe dovezi clinice;</small>	

vre de resuscitare, dar tot își are rostul deoarece este mai bine să expui astfel de aritmii și să evaluezi riscul în circumstanțe controlate. Testarea se realizează unde sunt posibile manevre de resuscitare și există personal disponibil prompt. Tehnicile de înregistrare ECG ambulatorie continue sau intermitente pot ajuta în decelarea corelației simptomelor cu prezența aritmiei. Ischemia miocardică silențioasă poate fi de asemenea detectată. O monitorizare Holter 24 - până la 48 ore - este recomandată când o aritmie este cunoscută sau suspectată să apară cel puțin o dată pe zi. Pentru episoadele sporadice, dispozitivele de înregistrare convenționale sunt mai utile, deoarece acestea pot înregistra pe perioade lungi. Dispozitivele implantabile subcutanate care monitorizează continuu ritmul cardiac și înregistrează evenimentele pe o durată de ani de zile, pot declanșa înregistrarea la activarea de

către pacient sau pe criterii pre-specificate. Ele pot fi foarte utile în diagnosticarea unor tahicardii sau bradiaritmii la pacienți cu simptome amenințătoare de viață precum sincopa. Dispozitivele de tip nou "injectabile" au avantajul de a nu necesita pregătirile chirurgicale convenționale.

ECG cu semnale mediate (ECG-SM) îmbunătățește calitatea semnalelor scăzând rata de zgomot a ECG de suprafață astfel încât semnalele de amplitudine joasă (la nivel de microvolți) adesea numite "potențiale tardive" să poată fi identificate la sfârșitul complexului QRS. Potențialele tardive indică regiuni miocardice anormale cu conducere încetinită, particularitate a substratului care poate da naștere tahicardiilor ventriculare cu mecanism de reintrare. ECG-SM este recomandată pentru diagnosticul diferențial al bolii cardiace structurale, precum CAVD, la pacienții cu AV.

Evaluarea non-invazivă a pacienților cu aritmii ventriculare suspectate sau cunoscute			
Recomandări	Clasa^a	Nivelul^b	Ref^c
ECG de repaus cu 12 derivații			
O ECG de repaus cu 12 derivații este recomandată pentru toți pacienții care sunt evaluați pentru AV	I	A	I
Monitorizare ECG			
Monitorizarea ambulatorie ECG este recomandată pentru diagnosticarea aritmiilor ECG cu 12 derivații este recomandat pentru evaluarea intervalului QT sau a modificărilor de segment ST	I	A	93
Dispozitivele de monitorizare a evenimentelor cardiace sunt recomandate când simptomele sunt sporadice pentru a stabili dacă sunt cauzate de aritmii tranzitorii	I	B	94
Dispozitivele implantabile pentru monitorizare pe termen lung sunt recomandate când simptomele (de exemplu sincopa) sunt sporadice și se suspectează că sunt legate de aritmii și când o corelație simptom-ritm cardiac nu poate fi stabilită prin tehnici diagnostice convenționale	I	B	95
ECG cu semnale mediate este recomandat pentru a îmbunătăți diagnosticul de CAVD la pacienții cu AV sau care sunt la risc de a dezvolta AV amenințătoare de viață;	I	B	96,97
Testele de efort			
Testul de efort este recomandat pentru a provoca modificări ischemice sau AV la pacienții adulți cu AV care au o probabilitate intermediară sau mai mare de BCI prin vârsta și simptomatologia aferentă	I	B	98
Testul de efort este recomandat pentru pacienții cu AV inclusiv TVPC pentru a obține un diagnostic și a defini prognosticul	I	B	99
Testul de efort ar trebui luat în considerare în evaluarea răspunsului la terapia medicală sau ablativă la pacienții cu aritmii ventriculare induse de efort cunoscute	IIa	C	I
Imagistica			
Ecocardiografia este recomandată pentru evaluarea funcției VS și detectarea bolii cardiace structurale tuturor pacienților cu AV cunoscute	I	B	100,101
Ecocardiografia este recomandată pentru evaluarea funcției VS și VD și detectarea bolii cardiace structurale pentru toți pacienții la risc crescut pentru a dezvolta AV serioase sau MSC precum cei cu cardiomiopatie dilatativă, hipertrofică, sau supraviețuitorii unui infarct miocardic acut sau rudele pacienților cu maladii ereditare asociate cu MSC	I	B	100
Test de efort plus evaluarea imagistică (testare ecocardiografică de efort sau SPECT) sunt recomandate pentru detectarea ischemiei silențioase la pacienții cu AV care au o probabilitate intermediară de BCI după criterii de vârstă și simptomatologie și la care o ECG este mai puțin revelatoare (digitalizată, cu HVS, subdenivelare ST>1mm în repaus, sindrom WPW sau BRS)	I	B	102
Testarea de stress farmacologic plus o evaluare imagistică este recomandată pentru a evalua ischemia silențioasă la pacienții cu AV care au o probabilitate intermediară de BCI după criterii de vârstă și simptomatologie și care sunt fizic incapabili să efectueze un test de efort	I	B	103
RMC sau CT ar trebui considerate pentru pacienții cu AV când ecocardiografia nu oferă o analiză de acuratețe a funcției VS sau VD și/sau a modificărilor structurale	IIa	B	I
CAVD = cardiopatia aritmogenă de VD; BCI= boală cardiacă ischemică; RMC =rezonanță magnetică cardiacă;TVPC =tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică; Ct =computer tomografie; ECG =electrocardiograma; BRS = bloc de ram stâng;VS =ventricul stâng;VD = ventricul drept;MSC = moarte subită cardiacă; SPECT= tomografie computerizată cu emisie de protoniș;AV = aritmii ventriculare; WPW =Wolf Parkinson White;			
aClasa de recomandare			
bNivelul de evidență			
cReferințele care susțin aceste recomandări			

Evaluarea invazivă a pacienților cu aritmii ventriculare suspectate sau cunoscute			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref^c
Angiografia coronariană			
Angiografia coronariană ar trebui considerată pentru a stabili sau a exclude BCI cu obstrucții semnificative la pacienții cu AV amenințătoare de viață, sau la supraviețuitorii unei MSC, care au un risc cel puțin intermediar de BCI după criteriile de vârstă și simptomatologie	IIa	C	104
Studiul electrofiziologic			
Studiul electrofiziologic este recomandat pacienților cu BCI pentru evaluarea diagnostică a pacienților cu infarct miocardic vechi cu simptome sugestive pentru tahiaritmii ventriculare, inclusiv palpitații, presincopă și sincopă	I	B	105
Studiul electrofiziologic este recomandat la pacienți cu sincopă atunci când sunt suspectate bradi sau tahiaritmii pe baza simptomelor (de exemplu palpitații) sau a investigațiilor non-invazive, mai ales celor cu boală cardiacă structurală.	I	C	106
Studiul electrofiziologic poate fi luat în considerare pentru diagnosticul diferențial între tahicardiile benigne de tract de ejecție al ventriculului drept și cele din CAVD sau sarcoidoză.	IIb	B	107
CAVD = cardiopatie aritmogenă de ventricul drept; BCI = boală cardiacă ischemică; TEVD = tractul de ejecție al ventriculului drept; MSC = moarte subită cardiacă; AV = aritmii ventriculare.			
a Clasa de recomandare			
b Nivelul de evidență			
c Referințele care susțin aceste recomandări			

Ecocardiografia este cea metoda imagistică cea mai frecvent utilizată deoarece, în comparație cu rezonanța magnetică cardiacă (RMC) și tomografia computerizată (CT) este ieftină, disponibilă și are o acuratețe bună pentru afecțiunile valvulare sau congenitale asociate cu AV și MSC.¹⁰⁹ În plus, funcția sistolică VS și cinetica parietală pot fi evaluate la majoritatea pacienților. Așadar ecografia este indicată la pacienții cu AV suspectați de boala cardiacă structurală și într-un subgroup de pacienți la risc crescut pentru dezvoltarea de aritmii periculoase sau MSC, precum cei cu cardiomiopatie hipertrofică sau de ventricul drept, supraviețuitorii unui infarct miocardic acut sau rudele unor pacienți cu maladii ereditare asociate cu MSC. Combinația de ecografie transtoracică cu testare de stres – efort sau farmacologică (frecvent denumită eco de stress) este aplicabilă unui grup restrans de pacienți care sunt suspectați de AV declanșate de ischemie și care nu sunt capabili să efectueze efort sau care au ECG de bază modificat astfel limitând acuratețea detectării ischemiei.

Progresele în RMC au făcut posibilă evaluarea atât a structurii cât și a funcției cordului bătând. Rezoluția excelentă a imaginilor combinată cu tehnicile curente permit cuantificarea cu acuratețe a volumelor camerelor, masei și funcției VS. Aceasta are o mare valoare mai ales pentru cazurile de CAVD, în care RMC oferă o evaluare excelentă a mărimii, funcției și cineticii regionale VD.

CT-ul permite cuantificarea volumelor VS, fracției de ejecție și masei, cu rezultate comparabile cu RMC, dar în plus oferă informații segmentare despre arterele coronare din care gradul de calcificare poate fi extrapolat. CT-ul cardiac poate fi folosit la pacienți selectați pentru care evaluarea structurilor cardiace nu este fezabilă prin ecocardiografie și RMC nu este disponibil.

Originea anormală a arterelor coronare poate fi evidențiată la CT cardiac sau alte tehnici imagistice.

SPECT de efort sau cu agenți farmacologici este aplicabilă pentru pacienți selectați care sunt suspectați de AV declanșate de ischemie și care nu sunt capabili să depună efort sau au modificări pe ECG bazală care limitează acuratețea detectării ischemiei. O cuantificare exactă a FEVS este posibilă prin angiografie cu radio-nuclid (scan de achiziții multiple legate) și poate fi utilă la pacienții pentru care aceasta măsurătoare nu poate fi efectuată ecografic.

Angiografia coronariană joacă un rol important în stabilirea sau excluderea prezenței BCI semnificative la pacienții cu AV amenințătoare de viață sau la supraviețuitorii unei MSC.

Studiul electrofiziologic (SEF) cu stimulare ventriculară programată (SVP) a fost folosit pentru a documenta inductibilitatea TV, pentru a ghida ablația și pentru a cântări riscul de recurență a TV sau MSC, pentru a evalua pierderile de conștiență la pacienți selectați la care se suspectează mecanism aritmic și au indicație de implant DAI. Beneficiul adus de SEF variază fundamental în funcție de felul și severitatea bolii cardiace subiacente, de prezența sau absența TV spontane, de terapia medicamentoasă concomitentă, protocolul de stimulare utilizat și locul unde aceasta este efectuată. Cele mai mari rate de inductibilitate și reproductibilitate se observă la pacienții post infarct miocardic și recomandările pentru utilizarea să sunt oferite în acest document.

Pentru a evalua pacienții cu aritmii ventriculare, majoritatea centrelor folosesc stimulare ventriculară la lungimi de ciclu între 600-400 ms în apexul VD, la 2x valoarea pragului diastolic și cu durata impulsului între 0.5-2 ms, livrând 1-3 extrastimuli după trenul de bază. Această testare poate fi repetată în timpul infuzi-

ei cu isoproterenol.¹¹⁰ Prematuritatea extrastimulilor este crescută până la refractaritate sau inducția aritmiei susținute. Deoarece stimularea ventriculară cu un interval de cuplaj foarte scurt poate induce FV mai probabil decât TV, poate fi rezonabil să existe o limită a prematurității extrastimulului – un minim de 180 ms la pacienții pentru care inducția TV monomorfa susținută este considerată obiectivul principal. SEF poate fi repetat în TEVS sau în ventriculul stâng.

SEF poate fi folosit pentru a documenta o cauză aritmică pentru sincopă și ar trebui aplicat pentru a complete un bilanț complet al sincopii. Este cel mai utilă pacienții cu BCI și disfuncție sistolică VS. SEF poate fi folosit pentru a documenta sau a provoca aritmii sau BAV când alte investigații nu au oferit rezultate convingătoare. Beneficiul diagnostic variază mult la pacienți selectați¹¹¹ și este mic în absența bolii cardiace structural sau a modificărilor ECG. La cei cu sincopă, bloc de ram cronic și FE scăzută (<45%), TV poate fi indusă la SEF în proporție de 42%. La cei cu sincopă și bloc de ram, SEF fals negativ este frecvent întâlnit.¹¹² SEF poate provoca tahiaritmii nespecifice la pacienții cu FEVS conservată care nu au boală cardiacă structurală.

Utilitatea SEF în determinarea prognosticului și ghidarea terapiei la pacienții cu cardiomiopatii și sindroame aritmogene ereditare este discutată în capitolele 7 și 8. Pe scurt SEF poate juca un rol important în CAVD^{113,114} sau CMD¹¹⁵, pe când el nu prea contribuie la indentificarea pacienților cu risc înalt dintre cei cu CMH (clasa III)¹¹⁶. Dintre canalopatii, SEF nu este indicat în SQTL¹¹⁷, TVPC¹¹⁴ și SQTS^{118,119}, iar în sindromul Brugada, utilitatea lui este discutabilă¹²⁰.

Sincopa la pacienții cu boală cardiacă structurală în general și la cei cu disfuncție sistolică semnificativă în particular este omniprezentă. TVNS pe monitorizarea Holter, sincopa și boala cardiacă sunt foarte sensibile în predicția prezenței de TV inductibilă. Sincopa asociată cu boală cardiacă structurală și FEVS scăzută sunt factori de predicție pentru recurențe și ratele de mortalitate mai mari¹²¹, chiar și când SEF este negativ. SEF este util la pacienți cu disfuncție sistolică VS cauzată de un infarct miocardic în antecedente (FEVS mai mica de 40%) dar nu este sensibi la cei cu cardiomiopatii non-ischemice.

Inducția de TV polimorfă sau FV, în special cu tehnici de stimulare agresive, nu este specifică. În BCI, beneficiul diagnostic ar putea ajunge la 50%.

În Figura 1 este propusă cascada de diagnostic pentru pacienții care au supraviețuit unui stop cardiac resuscitat, pe când managementul unui stop cardiac în

diverse condiții este descris în secțiunile 5-12. Tabelul Web 3 prezintă nomenclatura adoptată pentru a face referire la AV pe parcursul documentului de față¹²². Investigațiile care pot revela indicia specific pentru anumite afecțiuni sunt detaliate în Tabelul Web 4.

4. TERAPII PENTRU ARITMIILE VENTRICULARE

4.1. Tratamentul bolii de fond

Un aspect fundamental al managementului de succes pentru AV și prevenția MSC este managementul eficient al bolilor subiacente și al comorbidităților. Agavaarea acută și deteriorarea progresivă a acestor condiții trebuie evitate. Comorbiditățile care pot favoriza declanșatorii aritmici (triggeri) sau pot contribui la formarea unui substrat care va întreține aritmiile trebuie de asemenea controlate. Tratamentul bolii de inimă s-a schimbat considerabil de când au apărut rezultatele trialurilor de referință privind medicamentele antiaritmice și DAI-urile. Cum există puține șanse ca astfel de studii să fie repetate, implicațiile terapeutice ale trialurilor originale trebuie să fie extrapolate în context modern. Nu în cele din urmă, managementul actualizat al bolilor cardiovasculare subiacente trebuie optimizat. (ghiduri ESC relevante pot fi găsite pe <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/ClinicalPractice-Guidelines/listing>).

4.2 Farmacoterapia pentru aritmii ventriculare și prevenția morții subite cardiace

4.2.1 Managementul general

Selecția terapiei adecvate pentru managementul AV și pentru prevenția MSC este concentrate pe aritmii, condițiile medicale asociate care pot contribui și/sau exacerba aritmiile, riscul adus de aritmie și raporturile risc-beneficiu ale potențialelor terapii. Managementul unei aritmii manifeste poate implica discontinuarea unor medicamente pro-aritmice (vezi secțiunea 12.5) și terapie antiaritmice specifică cu medicamente, dispozitive implantabile, ablație sau chirurgie. Pentru recomandări specifice în legătură cu farmacoterapia, a se vedea textul și tabelele de recomandare pentru ilustrații variate ale indicațiilor variate detaliate în secțiunile următoare ale acestui ghid.

4.2.2 Medicamente antiaritmice

Cu excepția betablocantelor, eficiența medicamentelor antiaritmice existente la momentul actual nu a fost demonstrată în trialuri clinice randomizate (TCR) pentru managementul primar al pacienților cu AV amenințătoare de viață sau în prevenția MSC. Studii ocazi-

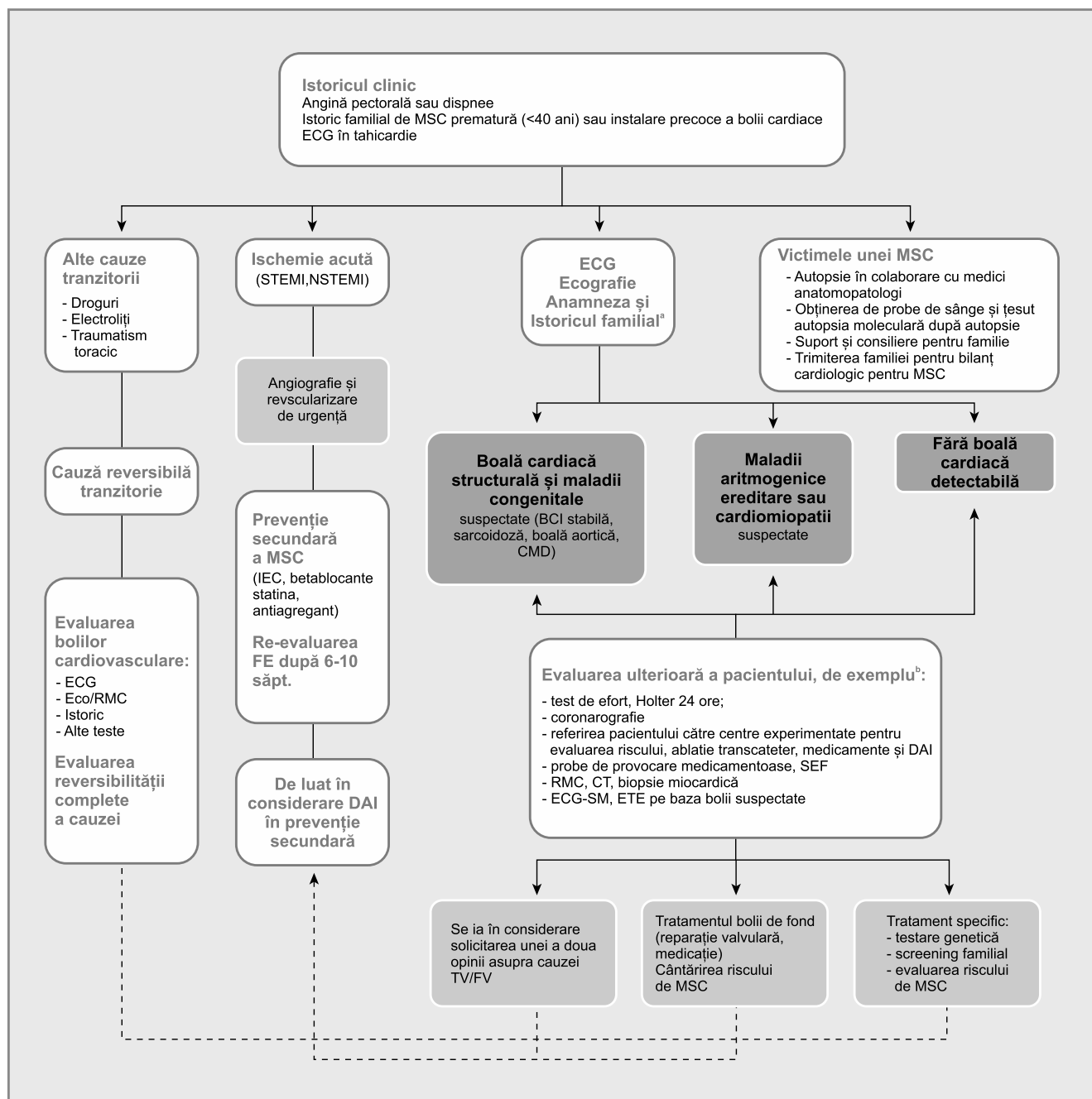


Figura 1. Cascada diagnostică la pacienții care se prezintă cu TV/FV.

IEC=inhibitori de enzimă de conversie; BCI=boală cardiacă ischemică; RMC=rezonanță magnetică cardiacă; CT=tomografie computerizată; SEF=studio electrofiziologic; DAI=defibrilator automat implantabil; FEVS=fracția de ejeție a VS; NSTEMI=infarct miocardic fara supradenivelare de segment ST; MSC=moarte subită cardiacă; STEMI=infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST; ETE =ecografie transesofagiană; FV=fibrilație ventriculară; TV=tahicardie ventriculară; a Istoric clinic de durere toracică, dispnee și simptome asociate cu anumite condiții și arborele genealogic; b Necesitatea de testări suplimentare și evaluări va fi ghidată de cântărirea inițial și de bolile cardiovasculare suspectate.

onale cu amiodarona au arătat rezultate promițătoare, dar acestea nu au fost mereu consistente.^{132,142} Ca o regulă generală, agenții antiaritmici pot fi eficienți ca terapie adjuvantă în tratamentul pacienților predispuși la aritmii în circumstanțe specific. Datorită potențialului de efecte adverse, ele trebuie utilizate cu precauție. Această secțiune oferă o revizie a farmacoterapiilor

disponibile pentru AV pentru a preveni recurența TV (Tabelul 5).

Fiecare medicament are un potențial semnificativ de efecte adverse, inclusiv pro-aritmice. Multe medicamente cardiace și non-cardiace comercializate pot induce bradicardie sinusală și bloc atrioventricular, unele interferă cu conducerea în sistemul His-Purkinje și

pot produce BAV sau blocuri de ram, pe când altele prelungesc repolarizare ventriculară și intervalul QT. Așadar medicamentele antiaritmice au potențialul de a precipita aritmii amenințătoare de viață, în mod similar (dar cu o prevalență mai mare) cu unele medicamente non-cardiovasculare, care ar putea de asemenea să prelungescă intervalul QT sau să încetinească conducerea intraventriculară^{125,126}.

Medicamente relevante pentru cardiolog, cele de clasă IA (chinidina, disopiramda), antiaritmice care blochează curentul de sodiu, blochează de asemenea și componenta rapidă a curentului de K cu rectificare întârziată și pot prin urmare să prelungescă intervalul QT. Din acest motiv a fost emisă o avertizare pentru utilizarea acestor medicamente la pacienții care urmează deja o medicație ce prelungeste QT-ul sau care sunt afectați de sindromul genetic de QT lung. Recent însă, a fost demonstrat că unii blocați de curenți de sodiu (predominant clasa IB precum mexiletina și clasa IC precum flecainida) inhibă atât vârful curentului de sodiu cât și componenta tardivă a acestuia. Astfel, acești agenți ar putea induce o scurtare a intervalului QT la pacienții cu SQTL tip 3 deoarece această formă este cauzată de mutații care sporesc componenta tardivă a curentului de sodiu.¹²⁷ Din acest motiv se poate considera că aceste medicamente scurtează intervalul QT la pacienții cu SQTL tip 3 (vezi secțiunea 8.1). Dacă prelungirea QT indusă de medicamente sau alte variante genetice răspund de asemenea la blocații componente tardive a curentului de sodiu prin scurtaarea intervalului QT nu este încă cunoscut.

Recent, un studiu german a raportat o incidență de 3.2 milioane/an pentru SQTL induse de medicamente și complicate cu torsada vârfurilor (TdP), folosit o supraveghere activă.¹²⁸ Odată ce se apreciază că o AV este cauzată de medicamente antiaritmice, acele terapii trebuie discontinue și monitorizare specifică cu ECG de follow-up trebuie instituită.

În lumina rezultatelor trialului CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*) ce au arătat o mortalitate în exces sau o rată de stop-uri non-cardiace mai mare (7.7%) la pacienții post-infarct miocardic tratați cu encainidă sau flecainidă în comparație cu cei pe placebo (3.0%), o contraindicație pentru utilizarea blocaților de sodiu de clasă IC după infarctul miocardic a fost emisă. Contraindicația a fost extinsă și către alte medicamente din clasa I, deoarece chiar dacă nu cresc mortalitatea, când sunt folosite pentru reducerea poverii aritmice postinfarct, ele nu duc la scăderea mortalității (pentru referințe și discuția rezultatelor vezi secțiunea 5).

Folosirea de medicamente antiaritmice pentru maldii aritmogenice primare ereditare (sindromul Brugada, SQT, SQTS) sau în cardiomiopatii este indicație neoficială "off-label" (fără prescripție).

4.2.2.1 Betablocantele

Mecanismul eficacității antiaritmice a betablocantelor include inhibarea triggerilor simpatici prin blocada competitivă a receptorilor adrenergici, scădând frecvența sinusală și posibil prin inhibiția eliberării de calciu în exces prin receptorul ryanodinic.

Betablocantele sunt eficiente în suprimarea extrasistolilor ventriculare și a aritmiilor precum și în scăderea ratei de MSC într-un spectru de afecțiuni cardiace însoțite sau nu de insuficiență cardiacă. Betablocantele sunt antiaritmice eficiente și în general sigure și pot fi considerați elementul principal al terapiei medicamentoase antiaritmice. Recent însă, un studiu de registru cu 43 661 de pacienți cu STEMI sau NSTEMI a demonstrat că la pacienții cu doi sau mai mulți factori de risc pentru șoc (vârsta mai mare de 70 ani, frecvența cardiacă mai mare de 110/minut, presiunea arterială sistolică mai mică de 120 mmHg) riscul de șoc sau de deces a fost mai mare dacă au primit și tratament betablocant (NSTEMI: OR 1.23(95%CI 1.08, 1.40), p=0.0016; STEMI: OR 1.3 (95%CI, 1.03, 1.63), p=0.025).¹³⁰

În concluzie, betablocantele sunt terapia de primă linie pentru managementul AV și prevenția MSC.

4.2.2.2 Amiodarona

Amiodarona are un spectru de acțiune larg care include blocare curenților de sodiu depolarizanți și a canalelor de K care produc repolarizarea; aceste acțiuni ar putea inhiba sau opri AV influențând automatismul cardiac sau re-intrarea.

Trialul SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death în Heart Failure Trial*) a arătat o lipsă a beneficiului pe supraviețuire pentru tratamentul cu amiodaronă versus placebo la pacienții cu FEVS <35%.⁶⁴ Spe deosebire de blocantele de canal de sodiu,¹³¹ însă amiodarona poate fi folosită fără a crește mortalitatea în IC.¹³²

O metaanaliză ce a inclus 8522 de pacienți post-infarct miocardic sau cu disfuncție sistolică și IC, randomizați cu amiodaronă sau placebo a arătat că pentru fiecare 1000 de pacienți tratați cu amiodaronă, 5 decese (indiferent de cauză), 24 de decese de cauză cardiovasculară și 26 de MSC au fost evitate.¹³³ Reducere riscului absolut de 1.5% de mortalitate indiferent de cauză nu a atins însă pragul semnificației statistice.

Administrarea cronică de amiodaronă este asociată cu interacțiuni medicamentoase complexe și o serie de reacții adverse extracardiace implicând glanda tiroi-

dă, pielea și ocazional plămânul și ficatul. Monitorizarea regulată a plămânului, ficatului și funcției tiroidiene este necesară. Ca o regulă generală, cu cât mai lungă este durata terapiei și doza mai mare, cu atât mai mare este probabilitatea că efectele adverse vor impune oprirea medicamentului. În comparație cu placebo, 10% dintre pacienții randomizați în grupul cu amiodaronă au necesitat oprirea tratamentului¹³³.

4.2.2.3 Sotalol/D-Sotalol

Sotalolul racemic, un inhibitor al curentului de K cu rectificare întârziată cu proprietăți betablocante este eficient în suprimarea AV. Sotalolul poate fi folosit în siguranță la pacienții cu BCI^{134,135} dacă nu asociază și insuficiență cardiacă. De exemplu, într-un studiu cu 146 pacienți cu aritmii ventriculare susținute și DAI, sotalolul a redus semnificativ rata de incidență a recurențelor de tahiaritmii ventriculare susținute în comparație cu placebo, dar nu a îmbunătățit supraviețuirea.¹³⁶

De asemenea, un studiu cu D-sotalol, un inhibitor pur de curent de K cu rectificare întârziată, cu 3121 de pacienți cu disfuncție sistolică VS după infarct miocardic a fost oprit prematur datorită unei rate de mortalitate crescută în grupul tratat cu D-sotalol (RR 1.65 (95% CI, 1.15, 2.36), $p=0.006$), probabil prin mecanism pro-aritmic ventricular deși un număr foarte mic de TdP a fost documentat.¹³⁷ Așadar sotalolul nu trebuie utilizat la asemenea pacienți în absența unui DAI. Folosirea dozelor antiaritmice de sotalol necesită monitorizarea ECG atentă, mai ales la pacienți cu masă corporală scăzută sau funcție renală deficitară.

4.2.2.4 Terapia combinată

Există o paucitate de informații privind terapia combinată cu medicamente antiaritmice și asemenea combinații ar trebui rezervate pentru pacienți refractari la alte terapii (inclusiv monoterapiile cu agenți antiaritmici, amiodarona, ablația transcateter). La pacienți cu episoade frecvente de TV, combinații de blocante canale de sodiu și blocanți ai canalelor de potasiu (de exemplu: mexiletina și sotalol sau amiodaronă și flecainidă/propafenonă) au fost utilizate de obicei la pacienți care au și DAI. Terapia betablocantă în combinație cu amiodarona reduce numărul de șocuri electrice interne (SEI); oricum efectele adverse pot duce la discontinuarea tratamentului la un număr semnificativ de pacienți.¹³⁸ Monitorizarea atentă a ECG și a funcției VS este necesară pentru a detecta deteriorarea funcției VS și/sau semne de efecte pro-aritmice la acești pacienți.

4.2.3 Pacienții cu un defibrilator automatic implantabil

Mulți pacienți cu implant DAI sunt tratați cu betablocante pentru a minimiza numărul de șocuri adecvate sau inadecvate. Pacienții cu SEI recurente ar putea beneficia de trecerea pe sotalol pentru a suprima atât aritmiile atriale cât și cele ventriculare¹⁴⁰. În orice caz, sotalolul ar trebui evitat la pacienții cu FEVS sever deprimată. Deoarece acești pacienți au funcția renală proastă, combinația mult mai eficientă de amiodaronă cu betablocant poate fi preferată sotalolului¹³⁸.

A fost demonstrat că terapia antiaritmice medicamentoasă reduce clar rata de MSC la pacienții care au avut deja o aritmie amenințătoare de viață. În ambele ipostaze, post-infarct miocardic și la cei cu IC, amiodarona reduce riscul de recurență al acestor aritmii,^{123,124,133} și a fost presupus că medicamentul oferă o oarecare protecție împotriva aritmiilor ventriculare periculoase la pacienții care au avut deja o astfel de aritmie. În orice caz, reducerea riscului de moarte aritmică nu pare să fie asociată cu o scădere a mortalității totale și reacțiile adverse ale amiodaronei diminuează suplimentar beneficiile tratamentului. Nu în ultimul rând, la pacienții cu DAI, amiodarona, mai ales în combinație cu betablocante, reduce semnificativ numărul de intervenții ale dispozitivului¹³⁸.

La pacienții cu DAI care au FiA paoxistică sau cronică cu răspuns ventricular rapid și SEI inadecvate, controlul frecvenței ventriculare este esențial și combinațiile medicamentoase cu betablocant și/sau calciublocant non-dihidropiridinic pot fi utilizate cu prudență. Dacă acestea sunt ineficiente, amiodarona ar putea fi adăugată. Ablația de nod atrioventricular ar putea fi necesară dacă terapia farmacologică sau ablația cu RF pentru FiA nu sunt eficiente, în cazuri selectate.

4.2.4 Electroliții

Administrarea de K pentru a redresa nivelul seric normal poate influența favorabil substratul implicat în geneza aritmiilor ventriculare. Administrarea de magneziu poate ajuta în mod specific la oprirea torsadei vârfurilor.

Dezechilibrele hidroelectrolitice sunt frecvente la pacienții cu IC, în mod particular la cei utilizând doze mari de diuretice economisitoare de K. Un studiu recent ce a inclus 38 689 de pacienți cu infarct miocardic acut a arătat că cel mai mic risc de FV, stop cardiac sau deces la concentrații ale K între 3,5-4,5 mmol/L¹⁴¹.

4.2.5 Alte terapii medicamentoase

Remodelarea negativă are loc în ventricul după un infarct miocardic sau în asociere cu cardiomiopatii

Tabelul 5. Medicamente antiaritmice disponibile pentru tratamentul aritmiilor ventriculare în majoritatea țărilor europene				
Medicament antiaritmice (clasa Vaughan Williams)	Doza orală (mg/zi)	Efecte adverse uzuale sau importante	Indicații	Contraindicații cardiace și avertizări
Amiodarona (III)	200-400	Fibroza pulmonară, hipotiroidism și hipertiroidism, neuropatii, depozite corneene, fotosensibilitate, depigmentare cutanată, hepatotoxicitate, bradicardie sinusală, prelungire interval QT, ocazional TdP.	TV, FV	Afecțiuni sau tratamente concomitente asociate cu prelungirea intervalului QT; SQTL congenital, bradicardie sinusală (cu excepția stopului cardiac); boala de nod sinus (în absența unui pace-maker cardiac), tulburări de conducere atrioventriculare (în absența unui pacemaker cardiac), IC decompensată sau cardiomiopatiile
Betablocantele (II)	variate	Bronhospasm, hipotensiune, bradicardie sinusală, BAV, oboseală, depresie, disfuncții sexuale.	ESV, TV, SQTL, TVPC	Bradicardie sinusală severă și boala de nod sinus (în absența unui pace-maker), tulburări de conducere atrioventriculare (în absența unui pace-maker) și faza acută a infarctului miocardic (de evitat dacă există bradicardie, hipotensiune, insuficiență VS), IC decompensată, angina Prinzmetal.
Disopiramida (IA)	250-750	Inotrop negativ, prelungire QRS, BAV, pro-aritmice (flutter atrial, TV monomorfa, ocazional TdP, efecte anticolinergice)	TV, ESV	Disfuncție severă de nod sinus (în absența unui pace-maker); tulburări de conducere atrioventriculare severe (în absența unui pacemaker); tulburări de conducere intraventriculare severe; infarct miocardic în antecedente; BCI-IC; FEVS scăzută; hipotensiune.
Flecainida (IC)	200-400	Inotrop negativ, lărgeste QRS-ul, BAV, bradicardie sinusală, pro-aritmice (flutter atrial, TV monomorfa, ocazional TdP, incidență crescută a morții după infarct miocardic)	ESV, TV	Disfuncție de nod sinus (în absența pacemaker); FiA/flutter (fără utilizarea concomitentă de blocați ai nodului atrioventricular); tulburări de conducere atrioventriculare severe (în absența unui pacemaker), tulburări de conducere intraventriculare severe; infarct miocardic în antecedente; BCI; IC; FEVS scăzută; boală valvulară semnificativă hemodinamic; sindrom Brugada; SQTL ereditare (altele cu excepția SQTL 3); tratamente concomitente asociate cu prelungirea intervalului QT.
Mexiletina (IB)	450-900	Tremor, dizartrie, amețeală, tulburări gastrointestinale, hipotensiune, bradicardie sinusală	TV, SQTL 3	Disfuncție de nod sinus (în absența unui pacemaker); tulburări de conducere atrioventriculare severe (în absența unui pacemaker), IC severă; FEVS redusă; SQTL ereditare cu excepția tipului 3; tratamente concomitente asociate cu prelungirea intervalului QT.
Procainamida (IA)	1000-4000	Erupție, mialgii, vasculită, hipotensiune, lupus, agranulocitoză, bradicardie, prelungire QT, TdP	TV	Disfuncție de nod sinus (în absența pacemaker); tulburări de conducere atrioventriculare severe (în absența unui pacemaker), tulburări de conducere intraventriculare severe; infarct miocardic în antecedente; BCI; IC; FEVS scăzută; hipotensiune; sindrom Brugada;
Propafenona (IC)	450-900	Inotrop negativ, tulburări gastrointestinale, lărgeste QRS-ul, BAV, bradicardie sinusală, pro-aritmice (flutter atrial, TV monomorfa, ocazional TdP)	ESV, TV	Bradicardie sinusală severă și disfuncție de nod sinus (în absența pacemaker); FiA/flutter (fără utilizarea concomitentă de blocați ai nodului atrioventricular); tulburări de conducere atrioventriculare severe (în absența unui pacemaker); tulburări de conducere intraventriculare severe; infarct miocardic în antecedente; BCI; IC; FEVS scăzută; boală valvulară semnificativă hemodinamic; sindrom Brugada; SQTL ereditare (altele cu excepția SQTL 3); tratamente concomitente asociate cu prelungirea intervalului QT.
Chinidină	600-1600	Greață, diaree, tulburări de vedere și de auz, confuzie, hipotensiune, trombocitopenie, anemia hemolitică, anafilaxie, prelungire QRS și QT, TdP.	TV, FV, SQTS, Sindrom Brugada	Boală de nod sinus severă (în absența pacemaker); tulburări de conducere atrioventriculare severe (în absența unui pacemaker), tulburări de conducere intraventriculare severe; infarct miocardic în antecedente; BCI; IC; FEVS scăzută; hipotensiune; SQTL ereditare; tratamente concomitente asociate cu prelungirea intervalului QT.
Ranolazină (IB)	750-2000	Greață, diaree, constipație, hipotensiune, tulburări gastrointestinale, cefalee, erupție, bradicardie sinusală prelungire QT.	SQTL3b	Bradicardie sinusală severă și boală de nod sinus; IC severă; SQTL ereditare (cu excepția SQTL3) și tratamente concomitente asociate cu prelungirea QT-ului.

Sotalol (III)	160-320	La fel ca pentru betabloccante și TdP	TV, (CAVD) ^c	Bradycardie sinusală severă și disfuncție de nod sinusal (în absența pacemaker); tulburări de conducere atrioventriculare severe (în absența unui pacemaker); IC severă; Angina Prinzmetal; SQTL ereditare tratamente concomitente asociate cu prelungire QT-ului.
Verapamil (IV)	120-480	Inotrop negativ (mai ales la cei cu FEVS scăzută), erupție, tulburări gastrointestinale, hipotensiune, bradicardie sinusală, BAV,TV.	TV fasciculară	Bradycardie sinusală severă și disfuncție de nod sinusal (în absența pacemaker); tulburări de conducere atrioventriculare severe (în absența unui pacemaker); faza acută a unui infarct miocardic (de evitat dacă există bradicardie, hipotensiune, disfuncție VS); IC; FEVS scăzută; FiA/ flutter atrial asociate cu o cale accesorie (sindrom WPPW).

FiA=fibrilație atrială; CAVD=cardiopatie aritmogenă de ventricul drept; BAV = bloc atrioventricular; BCI=boală cardiacă ischemică; TVPC=tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică; IC=insuficiență cardiacă; SQTL=sindrom de QT lung; VS=ventricul stâng; FEVS=fracție de ejeție a VS; ESV=extrasistola ventriculară; SQTs=sindrom de QT scurt; TdP = torsada vârfurilor; FV =fibrilație ventriculară; TV =tahicardie ventriculară; WPPW=Wolf-Parkinson-White. a În tabel sunt menționate dozele pentru aduți; b Ranolazina este aprobată doar pentru tratamentul anginei stabile. A se nota că alte doze pot fi aplicate în condiții speciale; c Sotalolul a fost indicat pentru CAVD dar utilizarea lui a fost pusă sub semnul întrebării.

non-ischemice. Aceste schimbări structurale precum și modificările canalelor ionice asociate pot exacerba potențialul pentru aritmii ventriculare. Anumite medicamente precum inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IEC), blocanții de receptori pentru angiotensină (BRAT) și antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi (ARM), cresc revers remodelarea și scad ratele de MSC.^{142,144} De asemenea anticoagulantele sau antiagregantele pot fi utile pentru a reduce frecvența evenimentelor coronariene la pacienții cu risc înalt.¹⁴⁴ În plus, există date conform cărora statinele pot reduce riscul de aritmii ventriculare amenințătoare de viață la pacienții cu risc înalt.¹⁴⁵

4.3 Dispozitivele

4.3.1 Defibrilatorul automatic implantabil

Defibrilatoarele automate implantabile au fost folosite la pacienți selectați de mai mult de 30 de ani. Primul DAI a fost implantat chirurgical și conectat la sonde fixate de ventriculi prin toracotomie. Acest lucru este încă necesar ocazional, dar majoritatea dispozitivelor folosesc acum sonde endovenoase inserate în cordul drept, pentru stimulare (mono- sau bicamerală, uni- sau bi-ventriculară) și pentru defibrilare printr-o bobină plasată în cordul drept și/sau carcasa defibrilatorului implantabil. Majoritatea trialurilor ce susțin terapia cu DAI au fost realizate cu dispozitive cu sonde endovenoase. Primii pacienți care au primit defibrilatoare au fost supraviețuitorii unui stop cardiac resuscitat. Ulterior studiile au arătat un beneficiu în terapia cu DAI la pacienții cu risc de MSC. DAI previne MSC și prelungeste viața pacienților cu risc crescut de moarte subită aritmică, cu mențiunea ca pacientul să nu aibă alte afecțiuni care limitează speranța de viață la <1-2 ani.¹⁴⁶ Studii pe termen lung au demonstrat eficiența DAI¹⁴⁷ și a dispozitivelor de defibrilare tricamerale (TRC-D)¹⁴⁸ pe o medie de urmărire de 8 și respectiv 7 ani.

Pe de altă parte, defibrilatoarele nu sunt lipsite de complicații, inclusiv șocuri inadecvate, care sunt frecvente mai ales la copii.¹⁴⁹ Un studiu recent cu >3000 de pacienți cu DAI sau TRC-D a evidențiat o incidență cumulativă de efecte adverse de 20% (95% CI 18,22) pentru șocuri inadecvate, 6% (95% CI 5,8) pentru infecții legate de implant și de 17% (95% CI 14,21) pentru malfuncții de sondă, pe o perioadă de 12 ani.¹⁵⁰

În ciuda indicațiilor pentru implant DAI la pacienții post-infarct cu fracție de ejeție redusă care este susținută de dovezi puternice, o diferență clară există între ghiduri și practica clinică în multe țări. Un factor limitant al acestei terapii este reprezentat de costurile crescute.

4.3.1.1 Prevenția secundară a morții subite cardiace și a aritmiilor ventriculare

Trei trialuri AVID (*Antiarrhythmic drugs Versus Implantable Defibrillator*)¹⁵³, CIDS (*Canadian Implantable Defibrillator Study*)¹⁵¹ și CASH (*Cardiac Arrest Study Hamburg*)¹⁵² au fost derulate cu pacienți care au avut un stop cardiac sau aritmii ventriculare amenințătoare de viață (aritmii ventriculare instabile hemodinamic sau TV cu sincopă) în care terapia cu DAI a fost comparată cu cea medicamentoasă antiaritmică, predominant cu amiodaronă. Rezultatele acestor 3 studii au fost consistente, deși doar unul a obiectivat o reducere semnificativă a ratei totale de mortalitate; DAI a redus ratele de mortalitate aritmice atât în AVID cât și în CASH. O metaanaliză a celor 3 trialuri a demonstrat că DAI a fost asociat cu o reducere a mortalității aritmice de 50% (95% CI, 0,37, 0,67, p=0,0001) și o reducere a mortalității globale (Tabelul Web 5)¹⁵⁴ de 28% (95% CI 0,60, 0,87; p = 0.006).

O analiză a rezultatelor trialului AVID demonstrează clar că beneficiul a fost observat la cei cu FEVS între 20-34%.¹⁵³ Terapia are o cost-eficiență moderată și indicațiile de ghid pentru utilizarea DAI în prevenția secundară au fost general acceptate de câțiva ani. Nici

o dovadă recentă nu sugerează că recomandările anterioare ar trebui schimbate substanțial.

4.3.2 Defibrilatorul implantabil subcutanat

Dificultățile de abord vascular și problemele recurente cu sondele endovenoase au condus la dezvoltarea unui defibrilator subcutanat cu un sistem de electrozi plasat în întregime subcutanat, în afara cavității toracice. Sistemul constă în trei electrozi: carcasa DAI, un electrod distal pe sonda de defibrilare și un electrod proximal localizat la aproximativ 8 cm de la vârful sondei. Între vârf și electrodu proximal există o bobină pentru defibrilare de polaritate opusă corpului defibrilatorului. Electrocul este poziționat astfel încât partea distală a sondei este plasată lângă marginea parasternală stângă și dispozitivul este plasat deasupra spațiului 5 intercostal între liniile axilară anterioară și mijlocie. Configurația exactă a electrozilor folosită pentru detecție poate fi modificată din programare. Dispozitivul este capabil să defibrileze majoritatea pacienților cu o energie de 80J.¹⁵⁹

Datele disponibile sugerează că defibrilatoarele subcutanante sunt eficiente în prevenirea MSC. Date despre toleranța pe termen lung și siguranța tratamentului lipsesc la momentul actual dar sunt în curs de colectare. În unul dintre cele mai mari trialuri, 330 de pacienți, dintre care 304 implantați cu succes au urmat testări pentru pragul de defibrilare și au fost urmăriți cu succes o perioadă de timp medie de 11 luni.¹⁵⁷ Nu au existat malfuncții de sonde sau complicații asociate cu plasarea sondelor. Toate episoadele induse au fost oprite cu succes și 118 din 119 TV spontane ce au survenit la 21 dintre subiecți au fost oprite de către dispozitiv și un episod s-a terminat spontan în timpul încărcării dispozitivului. Treisprezece procente dintre pacienți au primit un șoc inadecvat în mare parte datorită tahicardiilor supraventriculare sau supra-deteției pe unda T, care a fost de asemenea descrisă în grupurile de pacienți mai tineri.¹⁶⁰ Un registru recent cu 472

pacienți, a raportat 317 episoade spontane înregistrate la 85 de pacienți pe o perioadă medie de urmărire de 18 luni. Dintre acestea 169 (53%) au primit terapii pentru TV sau FV și doar 1 pacient a murit datorită FV recurente și bradicardiei severe.¹⁶¹ Trialurile cu DAI subcutanate sunt sumarizate în Tabelul Web 6.¹⁵⁷⁻¹⁶⁵

Defibrilatorul subcutanat nu este indicat la cei care necesită stimulare antibradicardică, cu excepția perioadelor de imediat după șoc (stimulare transcutanată poate fi livrată de dispozitiv timp de 30 secunde după șoc). Pacienții care necesită resincronizare cardiacă sunt de asemenea nepotriviți pentru defibrilatorul subcutanat. În mod similar, defibrilatorul subcutanat nu este indicat nici pentru pacienții care au tahiaritmii ce pot fi oprite cu ușurință prin stimulare antitahicardică. Dispozitivul ar putea fi folositor când abordul vascular este limitat, la pacienții tineri ce se află în fața unei vieți întregi cu implantul și în cazuri particulare de risc pentru bacteriemie (au avut recent un sistem endovenos). Deși categoria generală de prevenție primară a MSC ar trebui să fie potrivită pentru DAI subcutanat, nu există încă trialuri la scală largă și performanța pe termen lung a dispozitivului nu este încă înțeleasă pe deplin. De exemplu studii individuale au prezentat o rată mai mare decât media de șocuri inadecvate și complicații care să necesite reintervenția¹⁶⁰: dacă aceste rezultate aparțin curbei de învățare sau sunt propriu-zis expresia unui risc mai mare de șocuri inadecvate rămâne de determinat.

O metanaliză recentă cu 852 pacienți a demonstrat că nu au existat malfuncții de sonde, dispozitivele au fost schimbate datorită necesității de stimulare din ventriculul drept la doar 3 pacienți și stimularea inadecvată a fost <5% din ultima quartilă de înrolare.¹⁶⁶ Trialuri prospective, mari randomizate, ce compară defibrilatorul subcutanat cu DAI convențional sunt în curs de desfășurare.¹⁵⁸

DAI pentru prevenția secundară a morții subite cardiace și a tahicardiilor ventriculare			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref^c
Implantul DAI este recomandat la pacienții cu FV sau TV netolerată hemodinamic în absența unor cauze reversibile și după primele 48 ore de la un infarct miocardic care primesc terapie medicamentoasă optimă cronică și au o speranță de viață rezonabilă cu un status funcțional bun > 1an;	I	A	151-154
DAI ar trebui luat în considerare la pacienți cu TV recurente susținute (nu în primele 48 ore post-infarct miocardic) care primesc terapie medicamentoasă optimă cronică, au o FEVS normală și o speranță de viață rezonabilă cu un status funcțional bun > 1an;	IIa	C	Acest grup de experți
La pacienții cu FV/TV și indicație de DAI, amiodarona poate fi luată în considerare când un DAI nu este disponibil, e contraindicată din motive medicale sau pacientul îl refuză.	IIb	C	155,156

DAI=defibrilator automat implantabil; FEVS=fracție de ejeție a ventriculului stâng; MSC=moarte subită cardiacă; FV=fibrilație ventriculară; TV=tahicardie ventriculară;
a Clasa de recomandare
b Nivelul de evidență
c Referințele care susțin aceste recomandări

Defibrilatorul implantabil subcutanat			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Defibrilatoarele subcutanate ar trebui luate în considerare ca o alternativă la cele endovenoase la pacienții cu indicație de DAI când suportul de stimulare pentru bradicardie, resincronizarea cardiacă sau stimularea antitahicardică nu sunt necesare.	IIa	C	157,158
DAI subcutanat poate fi luat în considerare ca o alternativă eficientă la sistemul endovenos când abordul vascular este dificil, după îndepărtarea unui DAI endovenos pentru infecție sau la pacienți tineri care vor necesita DAI pe termen lung.	IIb	C	Acest grup de experți
DAI=defibrilator automat implantabil a Clasa de recomandare b Nivelul de evidență c Referințele care susțin aceste recomandări			

4.3.3 Defibrilatorul portabil

Defibrilatorul portabil			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Defibrilatorul portabil poate fi luat în considerare pentru pacienți adulți cu FEVS deprimată care sunt la risc de moarte subită aritmică pentru o perioadă limitată de timp, dar nu sunt candidați pentru un DAI (de exemplu: până la transplant, până la implant endovenos, cardiomiopatie peripartum, miocardită activă și aritmii în perioada precoce post-infarct miocardic).	IIb	C	167,168
DAI=defibrilator automat implantabil; FEVS=fracție de ejeție a ventriculului stâng; a Clasa de recomandare b Nivelul de evidență c Referințele care susțin aceste recomandări			

Un defibrilator extern (plus sonde și electrozi) atașat unei veste de purtat a fost dovedit capabil să identifice și să oprească TV și FV.¹⁶⁸ Nu există trialuri clinice randomizate pentru evaluarea acestui dispozitiv însă sunt multiple raportări de caz, serii de cazuri clinice și registre care relatează succesul defibrilatorului portabil într-o populație relativ redusă de pacienți la risc de aritmii ventriculare fatale. De exemplu, Chung și colaboratorii¹⁶⁹ găsesc că 80 de TV susținute sau FV au avut loc printre 59 din 3569 pacienți (1.7%) care purtau vestele de defibrilare. Primul șoc a fost eficient în 76 din 76 (100%) dintre pacienții cu TV inconștienți sau FV și 79 din 80 (99%) cu orice formă de TV sau VF. Mai recent, Epstein și colaboratorii¹⁷⁰ au raportat ce 133 din 8453 (1,6%) dintre pacienți au primit șocuri adecvate și 91% au fost resuscitați dintr-o aritmie ventriculară. Așadar acest dispozitiv poate salva vieți la pacienți vulnerabili, dar eficacitatea sa nu a fost încă validată. La pacienți cu disfuncție tranzitorie VS, defibrilatorul portabil poate fi folosit până la recuperarea funcției VS după injurii precum infarct miocardic, cardiomiopatie post-partum, miocardite sau intervenții de revascularizare asociate cu disfuncție tranzitorie VS.¹⁷¹ În mod similar, pacienții cu istoric sau risc crescut de aritmii amenințătoare de viață sau care sunt progra-

mați pentru transplant cardiac pot fi protejați temporar prin defibrilatorul portabil.¹⁷²

4.3.4 Defibrilatorul din spații publice

Defibrilatorul din spații publice			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Este recomandat ca defibrilatorul din spații publice să fie amplasat în locuri unde stopul cardiac este relativ frecvent și există locuri potrivite pentru depozitarea lui (de exemplu: școli, stadioane sportive, stații ale mijloacelor de transport în comun mari, cazinouri etc.) sau în locuri unde nu există altă formă de acces pentru defibrilare (de exemplu: trenuri, vase de croazieră, avioane etc.)	I	B	173-174
Se poate lua în considerare predarea de lecții despre manevrele de prim ajutor familiilor pacienților cu risc crescut de MSC	IIb	C	Acest grup de experți
DAI=defibrilator automat implantabil; FEVS=fracție de ejeție a ventriculului stâng; MSC=moarte subită cardiacă; FV=fibrilație ventriculară; TV=tahicardie ventriculară; a Clasa de recomandare b Nivelul de evidență c Referințele care susțin aceste recomandări			

Majoritatea stopurilor cardiace au loc în afara spitalului.¹⁷⁵ Defibrilarea promptă are mai multe șanse decât defibrilarea întârziată să restaureze un ritm organizat și un debit cardiac stabil. Resuscitarea utilizând defibrilatoarele din spații publice a avut succes mai bun decât manevrele de resuscitare cardiopulmoară singure¹⁷³ și defibrilatoarele din spații publice au acum o indicație bine stabilită, mai ales în locații unde mulțimile de oameni și stressul sunt frecvente și în mod particular unde există voluntari antrenați disponibili prompt (de exemplu: cazinouri, aeroporturi, stadioane), chiar și când pregătirea nu include manevrele de resuscitare cardiopulmonară.¹⁷⁴ Stopurile cardiace extraspitalicești au loc în majoritatea cazurilor la domiciliu (70%), chiar și pentru pacienții mai tineri¹⁷⁶, dar se întâmplă rar în prezența unor martori și prin urmare nu pot fi prevenite prin defibrilatoare montate la domiciliu.¹⁷⁷

Implementarea de programe pentru defibrilatoare externe automate reduce mortalitatea în spații pu-

blice unde stopurile cardiace au loc în preajma unor martori.¹⁷⁸ Activități de pregătire a manevrelor de resuscitare de bază și avansate au condus la apariția de protocoale pentru a ghida salvatorii. Aceste documente, publicate de către Consiliul European de Resuscitare și Consensus Internațional pentru Resuscitare Cardiopulmonară și Medicină Cardiovasculară de Urgență,¹⁷⁹ acoperă o arie largă de circumstanțe clinice și aprecieri asupra mecanismelor. Ei oferă informații clare de management și cititorul este referit către documentele sursă pentru detalii. Ca și ghiduri de management, aceste documente sunt clasificate ca nivel de evidență C, însă sunt derivate dintr-o combinație de studii variate și opinii care variază între nivel de evidență A, B sau C.

4.4 Tratatamentul acut al aritmiilor ventriculare susținute

Cardioversia sau defibrilarea și tratamentul acut al aritmiilor ventriculare susținute			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Cardioversia directă este recomandată pentru pacienți care se prezintă cu TV susținută și instabilitate hemodinamică	I	C	180
La pacienții care se prezintă cu TV susținută tolerată hemodinamic în absența bolii cardiace structurale (de exemplu: afectarea idiopatică a TEVD), flecainida iv sau un betabloccant convențional, verapamil sau amiodarona pot fi luate în considerare.	IIb	C	

iv = intravenos; TEVD = tract de eiecție ventricul drept; TV = tahicardie ventriculară;
a Clasa de recomandare
b Nivelul de evidență
c Referințele care susțin aceste recomandări

Cele mai comune mecanisme electrice ale stopului cardiac sunt FV sau TV, bradiaritmii, asistola și disociația electromecanică (activitate electrică fără puls). Global, rata de supraviețuire este mai bună pentru pacienții care se prezintă cu tahiaritmii ventriculare comparativ cu cei ce vin în asistolă. În 2010, consiliul membrilor Comitetului Internațional de Legătură în Resuscitare (ILCOR) a actualizat concluziile și recomandările derivate dintr-o conferință națională susținută în Dallas, Texas în 2010. În cazul unui stop cardiac, algoritmul universal al trebui aplicat (Figura 2).

Dacă resuscitarea cardiopulmonară ar trebui efectuată înainte de defibrilare este încă discutabil. În cazurile de stop în afara spitalului, compresiile toracice externe ar trebui efectuate imediat până când defibrilarea este posibilă. În cazurile de stop intraspitalicesc, defibrilarea imediată ar trebui încercată deoarece, în acest caz, probabilitatea că stopul este prin mecanism tahiarit-

mic este mai mare. Este recomandat să se defibrileze cu energie maximă. Defibrilatoarele semi-automatice oferă o tehnologie excelentă de dispersie a capacității de defibrilare în spital. La pacienții cu DAI, plasturii de defibrilare ar trebui să fie plasați pe pereții toracic în mod ideal la cel puțin 8 cm distanță de poziția generatorului. Amiodarona iv poate facilita defibrilarea și/sau poate preveni recurențele TV/FV în situațiile acute. Activitățile de suport vital avansat, altele decât cele legate de măsuri electrice pentru terminarea aritmiilor ventriculare sunt rezumate în documentul ILCOR 2010.¹⁸¹

Pacienții care se prezintă cu TV susținută ar trebui să fie tratați în funcție de simptomatologie și toleranța aritmiei. Pacienții cu TV monomorfă și instabilitate hemodinamică (TV sincopală) ar trebui să primească direct cardioversie. Pacienții care sunt hipotensivi dar încă conștienți trebuie sedați înainte de cardioversie. La pacienții cu tahicardie cu complex QRS larg stabili hemodinamic, cardioversia electrică ar trebui să fie prima linie de terapie. Procainamida sau flecainida iv pot fi luate în considerare pentru cei care nu se prezintă cu semne de IC severă sau infarct miocardic acut. Lidocaina iv este doar moderat eficientă la pacienții care se prezintă cu TV monomorfă. Ca o regulă generală, o ECG cu 12 derivații ar trebui înregistrată pentru toți pacienții cu TV susținute care se prezintă stabili hemodinamic.

Verapamil intravenos sau betabloccante ar trebui administrate la pacienții cu tahicardie ventriculară fasciculară (cu morfologie BRD și deviație la stânga a axului).¹⁸²

4.5 Terapie intervențională

4.5.1 Ablația transcater

Ablația transcater în tratamentul tahicardiei ventriculare monomorfe susținute			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Ablația transcater de urgență este recomandată pacienților cu TV incesante sau furtună electrică pe fond de afectare cardiacă structurală cicatriceală	I	B	183
Ablația transcater este recomandată pacienților cu BCI și șocuri interne recurente (DAI) datorită TV susținute	I	B	184-186
Ablația transcater ar trebui luată în considerare după un prim episod de TV susținută la pacienții cu BCI și DAI.	IIa	B	184-186

DAI=defibrilator automat implantabil; TV= tahicardie ventriculară;
a Clasa de recomandare
b Nivelul de evidență
c Referințele care susțin aceste recomandări

4.5.1.1 Pacienții cu afectare cardiacă structurală cicatriceală

Ablația transcateter a evoluat într-o opțiune importantă de tratament pentru pacienții cu boală cardiacă cicatriceală care se prezintă cu TV sau FV. Date din două trialuri prospective randomizate multicentrice

privind rezultatele la pacienții cu BCI au demonstrat că ablația transcateter pentru TV scade numărul de șocuri interne (DAI) și previne recurența episoadelor de TV.^{187,188} În plus, ablația transcateter este adesea utilizată pentru a controla TV incesante sau furtunile electrice (TV/FV recurente cu șocuri adecvate frecvente)

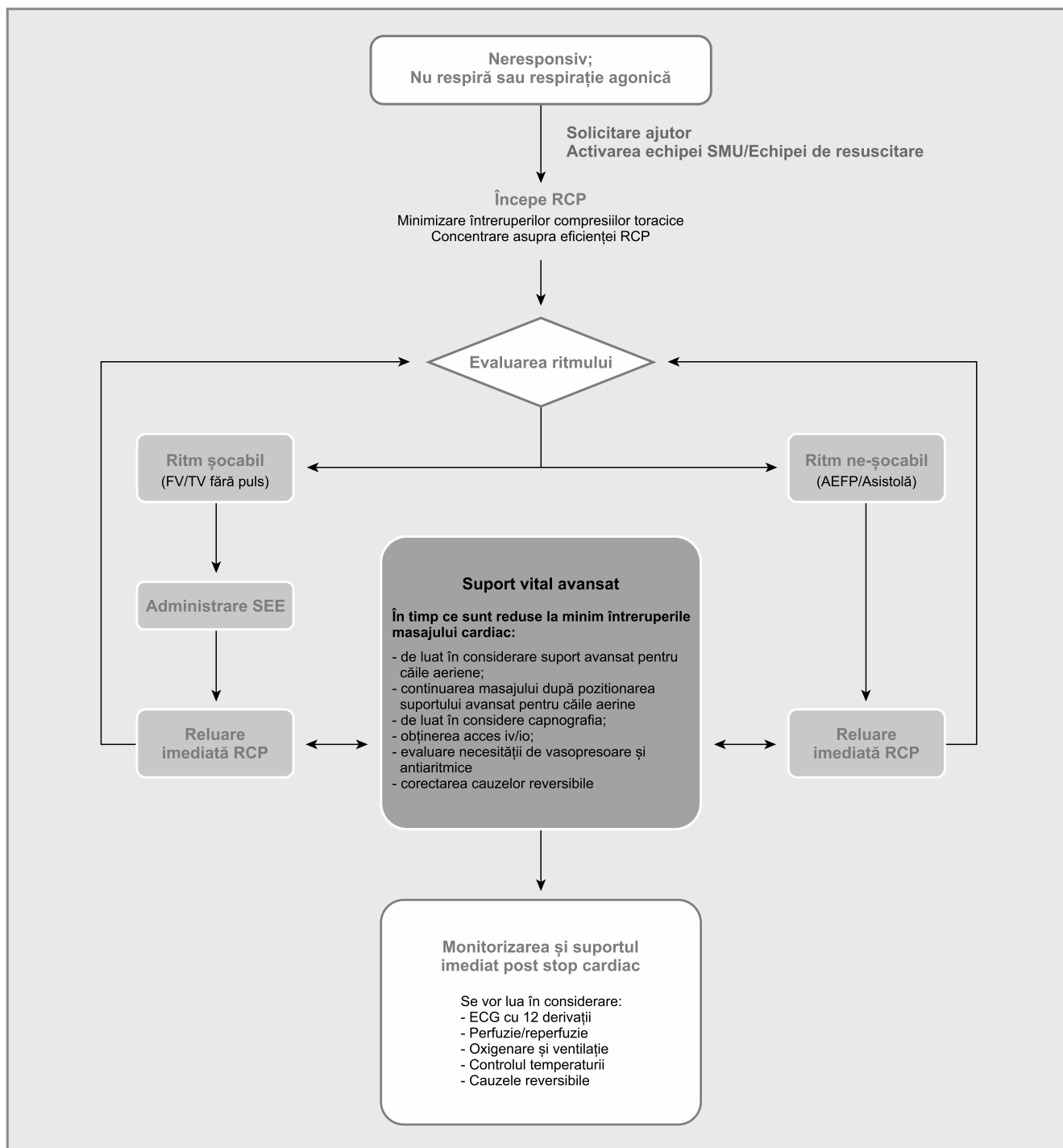


Figura 2. Algoritmul universal în stopul cardiac.

RCP=resuscitare cardiopulmonară; ECG=electrocardiogramă; SMU=servicii medicale de urgență; iv=intravenos; AEFP=activitate electrică fără puls; FV=fibrilație ventriculară;TV=tahicardie ventriculară; Reprodus cu permisiune, din recomandările ILCOR¹⁸¹.

și pentru a reduce sau preveni episoadele recurente de TV susținută^{183,184,187,188}.

În timp ce DAI poate opri eficient o TV la pacienți cu boală cardiacă ischemică sau non-ischemică, ele nu pot preveni recurențele. Unele studii au arătat că șocurile DAI sunt asociate cu o mortalitate crescută și cu scăderea calității vieții.^{189,190} Terapia cu betablocante în combinație cu amiodaronă reduce numărul de șocuri interne, dar frecvent efectele adverse impun discontinuarea terapiei.¹⁵⁶ În general, țesutul cicatriceal este substratul pentru TV.¹⁹¹ Ablația transcateter țintește istmul de conducere încetinită (istmul critic) în cadrul circuitului de reintrare. Circuitul de reintrare se poate întinde pe câțiva centimetri și poate implica endo-, mid- sau epi-cardul având o structură complexă tridimensională.^{192,193} TV cicatriceală este tipic monomorfă și multiple morfologii pot fi induse la același pacient. Morfologia complexului QRS este determinată de canalul de ieșire, unde frontul de depolarizare reintrant se propagă dinspre aria cicatriceală către restul miocardului. Așadar o ECG cu 12 derivații este utilă pentru cartografierea TV și ablația propriu-zisă. La pacienții cu cardiomiopatii non-ischemice, morfologia QRS poate identifica acei pacienți la care ablația epicardică ar putea fi necesară.¹⁹⁴⁻¹⁹⁷ În plus, RMC preprocedurală poate facilita identificarea non-invazivă a substratului aritmic la pacienții cu istoric de infarct miocardic¹⁹⁸ sau la cei care se prezintă cu TV epicardice.¹⁹⁹

TV polimorfă este definită de schimbarea continuă a morfologiei complexului QRS, adesea asociată cu ischemia miocardică acută, canalopatiilor ereditare sau dobândite sau hipertrofiei ventriculare. La unii dintre acești pacienți, care sunt refractari la terapia medicamentoasă, tahicardia ventriculară polimorfă de fibre Purkinje poate fi tratată prin ablație transcateter.^{200,201}

Imagistica non-invazivă a structurilor cardiace, cel mai bine efectuată prin RMC, poate fi utilizată pentru a plănui și ghida ablația pentru TV.¹⁹⁸ Cartografierea și ablația pot fi efectuate în timpul tahicardiei ventriculare (mapping de activare). Un sistem electroanatomic de mapping tridimensional poate ajuta în localizarea țesutului ventricular anormal și permite ablația transcateter în ritm sinusal (ablație de substrat) fără a fi necesară inducția TV, care se poate dovedi instabilă hemodinamic. Unele tehnici, incluzând ablația punct cu punct la locul de ieșire din circuitul de reintrare (eliminarea canalelor de conducere din cicatrice), efectuarea de leziuni lineare sau ablația focală la nivelul zonelor de potențial patologic pentru a omogeniza cicatricea pot fi utilizate.^{202,205} Mapping-ul epicardic și ablația

sunt mai frecvent necesare la pacienții cu CMD²⁰⁶ sau CAVD²⁰⁷ care urmează ablație pentru TV. Complicațiile potențiale ale puncției pericardice și ablației epicardice constau în lezarea arborelui coronarian, puncționarea organelor adiacente, paralizia de nerv frenic sau hemoragie semnificativă cu tamponadă cardiacă.

Pacienții cu TV cicatriceală post-infarct miocardic tind să aibă rezultate mai favorabile după ablația transcateter decât cei cu TV secundară cardiomiopatiilor non-ischemice.²⁰⁸ Cinci studii prospective multicentrice au evaluat rolul ablației transcateter în tratamentul tahicardiei ventriculare susținute.¹⁸⁴⁻¹⁸⁸ Aproximativ 50% dintre pacienții înrolați au avut rezultate favorabile (fără recurențe TV pe perioada de urmărire), ablația fiind mai eficientă decât terapia medicamentoasă antiaritmică.

Pentru un caz individual, rata de succes a ablației pentru TV este determinată de cantitatea de cicatrice reprezentată ca arie cu voltaj redus pe sistemele de mapping electroanatomic,²⁰⁹ precum și existența de unități dedicate pentru tratamentul pacienților ce urmează ablație transcateter poate influența favorabil rezultatele.²¹⁰ În plus, experiența echipei și a centrului influențează rezultatele și majoritatea datelor din literatură provin din centre cu experiență.

Complicații posibile legate de ablația pentru TV la pacienții cu afectare cardiacă structurală includ: accident vascular cerebral, leziuni valvulare, tamponadă cardiacă sau BAV. Ratele de mortalitate peri-procedurale variază între 0-3% și sunt cel mai frecvent legate de TV incontrollabilă după eșecul procedural.^{183-185,187,211} În timp ce ablația transcateter este o opțiune acceptată de tratament pentru o gamă variată de TV, există o lipsă de dovezi în ceea ce privește efectul asupra mortalității.

4.5.1.2 Pacienții fără afectare structurală cardiacă

TV la pacienții fără afectare structurală manifestă îsi au originea cel mai frecvent la nivelul TEVD sau TEVS. ECG cu 12 derivații arată o tahicardie cu ax inferior și QRS de tip BRS (dacă tahicardia originează în TEVD) sau cu aspect de BRD (pentru TEVS). Activitatea declanșată este cel mai frecvent mecansimul de acțiune și țintirea locului cu activarea cea mai precoce în cadrul ablației se soldează cu rate crescute de succes, în timp ce incidența MSC este în general scăzută. Rar pacienții se mai pot prezenta cu TV idiopatică stângă implicând rețeaua Purkinje distală. Ablația transcateter este curativă pentru majoritatea pacienților și complicațiile procedurale sunt rare.

4.5.2 Chirurgia antiaritmică

În era ablației transcateter pentru aritmii ventriculare, necesitatea ablației chirurgicale a devenit o raritate. Aneurismectomia VS ghidată anatomic a fost descrisă pentru prima dată cu mai mult de 50 de ani în urmă. Aneurismele mari pot fi însoțite de aritmii ventriculare și rezecția ghidată-de-harta-electrofiziologică a aneurismului îmbunătățește și funcția VS și elimină și aritmiile ventriculare. Rezecția subendocardică pentru managementul aritmiilor ventriculare a fost descrisă pentru prima dată de Josephson și colab.²¹⁸ Această tehnică a fost asociată cu mortalitate și morbiditate periprocedurală semnificativă (10%) și a fost așadar efectuată doar în centre chirurgicale specializate.^{212-214,216-219} Dacă pacienții supraviețuiau fazei inițiale postoperatorii, prognosticul pe termen lung era excelent. Studii mai recente au demonstrat că SEF peri-chirurgical după endocardiectomie subtotală și crioablație are o rată de recurență a TV de aproximativ 10-20%, predominant în primele 90 de zile.²¹³ Așadar implantare precoce de DAI este recomandată la pacienții la care persistă inducibilitatea TV post-chirurgie.^{213,215,220,221} Majoritatea tehnicilor chirurgicale au devenit baza pentru tehnicile de ablație transcateter, inclusiv o tehnică recentă de încercuire a substratului.²²²

Rezumând, ablația chirurgicală ar trebui să fie efectuată în centre cu experiență, cu cartografiere electrofiziologică pre- și intra-operatorie. Pacienții cu TV refractare la medicamente antiaritmice și/sau cu o ablație transcateter într-un centru experimentat eșuată pot fi luați în considerare pentru chirurgia aritmică, în mod special dacă există aneurism VS secundar unui infarct miocardic și revascularizarea este necesară.²¹⁶⁻²¹⁹

4.6 Impactul psihosocial al defibrilatorului automatic implantabil

Trialuri controlate cu defibrilatoare implanatabile au demonstrat prezervarea sau îmbunătățirea calității vieții la pacienții care au primit un DAI comparativ cu lotul de control.^{223,224} Anxietatea (8-63%) și depresia (5-41%) sunt frecvente la pacienții cu DAI²²⁸ și sunt mai pronunțate la cei ce experimentează șocuri inadecvate sau frecvente (de exemplu, mai mult de 5 șocuri).^{223-225,229} Aceste probleme trec neobservate și netratate frecvent în practica clinică.^{230,231} În timp ce managementul imediat ar trebui să izoleze cauza declanșării terapiilor, tratarea stresului psihologic este un adjuvant puternic.²²⁹ Nivelul de stres variază, iar pacienții se pot prezenta cu forme severe, precum tulburare de stres post-traumatic,^{232,233} care este asociată cu șocuri anterioare sau stresul pre-implant.²³⁴

Pacienții cu DAI și tahiaritmii recente pot afișa de asemenea anxietate în anticiparea șocului.²³⁵ Pacienții cu nivele ridicate de griji pre-implant sunt mai predispuși să dezvolte probleme post-implant și depresia poate fi în mod particular malignă în această populație.^{236,237} Așadar, evaluarea adecvată și tratamentul stresului psihologic ar trebui să fie parte importantă din managementul clinic. Toți pacienții cu DAI, în particular cei cu stres psihologic crescut necesită suport și consiliere privind viața cu noul dispozitiv pentru a avea un prognostic îmbunătățit.²³⁸

Implantul DAI poate afecta multiple zone ale vieții, inclusiv abilitatea de a conduce,^{239,240} relațiile intime,^{241,242} calitatea somnului,²²⁶ preocupări legate de imaginea corporală (în special la femei tinere)²²⁷ și participarea la sporturi organizate (mai ales la copii și adolescenți).²⁴³ Suportul oferit de profesioniștii în sănătate ameliorează aceste preocupări, însă cercetări suplimentare sunt necesare pentru a optimiza progresia îngrijirilor și a dezvolta noi intervenții bazate pe dovezi.²³²

5. MANAGEMENTUL ARITMIILOR VENTRICULARE ȘI PREVENȚIA MORȚII SUBITE CARDIACE ÎN BOALA CORONARIANĂ

5.1 Sindromul coronarian acut

5.1.1 Aritmii ventriculare asociate cu sindroame coronariene

În ciuda reducerii clare a ratelor de MSC prin procedee superioare de revascularizare și prevenția BCI prin oprirea fumatului și tratamentul cu statine, sindroamele coronariene acute (SCA) și aritmiile tardive după infarctul miocardic acut rămân o cauză comună de MSC (vezi secțiunea 3.1) Un număr semnificativ de MSC apar în faza pre-spital a SCA, subliniind rolul critic al programelor de screening pentru identificarea pacienților la risc. Incidența AV în faza prespital a SCA a scăzut în decadele recente, în principal datorită strategiilor de revascularizare precoce și introducerii rapide a tratamentului farmacologic adecvat. Cu toate acestea, până la 6% din pacienții cu SCA dezvoltă TV sau FV în primele 48 de ore după debutul simptomatologiei, cel mai frecvent înainte sau în timpul reperfuziei. Suplimentar revascularizării rapide și complete, intervențiile non-farmacologice (cardioversia, defibrilarea, pacing-ul și ablația transcateter) împreună cu tratamentul farmacologic (medicamente non-antiaritmice și antiaritmice) pot fi necesare pentru controlul aritmiilor ventriculare în această situație.

Protocolul diagnostic la pacienții cu TV susținute în contextul SCA este reprezentat în Figura 3.

5.1.2 Prevenția și managementul morții subite cardiace asociată sindroamelor coronariene acute în faza pre-spital

Deși mortalitatea intra-spitalicească datorată infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) a fost redusă substanțial prin folosirea terapiei moderne de reperfuzie, mortalitatea globală pe termen scurt este încă o problemă. Infarctizarea ce se prezintă ca moarte subită în timpul primelor ore după debutul simptomelor este încă o cauză importantă de mortalitate asociată infarctului miocardic acut.

5.1.3 Prevenția morții subite cardiace asociate sindroamelor coronariene acute: faza intra-spital.

Ghidurile ESC pentru tratamentul SCA cu sau fără elevație de segment-ST și revascularizare coronariană au fost publicate și toate informațiile relevante pentru diagnosticul SCA, NSTEMI sau STEMI și recomandările de tratament sunt acoperite în detaliu.^{13,250,271} Această secțiune se concentrează asupra rolului specific al reperfuziei și/sau revascularizării pentru prevenția și tratamentul TV sau FV la pacienții cu SCA.

Datorită implementării programelor de informare publică în SCA, un număr în creștere de supraviețuitori ai stopului cardiac extra-spitalicesc sunt admiși în spital. Dacă supradenivelarea de segment-ST este prezentă pe ECG-ul pre-resucitare sau pe cel imediat post-resucitare, angiografia de urgență și revascularizarea este recomandată ca oricărui pacient cu STEMI.²⁵¹ Cu toate acestea, absența supradenivelării de segment ST nu exclude o leziune obstructivă sau chiar trom-

botică coronariană, care poate fi prezentă în 25-58% din cazuri.^{251,251} Dată fiind prevalența înaltă a occluziilor de coronare și potențialele dificultăți în interpretarea ECG-ului la pacienții ce au suferit un stop cardiac, o angiografie coronariană trebuie considerată la supraviețuitorii unui stop cardiac extra-spitalicesc, după o oprire în departamentul de urgență sau secția de terapie intensivă pentru a exclude prezența unei cauze non-cardiogene de stop.

În eventualitatea unui SCA și TV sau FV recurente susținute și/sau cu răsunet hemodinamic, revascularizarea promptă este cheia prevenției viitoarelor aritmii și ar trebui tentată imediat^{13,250,271}.

5.1.3.1 Aritmii ventriculare în sindroamele coronariene acute

Ischemia acută produce instabilitate electrică, provocând AV la pacienții cu SCA.²⁶⁶ Folosirea precoce a betablocantelor în cazul SCA reduce TV/FV și din acest motiv este recomandată.^{257,269} Corecția hipo-magnezemi și hipo-kaliemiei poate ajuta în cazuri selecționate. Terapia cu statine reduce mortalitatea pacienților cu SCA, în principal prin prevenția evenimentelor coronare recurente, și este deci parte a medicației de rutină recomandate^{250,271}.

5.1.3.2 Folosirea medicației antiaritmice în sindroamele coronariene acute - considerații generale

Cardioversia electrică sau defibrilarea este intervenția de alegere pentru oprirea AV la pacienții cu SCA.^{1,271} Administrarea precoce (posibil i.v.) a betablocantelor poate preveni aritmiile recurente.^{257,269,271} Tratamentul medicamentos antiaritmice cu amiodaronă trebuie luat în considerare numai dacă episoadele de TV sau FV sunt frecvente și nu mai pot fi controlate cu

Ablația chirurgicală pentru tahicardia ventriculară			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref^c
Ablația chirurgicală ghidată de mapping electrofiziologic pre- și intraoperator; efectuată într-un centru experimentat este recomandată la pacienții cu TV refractari la medicamentele antiaritmice, după eșecul ablației transcater efectuată de electrofiziologi experimentați	I	B	212-215
Ablația chirurgicală în cadrul operației chirurgicale (by-pass sau chirurgie valvulară) poate fi considerată la pacienții cu TV documentată sau FV după eșecul ablației transcater	IIb	C	216,217
<small>FV =fibrilație ventriculară;TV= tahicardie ventriculară; a Clasa de recomandare b Nivelul de evidență c Referințele care susțin aceste recomandări</small>			

Managementul psihosocial după implantarea DAI			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref^c
Evaluarea statusului psihologic și tratamentul stresului sunt recomandate la pacienții cu șocuri repetate inadecvate	I	C	223-225
Discuții privind calitatea vieții sunt recomandate înaintea implantului DAI și în timpul progresiei bolii pentru toți pacienții	I	C	226,227
<small>DAI=defibrilator automat implantabil; a Clasa de recomandare b Nivelul de evidență c Referințele care susțin aceste recomandări</small>			

cardioversii electrice succesive sau defibrilări.^{1,271} Lidocaina intravenoasă poate fi considerată pentru TV sau FV susținută recurentă ce nu răspunde la betablocante sau amiodaronă sau în cazul contraindicațiilor pentru amiodaronă. La pacienții cu TV sau FV recurentă provocată de ESV cu originea în fibrele Purkinje parțial lezate, ablația transcaterelor este foarte eficientă și ar trebui considerată.²⁶¹⁻²⁶⁵ (vezi secțiunea 6.3.2)

5.1.3.3 Pacienții cu sindroame coronariene acute fără aritmii ventriculare

Tratamentul cu betablocante este recomandat pentru prevenția AV.^{257,271} Tratamentul profilactic cu medicamente antiaritmice nu a dovedit un beneficiu și poate avea reacții adverse, deci nu este indicat.^{257,269}

5.1.3.4 Extrasistolele ventriculare

ESV și tahicardia ventriculară nesuținută (TVNS) apar frecvent la pacienții cu SCA, în special în timpul intervenției percutanate primare coronariene pentru STEMI (cunoscute ca aritmii de reperfuzie). Acestea sunt foarte rar relevante hemodinamic și nu necesită tratament specific. Ectopia ventriculară prelungită și frecventă poate fi un semn că o revascularizare suplimentară (de exemplu o intervenție coronariană percutană/repetarea coronarografiei) este necesară.^{250,271} În TVNS relevante hemodinamic, amiodarona (300 mg i.v. bolus) ar trebui considerată.

5.1.3.5 TV și FV susținută

TV recurentă susținută, în special cea polimorfă, sau FV recurentă pot fi un indicator al reperfuziei incomplete sau recurenței ischemiei acute. Angiografia coronariană imediată ar trebui deci considerată.^{250,271} TV recurentă polimorfă degenerată în FV poate răspunde la betablocante. Suplimentar, anestezia profundă poate fi de ajutor în reducerea episoadelor de TV sau FV. Amiodarona (150-300 mg i.v. bolus) ar trebui considerată pentru oprirea acută a AV recurente relevante hemodinamic. Folosirea altor medicamente antiaritmice în SCA (e.g. procainamida, propafenona, ajmalina, flecainida) nu este recomandată.^{1,269,271}

5.1.3.6 Ablația transcaterelor a tahicardiei ventriculare recurente susținute, fibrilației ventriculare recurente și furtunii electrice

La pacienții cu TV sau FV recurentă în ciuda revascularizării complete și tratamentului medicamentos optim, ablația prin radiofrecvență transcaterelor ar trebui considerată. Episoade de FV recurente pot fi provocate de ESV ce apar din fibre Purkinje parțial lezate sau din miocard ventricular lezat de ischemie și/sau reperfuzie. În marea majoritate a cazurilor substratul

poate fi adresat dinspre endocard. Cartografierea exactă transcaterelor și ablația reușită a triggerilor pentru TV sau FV, sau a substratului miocardic ce întreține TV sau FV, este o procedură complexă și solicitantă. De aceea referirea pacienților ce se prezintă cu TV sau FV centrelor specializate de ablație trebuie considerată.^{261,265}

5.1.3.7 Dispozitivele de suport extracorporeal

În cazuri selecționate de TV sau FV recurente ce nu pot fi adresate cu recomandările de tratament prezentate anterior, implantarea dispozitivelor de asistare a VS sau a suportului vital extracorporeal ar trebui considerate pentru stabilizarea hemodinamică. Aceste intervenții pot genera ferestre temporare ce permit intervenții pe coronare în șocul cardiogen datorat TV sau FV. Deși stabilizarea hemodinamică poate fi obținută cu dispozitivele de asistență ventriculară, probabilitatea recurenței TV sau FV este mare și tratamentul intervențional este dificil.²⁵⁴

5.1.3.8 Bradicardia și blocul cardiac

Bradycardia și blocul cardiac pot apărea și sunt asociate cu creșterea mortalității intra-spitalicești. BAV este cel mai frecvent provocat de ocluzia proximală a coronarei drepte ori a arterei circumflexe dominante. Revascularizarea coronariană promptă rezolvă cel mai adesea problema.²⁵³ Când bradycardia provoacă compromis hemodinamic sever (de obicei datorat BAV de grad înalt sau complet în absența ritmului de scăpare joncțional stabil) sau când persistă în ciuda revascularizării coronariene, pacing-ul ventricular tranzitoriu cu un cateter plasat percutan în ventriculul drept poate fi necesar.²⁷¹ În bradycardia persistentă sau BAV, pacing-ul permanent poate fi necesar și ar trebui făcut conform recomandărilor de ghid actuale.¹⁰

5.1.4 Rolul prognostic al fibrilației ventriculare precoce

FV precoce (i.e. apărând în primele 48 h) în timpul SCA este asociată cu o creștere de până la 5 ori a mortalității intra-spitalicești²⁷⁷ și reprezintă probabil un risc pentru mortalitatea pe termen lung. Nu toate morțile tardive sunt subite, și decizia terapiei cu DAI trebuie să se bazeze pe prezența factorilor de risc adiționali suplimentari FV sau TV în contextul SCA.^{278,279}

5.2 Perioada precoce după infarctul de miocard

5.2.1 Stratificarea riscului de moarte subită cardiacă

MSC este o cauză importantă de mortalitate după infarctul miocardic acut și este frecvent datorat infarctului recurent. Cu toate acestea, implantarea precoce

Prevenția morții subite cardiace asociate sindroamelor coronariene acute: faza pre-spital			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref^c
La pacienții cu angină pectorală, este recomandată reducerea perioadei între debutul simptomelor și primul contact medical și a celei dintre primul contact medical și reperfuzie.	I	A	244
Este recomandat ca echipele de pe ambulanțe să fie antrenate și echipate pentru a identifica SCA (cu utilizarea aparatelor ECG și a telemetriei după nevoie) și a trata stopul cardiac prin aplicarea protocoalelor de resuscitare de bază și a defibrilării	I	B	178
Este recomandat ca protocoalele de resuscitare de bază și avansate să fie aplicate urmând algoritmi definiți de Consiliul European de Resuscitare sau de grupurile de experți în resuscitare naționale sau internaționale.	I	C	179
Este recomandat ca îngrijirea post-resuscitare să fie făcută în centre cu experiență înaltă capabile de a oferi terapie intensivă multidisciplinară, incluzând intervenții coronariene primare, electrofiziologie, dispozitive de asistență cardiacă, chirurgie cardiacă și vasculară și hipotermie terapeutică.	I	B	245, 246
Crearea rețelelor regionale pentru tratamentul stopului cardiac trebuie considerată pentru îmbunătățirea supraviețuirii.	Ila	B	245
SCA = sindromul coronarian acut, ECG = electrocardiogramă. a Clasa de recomandări; b Nivelul de evidență; c Referințele care susțin recomandările.			

Prevenția și tratamentul morții subite cardiace asociate sindroamelor coronariene acute: faza intra-spital. Indicații pentru revascularizare			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref^c
Reperfuzia de urgență este recomandată la pacienții cu STEMI	I	A	247-249
Revascularizarea coronariană este recomandată la pacienții cu NSTEMI sau angină instabilă conform ghidurilor ESC NSTEMI	I	C	13,250
Angiografia coronariană urmată, dacă este necesar de angioplastie coronariană, în 2 ore de la admisia în spital este recomandată la pacienții cu NSTEMI cu risc înalt, care include și AV amenințătoare de viață	I	C	13,250
Revascularizarea coronariană promptă și completă este recomandată pentru tratamentul ischemiei miocardice care ar putea fi prezentă la pacienții cu TV sau FV recurentă.	I	C	251, 252
Deschiderea promptă a vaselor infarctate este recomandată pentru oprirea tulburărilor de conducere atrioventriculare nou-apărute. Această recomandare este în mod special relevantă pentru BAV cu infarct inferior chiar și în cazul prezentării tardive (>12 ore)	I	C	253
Admisia directă în laborator de cateterizare este recomandată supraviețuitorilor comatoși al stopului cardiac extra-spital cu criterii electrografice de STEMI pe ECG-ul post-resuscitare	I	B	251, 252
O oprire în secția de terapie intensivă trebuie considerată la supraviețuitorii comatoși al stopului cardiac extra-spital fără criteriile electrocardiografice de supradenivelare de segment ST pe ECG-ul postresuscitare pentru a exclude cauze non-coronariene și, în absența unei cauze non-coronariene evidente, o angiografie coronariană ar trebui considerată cât mai precoce (<2h), în special în cazul pacienților hemodinamic instabili.	Ila (pentru ambele recomandări)	B	251, 252
Implantarea unui dispozitiv de asistare a VS sau de suport vital extra-corporeal ar trebui considerat în pacienții instabili hemodinamic cu TV sau FV în ciuda terapiei optime.	Ila	B	254
Dispozitivele de asistare cardiacă și revascularizarea în centre specializate poate fi considerată la pacienții cu stop cardiac refractar.	Ilb	C	255, 256
SCA = sindromul coronarian acut, AV = atrio-ventricular, ECG = electrocardiogramă, ESC = Societatea Europeană de Cardiologie, VS = ventricul stâng, NSTEMI = infarct miocardic fără denivelare de segment-ST, AV = aritmie ventriculară; FV = fibrilație ventriculară, TV = tahicardie ventriculară. a Clasa de recomandări; b Nivelul de evidență; c Referințele care susțin recomandările.			

a unui defibrilator după un infarct nu îmbunătățește prognosticul, probabil datorită cauzelor adiționale de mortalitate.^{274,275} Revascularizarea optimă și tratamentul medicamentos (incluzând betablocante, terapie antiagregantă și statine) împreună cu prevenția și tratamentul IC sunt recomandate și sunt principalele metode de prevenție a morții subite în acest grup de pacienți. Deși numeroși markeri de risc non-invasivi pentru moartea subită au fost testați și abandonați în această cohortă, unele date susțin folosirea SVP precoce la supraviețuitorii unui infarct de miocardic acut cu o FEVS scăzută, întrucât cei fără TV monomorfă induc-

tibilă au un risc mic de moarte subită ulterioară.²⁸⁵ Studii randomizate sunt necesare pentru a defini clar rolul stimulării ventriculare programate pentru stratificarea riscului precoce după un infarct miocardic acut.

5.2.2 Programarea amplasării defibrilatorului automatic implantabil după infarctul miocardic – estimarea disfuncției de ventricul stâng înainte și după externare

Implantarea precoce (<40 zile) a unui DAI sau folosirea temporară (<40 zile) a unui defibrilator portabil poate fi considerată în cazul unor situații speciale cum ar fi afectare FEVS pre-existentă, revascularizare

Prevenția și tratamentul morții subite cardiace asociate sindromelor coronariene acute: faza intra-spital. Defibrilarea/ cardioversia/ medicamente/ ablația transcater			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref^c
Tratamentul cu betablocante este recomandat pentru TV polimorfă recurentă.	I	B	257
Amiodarona intravenoasă este recomandat pentru tratamentul TV polimorfe.	I	C	258
Cardioversia electrică imediată sau defibrilarea este recomandată pacienților cu TV sau FV susținută.	I	C	180
Angioplastia coronariană de urgență urmată, când este indicat de revascularizare este recomandată pacienților cu TV sau FV susținută.	I	C	251, 252
Corecția anomaliilor hidro-electrolitice este recomandată la pacienții cu TV sau FV recurentă.	I	C	179
Tratamentul oral cu betablocante trebuie considerat pe perioada internării și continuat ulterior la toți pacienții cu SCA fără contraindicații.	Ila	B	130, 257, 259, 260
Ablația prin radiofrecvență transcater într-un centru specializat de ablație urmată de implantarea unui DAI trebuie considerată la pacienții cu TV, FV recurentă sau furtuni electrice în ciuda revascularizării complete și optime a tratamentului medicamentos.	Ila	C	261-267
Stimularea antitahicardică transcater transvenos trebuie considerată dacă TV are o recurență frecventă în ciuda folosirii medicației antiaritmice și ablația transcater nu este posibilă.	Ila	C	
Lidocaina intravenoasă poate fi considerată pentru tratamentul TV sau FV recurente susținute ce nu răspunde la betablocante sau amiodaronă sau în prezența contraindicațiilor la amiodaronă.	IIb	C	268
Tratamentul profilactic antiaritmice (în afara betablocanților) nu este recomandat.	III	B	269,270

SCA = sindromul coronarian acut, DAI = defibrilator de cardioversie implantabil, MSC = moarte subită cardiacă, FV = fibrilație ventriculară, TV = tahicardie ventriculară.
a Clasa de recomandări;
b Nivelul de evidență;
c Referințele care susțin recomandările.

Prevenția și tratamentul morții subite cardiace asociate sindromelor coronariene acute: faza intra-spital. Cardiostimulare/Defibrilator automat implantabil			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref^c
Pacing-ul transvenos temporar este recomandat pacienților simptomatici cu bradicardie sinusală în ciuda tratamentului cu medicație cronotrop pozitivă.	I	C	271
Pacing-ul transvenos temporar este recomandat pacienților simptomatici cu bloc AV de grad înalt simptomatic fără ritm de scăpare stabil.	I	C	271
Angiografia de urgență este recomandată pacienților cu BAV de grad înalt simptomatic care nu au primit terapie de reperfuție.	I	C	271
Reprogramarea unui DAI implantat prealabil este recomandată pacienților cu terapii DAI neadecvate recurente.	I	C	272
Reprogramarea unui DAI implantat prealabil este recomandată pentru a evita șocuri necesare.	Ila	C	272
Implantarea unui DAI sau folosirea temporară a unui defibrilator portabil poate fi considerată la <40 zile după un infarct miocardic la pacienți selecționați (revascularizare incompletă, disfuncție VS preexistentă, apariția unor aritmii la >48 h după debutul SCA, TV sau FV polimorfă).	IIb	C	170, 273
Implantarea unui DAI sau folosirea temporară a unui defibrilator portabil pentru prevenția primară a MSC în general nu este indicată în <40 zile după infarctul miocardic.	III	A	274,275

SCA = sindromul coronarian acut, AV = atrio-ventricular, ECG = electrocardiogramă, DAI = defibrilator de cardioversie implantabil, FEVS = fracția de ejeție a ventricolului stâng, MSC = moarte subită cardiacă, FV = fibrilație ventriculară, TV = tahicardie ventriculară.
a Clasa de recomandări;
b Nivelul de evidență;
c Referințele care susțin recomandările.
d Revascularizarea incompletă se referă la eșecul tratării leziunii incrimate sau la prezența unei leziuni neincrimate, care nu poate fi tratată.

incompletă sau aritmie apărând la >48 de ore după debutul SCA. Tipul AV trebuie definit (TV sau FV monomorfă, polimorfă sau pleomorfă) ca și lungimea ciclului de TV (perioade scurte ne-susținute sau perioade lungi nesusținute). Dacă stimularea programată a fost efectuată, inductibilitatea și tipul de aritmie indusă (TV monomorfă, TV polimorfă, FV) ar trebui evaluate.^{274,275}

FEVS ar trebui evaluată la 6-12 săptămâni după infarctul miocardic la pacienții stabili și la cei cu tratament pentru IC optimizat pentru a evalua potențiala indicație pentru implantarea unui defibrilator în prevenție primară. Această evaluare ar trebui să fie structurată și oferită tuturor pacienților.^{271,286-288}

5.3 Boala coronariană ischemică stabilă după infarctul miocardic cu fracție de ejeție stabilă

Revascularizarea modernă și prevenția secundară permit prezervarea FEVS la majoritatea pacienților ce se prezintă precoce după un infarct miocardic acut. Deși riscul SCA la acești pacienți este substanțial mai mic comparativ cu pacienții ce au FEVS sever scăzută, numărul absolut al victimelor SCA cu FEVS păstrată este mare. Strategii îmbunătățite de detecție a riscului SCA la populația cu risc intermediar sunt necesare.

Stratificarea riscului de moarte subită cardiacă precoce (în primele 10 zile) după infarctul miocardic			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref^c
SVP poate fi considerată precoce după infarctul miocardic la pacienții cu FEVS redusă ($\leq 40\%$) pentru evaluarea riscului morții subite cardiace.	IIb	B	280-282
Testele non-invasive (de exemplu: alternanța undelor-T microvoltate, teste pentru disfuncție autonomă sau ECG-SM) nu sunt recomandate pentru stratificarea riscului în faza precoce după infarctul miocardic.	III	B	283, 284
FEVS = fracție de ejeție a ventricolului stâng, SVP = stimularea ventriculară programată; ECG-SM = electrocardiogramă cu semnale mediate			
a Clasa de recomandări;			
b Nivelul de evidență;			
c Referințele care susțin recomandările.			

5.3.1 Stratificarea riscului

Majoritatea studiilor au evaluat utilitatea stratificării de risc non-invasive aplicate pacienților cu afectare severă de FEVS ($<40\%$) sau în populații mixte. În aceste studii, fie rezultatul subgrupului cu FEVS $>40\%$ nu a fost raportat fie subgrupurile au fost prea mici pentru a permite analiza și interpretarea datelor. Până în acest moment, în cazul pacienților cu infarct miocardic izolat și FEVS păstrat, nicio tehnică de stratificare a riscului non-invasivă nu a demonstrat specificitate și sensibilitate satisfăcătoare.

Există dovezi limitate din subgrupuri aparținând studiilor mari că stimularea ventriculară programată este utilă pentru stratificarea riscului la pacienți după un infarct miocardic cu valori intermediare FEVS sau cu FEVS $>40\%$.²⁸⁰⁻²⁸² Această întrebare este momentan adresată de trialul Stratificarea Riscului la Pacienții cu Fracție de Ejeție Păstrată (PRESERVE-EF). (NCT02124018).

5.3.2 Recomandările pentru o strategie optimă

Ghidurile de revascularizare coronariană au fost publicate recent¹³. Acestea prezintă informații clare iar cititorul este referit la aceste surse de documentare pentru detalii.

La pacienții cu SCA și AV, evaluarea bolii coronariene obstruative și a ischemiei este esențială. Revascularizarea chirurgicală poate crește supraviețuirea și preveni SCA. Implantarea unei sonde de DAI epicardice în timpul bypass-ingului coronarian nu este asociată cu o scădere a mortalității globale. Intervenția coronariană percutană este asociată cu o scădere marcată a mortalității cardiace datorită scăderii deceselor datorate infarctului miocardic sau morții subite.

Revascularizarea poate fi asociată cu o creștere a FEVS de 5-6% în 15-65% dintre pacienții stabili. Aceasta este în mod particular valid pentru cei la care miocardul ischemic sau în hibernare poate fi evidențiat în studiile imagistice pre-operatorii^{291,292}. Majoritatea pacienților cu FEVS scăzută semnificativ după STEMI demonstrează o ameliorare a funcției sistolice după 3 luni.²⁸⁶ FEVS ar trebui re-evaluată la 6-12 săptămâni după revascularizare coronariană pentru a evalua indicațiile potențiale ale implantării de DAI pentru prevenție primară.

La pacienții supraviețuitori ai unei MSC, revascularizarea poate reduce recurența aritmiilor amenințătoare de viață și a MSC precum și îmbunătăți supraviețuirea, în mod particular dacă există dovezi ale unei ischemii ce precede MSC. Apariția TV monomorfe susținute la pacienții cu infarct miocardic în antecedente probabil este puțin afectată de revascularizare. Revascularizarea miocardică este puțin probabil capabilă să prevină recurența MSC la pacienții cu cicatrizare miocardică extensivă și FEVS scăzută semnificativ.

5.3.3 Folosirea medicației anti-aritmice

Rolul medicației antiaritmice în prevenția MSC post-infarct miocardic la pacienții cu fracție de ejeție păstrată este limitată. Majoritatea datelor provin din studiul CAST¹²⁹, care a demonstrat că blocantele de canale de sodiu (agenți de clasa IA și IC) cresc mortalitatea după infarctul miocardic. Clasa a II-a de medicamente (betablocante) au un rol stabilit în reducerea mortalității post-infarct miocardic la pacienții cu FEVS scăzută și acest rol protectiv poate persista și în pacienții cu FEVS păstrată, dar efectul lor pe MSC este nedemon-

Programarea amplasării defibrilatorului automat implantabil după infarctul miocardic. Evaluarea fracției de ejeție a ventricolului stâng			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref^c
Evaluarea precoce (înainte de externare) a FEVS este recomandată la toți pacienții cu infarct miocardic acut	I	C	286-288
Reevaluarea FEVS la 6-12 săptămâni după infarctul miocardic este recomandată pentru evaluarea oportunității implantării unui DAI pentru prevenție primară.	I	C	286-288
DAI = defibrilator automat implantabil; FEVS = fracție de ejeție a ventricolului stâng.			
a Clasa de recomandări;			
b Nivelul de evidență;			
c Referințele care susțin recomandările.			

strat. În final, medicamentul de clasa III, amiodarona nu a demonstrat reducerea MSC post-infarct miocardic la pacienții cu FEVS păstrată. Totuși ar putea avea un rol în ameliorarea simptomelor și reducerea episoadelor aritmice în acest grup de pacienți.

Pentru aritmii simptomatice dar ne-amenințătoare de viață (ESV sau TVNS scurte și lente), amiodarona este medicamentul de alegere pentru că suprimă aritmiile fără să înrăutățească prognosticul^{293,294}.

5.3.4 Ablația transcater

TV apare la 1-2% din pacienți tardiv după infarctul miocardic, frecvent după un interval de câțiva ani. TV recurentă poate fi tratată eficient prin ablația transcater, care reduce dramatic recurența TV în această categorie mică de pacienți tratați în centre specializate. Beneficiul ablației primare a TV monomorfe susținută bine-tolerată hemodinamic la pacienții cu FEVS >40%, fără un DAI necesită studii suplimentare. Până atunci, implantarea de DAI ar trebui considerată pentru supraviețuitorii unui infarct miocardic suferind de TV sau FV în absența unei ischemii acute, chiar și după ablația transcater reușită²⁶¹⁻²⁶³.

6. STRATEGII TERAPEUTICE LA PACIENȚII CU DISFUNȚIE VENTRICULARĂ STÂNGĂ CU SAU FĂRĂ INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

Aritmiile ventriculare și moartea subită cardiacă sunt frecvente la pacienții cu IC^{1,8,295,296}. Prezența și severitatea aritmiilor ventriculare crește cu severitatea IC, dar capacitatea lor de a prezice moartea subită cardiacă este neclară²⁹⁷⁻³⁰⁰. Identificarea riscului crescut de moarte subită cardiacă la pacienții cu IC a fost dificilă,

și singura asociere puternică - și independentă - a fost raportată între MSC și severitatea disfuncției VS sau FEVS.

6.1 Prevenția primară a morții subite cardiace

6.1.1 Medicația

Medicația la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă			
Recomandare	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Terapia farmacologică optimă cu IEC (în caz de intoleranță, BRAT), betablocante și ARM, este recomandată la pacienții cu IC și disfuncție sistolică (FEVS ≤35-40%) pentru a reduce mortalitatea totală și MSC.	I	A	301-304
<small>ARM=antagonist de receptor de mineralocorticoid; BRAT=blocanți de receptor de angiotensină; IEC=inhibitori de enzimă de conversie; IC=insuficiență cardiacă; FEVS=fracția de eiecție a ventriculului stâng; MSC=moarte subită cardiacă; a Clasa de recomandare. b Nivel de evidență. c Referințe.</small>			

IEC, betablocantele și ARM sunt recomandate la pacienții cu IC și disfuncție sistolică (FEVS ≤35%) pentru că reduc mortalitatea de toate cauzele și moartea subită cardiacă⁸. (vezi secțiunea 5).

IEC reduc mortalitatea de toate cauzele cu 15-25% și sunt recomandați la toți pacienții cu FEVS redusă^{8,305}. Betablocantele reduc mortalitatea cu 35%. Acestea au proprietăți anti-ischemice și efecte antiaritmice specifice și reduc specific incidența morții subite cardiace⁸. Date recente ale *Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group* au pus sub semnul întrebării ipoteza clinică conform căreia betablocantele îmbunătățesc prognosticul pacienților cu IC și FiA și susțin faptul că clinicianul ar trebui să aleagă strategia terapeutică pentru acest subgrup de pacienți cu IC în conformitate.³⁰⁶ Suplimentar, autorii au declarat că "rezultatele studiilor

Stratificarea riscului la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă după un infarct miocardic cu fracția de eiecție păstrată			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
SVP ar trebui considerată la supraviețuitorii unui infarct miocardic cu funcția VS păstrată și sincopă neașteptată	IIa	C	280-282
<small>VS = ventricul stâng; SVP = stimulare ventriculară programată a Clasa de recomandări; b Nivelul de evidență; c Referințele care susțin recomandările.</small>			

Revascularizarea la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă după un infarct miocardic cu fracția de eiecție păstrată			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Revascularizarea coronariană este recomandată pentru a reduce riscul MSC la pacienții cu FV când ischemia miocardică acută precede dezvoltarea FV.	I	B	289,290
<small>MSC = moarte subită cardiacă; FV=fibrilație ventriculară a Clasa de recomandări; b Nivelul de evidență; c Referințele care susțin recomandările.</small>			

clinice în special la pacienții cu IC și FiA sunt necesare și așteptate cu nerăbdare³⁰⁷.

ARM reduc mortalitatea și scad riscul de moarte subită cardiacă la pacienții cu IC care deja primesc IEC și betablocante.^{143,308,309} În cel mai recent studiu clinic cu eprenonolă 20%, dintre pacienți au avut implantat și un dispozitiv (DAI sau TRC), s-a demonstrat că eprenonolă este la fel de eficientă cu sau fără dispozitiv implantat³⁰⁹. Efectul benefic al ARM asupra incidenței MSC la pacienții cu disfuncție sistolică de VS a fost confirmat de o metaanaliză care include 6 studii, care arată faptul că pacienții tratați cu ARM au cote mai mici cu 23% de MSC comparativ cu lotul martor [OR 0,77 (95% CI 0,66, 0,89), P=0,001].³¹⁰ Diureticele și digoxina sunt încă frecvent utilizate la pacienții cu IC, dar acestea nu reduc ratele de mortalitate de toate cauzele sau de moarte subită. Blocanții de receptori de angiotensină și ivabradina sunt recomandate doar la subgrupuri de pacienți cu IC⁸. Amiodarona nu modifică prognosticul pacienților cu IC¹³², și datorită incidenței crescute a toxicității medicamentoase⁸, nu este recomandată la toți pacienții cu IC. Cu toate acestea, în cazul (tahi-) aritmiilor ventriculare simptomatice la pacienții cu IC (ex. cei care primesc șocuri sau cu aritmii ventriculare nesuținute simptomatice), amiodarona este un agent antiaritmie de alegere pentru că nu agravează prognosticul¹³². Alte medicamente antiaritmice nu sunt recomandate la pacienții cu IC din cauza preocupărilor legate de siguranță⁸.

În ultimii 10 ani a crescut gradul de conștientizare a IC cu fracția de ejeție normală sau prezervată (ICFEp).^{8,311} Majoritatea tratamentelor care îmbunătățesc supraviețuirea la pacienții cu IC cu fracția de ejeție scăzută (ICFER) sunt mai puțin eficiente în cazul ICFEp. O proporție relativ crescută a acestor pacienți are comorbidități cardiovasculare. Cu toate că, moartea subită cardiacă este frecventă la acești pacienți,³¹² nu există studii puternice relizate cu DAI sau TRC. Cele mai mari studii adresate terapiei medicamentoase în IC au fost efectuate înaintea studiilor cu DAI^{63,64} sau TRC^{313,314} (în 2005); rezultatele acestor studii au con-

duc la recomandări puternice în ghidurile de IC și o majorare a utilizării acestora.^{7,315}

6.1.2 Defibrilatoarele automate implantabile

Defibrilatorul automat implantabil la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
DAI este recomandat pentru a reduce MSC la pacienții cu IC simptomatică (NYHA II-III) și FE ≤35% care au primit ≥3 luni de tratament medicamentos optim, cu supraviețuire peste 1 an și cu status clinic funcțional bun:			
- etiologie ischemică (cel puțin 6 săptămâni de la infarctul miocardic).	I	A	63, 64
-etiologie non-ischemică.	I	B	64, 316, 317

DAI=defibrilator automat implantabil; FEVS=fracția de ejeție a ventriculului stâng; IC=insuficiență cardiacă; MSC=moarte subită cardiacă; NYHA=New York Heart Association; MSC=moarte subită cardiacă.
a Clasă de recomandare.
b Nivel de evidență.
c Referințe.

Studiile inițiale adresate DAI și disfuncției de VS au fost efectuate la pacienții cu stop cardiac în antecedente (prevenție secundară) sau la cei cu criterii adiționale electrofiziologice.¹ Două studii clinice mari au furnizat date asupra prevenției primare a MSC de către DAI la pacienții cu IC și FEVS redusă: trial-ul SCD-HeFT64 și *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II)*.^{63,813} În trial-ul SCD-HeFT, utilizarea unui DAI s-a asociat cu reducerea cu 23% a riscului de mortalitate [hazard ratio (HR) 0,77(95% CI 0,62, 0,96), P=0,007] și o scădere a mortalității cu 7% după 5 ani (de la 29 la 22%). S-a înregistrat o scădere cu 60% a morții subite cardiace la pacienții cu DAI.³¹⁹ Efectul pe mortalitatea de toate cauzele nu a variat în funcție de etiologie ischemică sau non-ischemică a IC, dar s-a observat o diferență în ceea ce privește clasa NYHA. Astfel, implantarea unui DAI a fost foarte eficientă în reducerea mortalității în clasa NYHA II, dar fără efect aparent în cazul clasei III. În MADIT-II, pacienții din grupul DAI au avut o scădere a mortalității de toate cauzele cu 31% [HR 0.69 (95% CI 0.51,0.93), P=0.016], iar

Folosirea medicației antiaritmice			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Amiodarona poate fi considerată pentru ameliorarea simptomatică a episoadelor de AV la supraviețuitorii unui infarct miocardic însă nu are efect pe mortalitate	IIb	B	293,294
Terapia cu blocante de canale de sodiu (clasa IC) nu este recomandată pentru prevenția morții subite în BCI sau în supraviețuitorii unui infarct miocardic.	III	B	131

BCI = boală cardiacă ischemică; AV = aritmie ventriculară
a Clasa de recomandări;
b Nivelul de evidență;
c Referințele care susțin recomandările.

o analiză ulterioară a studiului a demonstrat că beneficiul DAI în această populație este dependent de timp,³¹⁸ cu beneficiu superior la pacienții al căror index de infarct miocardic nu s-a datorat randomizării.

În ciuda faptului că există mai multe date care suțin utilizarea DAI la supraviețuitorii unui infarct miocardic (etiologie ischemică); la pacienții cu ICFer de etiologie non-ischemică se observă reducerea mortalității de toate cauzele și cea de cauză aritmică. În studiul *DEFibrillator In Non- Ischemic cardiomyopathy treatment Evaluation (DEFINITE)*³¹⁶, s-a observat o tendință de reducere a mortalității în grupul cu DAI [HR 0,65(95% CI 0,50, 1,07), P=0,08], în timp ce morțea subită cardiacă a fost semnificativ mai mică [HR 0,20 (95% CI 0,06,

0,7a 1), P=0,006]. În studiul SCD-HeFT,⁶³ a fost observat un trend în reducere a mortalității de toate cauzele la pacienții fără infarct miocardic în antecedente (IC cu etiologie non-ischemică) [HR 0,73(95% CI 0,50, 1,07), P=0,06]. În același studiu, la pacienții cu etiologie ischemică s-a observat doar un trend de reducere a mortalității de toate cauzele [HR 0,79(95% CI 0,60, 1,04), P=0,05]. Acest lucru sugerează faptul că cele două subgrupuri au fost prea mici pentru a se putea atinge semnificație statistică.⁶³ Metaanaliză lui Desai et al.³¹⁷ care a inclus cinci studii de prevenție primară, cu 1854 de pacienți cu IC non-ischemică, a demonstrat faptul că DAI a fost asociat cu reducerea semnificativă a mortalității totale cu 31% [HR 0,69 (95% CI 0,55, 0,87), P=0,002]. DAI nu este recomandat la pacienții cu IC clasa IV NYHA și la pacienții cu speranța de viață <1 an.

În momentul de față nu există studii clinice randomizate și controlate care demonstrează beneficiul DAI la pacienții asimptomatici (clasa NYHA I), cu disfuncție sistolică (FEVS ≤35-40%) sau la pacienții cu IC și FEVS prezervată >40-45%. În consecință, DAI nu este recomandată ca prevenție primară la acești pacienți.

6.1.3 Defibrilatoare implantabile la pacienții cu clasa New York Heart Association IV incluși pe listele de așteptare pentru transplantul de cord

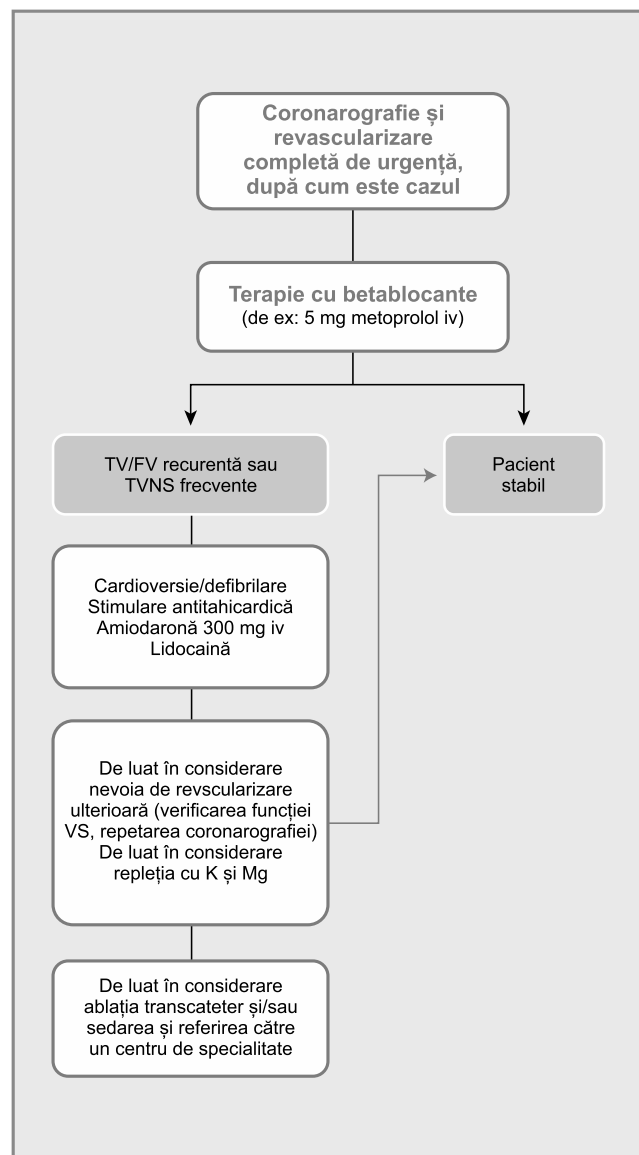


Figura 3. Cascada diagnostică la pacienții cu aritmii ventriculare susținute și SCA.

SCA=sindrom coronarian acut; iv=intravenos; K=potasiu; VS=ventricular stâng; Mg=magneziu; FV=fibrilație ventriculară; TV=tahicardie ventriculară.

Defibrilatoare implantabile la pacienții cu clasa New York Heart Association IV incluși pe listele de așteptare pentru transplantul de cord			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Implantarea DAI ar trebui luată în considerare pentru prevenția primară și secundară a MSC la pacienții incluși în listele de transplant de cord.	Ila	C	320,321

DAI=defibrilator cardiac implantabil; MSC=moarte subită cardiacă.
a Clasă de recomandare.
b Nivel de evidență.
c Referințe.

Nu există studii randomizate în ceea ce privește beneficiul DAI la pacienții cu clasa NYHA IV. Este acceptat faptul că, DAI nu sunt recomandate la pacienții cu simptomatologie severă, refractară la tratamentul medicamentos, care nu sunt candidați pentru TRC, dispozitiv de asistare ventriculară sau transplant de cord.^{8,11} Cu toate acestea, situația pacienților cu clasa IV ambulatorie, incluși pe listele pentru transplantul de cord este diferită. Acești pacienți, frecvent așteaptă cel puțin 1 an până la transplant, iar riscul lor de morțe subită este crescut. Date din două studii observaționale care au inclus împreună 2000 de pacienți: un studiu

recent³²⁰ și unul mai vechi (în care utilizarea betablo-cantelor a fost limitată)³²¹, sugerează beneficiul DAI pe supraviețuire.

6.1.4 Terapia de resincronizare cardiacă

6.1.4.1 Insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție a ven-triculului stâng scăzută clasa New York Heart Association III/ clasa IV ambulatorie.

Tabelul A. Terapia de resincronizare cardiacă pentru prevenția primară a morții subite cardiace la pacienții în ritm sinusal și clasa funcțională New York Heart Association III/ clasa IV ambulatorie			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
TRC este recomandată pentru a reduce mortalitatea de toate cauzele la pacienții cu FEVS ≤ 35% și BRS în ciuda tratamentului medicamentos optim pentru minim 3 luni, cu o speranță de viață de cel puțin 1 an și status clinic funcțional bun:			322-326
- cu o durată QRS >150ms	I	A	313, 314, 327-329
- cu o durată a QRS 120-150 ms	I	B	313, 314
TRC ar trebui sau poate fi luată în considerare pentru a reduce mortalitatea de toate cauzele la pacienții cu FEVS ≤ 35% fără BRS, în ciuda tratamentului medicamentos optim pentru minim 3 luni, cu o speranță de viață de cel puțin 1 an și status clinic funcțional bun:			326, 323-325
- cu o durată QRS > 150ms	Ila	B	313, 314
- cu o durată a QRS 120-150ms	Ilb	B	313, 314

BRS=bloc de ramură stângă; FEVS= fracția de ejeție a ventriculului stâng; ms=milisecunde;
TRC=terapie de resincronizare cardiacă;
a Clasă de recomandare.
b Nivel de evidență.
c Referințe.

Tabel B. Terapia de resincronizare cardiacă pentru prevenția primară a morții subite cardiace la pacienții cu fibrilație atrială și clasa funcțională New York Heart Association III/ clasa IV ambulatorie			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
TRC este recomandată pentru a reduce mortalitatea de toate cauzele la pacienții cu IC cronică, QRS 120 ms și FEVS ≤35% care rămân în clasa funcțională NYHA III/ambulatorie IV în ciuda tratamentului medicamentos optim cu o speranță de viață de cel puțin 1 an și status clinic funcțional bun, cu condiția de a se obține stimulare biventriculară cât mai aproape de 100%	Ila	B	330, 331
Ablația NAV ar trebui luată în considerare în cazul stimulării biventriculare insuficiente	Ila	B	332, 333

FEVS= fracția de ejeție a ventriculului stâng ;IC= insuficiență cardiacă;TRC= terapie de resincronizare cardiacă; ms=milisecunde; NAV=nodul atrio-ventricular; NYHA= New York Heart Association.
a Clasă de recomandare.
b Nivel de evidență.
c Referințe.

La pacienții în ritm sinusal, recomandările sunt prezentate în funcție de morfologia QRS (BRS vs. non-BRS) și durata (120-150 ms vs. >150 ms) (Tabelul A).

Pentru pacienții cu FiA, recomandările sunt ilustrate în tabelul B.

Două studii clinice randomizate și controlate: [Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart failure (COMPANION) Trial³¹³ și Cardiac Resynchronization – Heart Failure (CARE-HF) Trial³¹⁴] adresate pacienților cu IC moderat-severă (clasa II-III), în ritm sinusal; au demonstrat reducerea mortalității și a morbidității în această populație.

Studiul clinic COMPANION a inclus pacienți cu ICFer cu durata QRS ≥120ms. S-a observat un trend de reducerea mortalității de toate cauzele în cazul utilizării unui pacemaker TRC (TRC-P) [HR 0,76 (95% CI 0,58, 1,01), P = 0,059] și o reducere cu 36% în cazul TRC-D (TRC cu suport pentru defibrilare) [HR 0,64 (95% CI 0,48, 0,86), P = 0,003]. În acest studiu, doar TRC-D s-a asociat cu reducerea MSC.

În studiul clinic CARE-HF, pe lângă durata QRS ≥120 ms, au fost incluse și alte criterii de disincronism în cazul unei durate a QRS între 120-149 ms. TRC-P s-a asociat cu reducerea mortalității de toate cauzele cu 36% [HR 0,64 (95% CI 0,48, 0,85), P = 0,002]⁶⁴. Într-un raport ulterior al trial-ului CARE-HF (urmărirea medie de 37 luni), și TRC-P reduce MSC cu 46% [HR 0,54 (95% CI 0,35, 0,84), P=0,005], cu o reducerea a mortalității totale la acel moment de 40% [HR 0,60 (95% CI 0,47, 0,77), P<0,001]³³⁵.

Cele două trialuri COMPANION și CARE-HF conferă dovezi puternice care susțin utilizarea TRC (TRC-P sau TRC-D), la pacienții cu ICFer, cu simptomatologie moderat-severă, cu un QRS larg, în special cei cu morfologie tip BRS. Și alte studii, registre, metaanalize au abordat problema răspunsului la TRC în funcție de morfologia QRS-ului; iar majoritatea susțin faptul că în subgrupul pacienților cu BRS se înregistrează un beneficiu superior. Mai jos, sunt prezentate pe scurt o parte din aceste studii, registre și metaanalize.

Medicare ICD Registry³²⁶, care a inclus 14946 de pacienți, a arătat faptul că TRC-D nu este eficient la pacienții cu BRD, fiind raportată o creștere a mortalității la 3 ani la pacienții cu BRD vs. BRS [HR 1.37 (95% CI 1,26, 1,49), P <0,001]. Studiul *REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE)*³³⁶ a confirmat reducerea endpoint-ului clinic doar la pacienții cu BRS (OR 0,53, P <0,0032) și nu a arătat niciun beneficiu la pacienții cu morfologie non-BRS (OR 0,74, P=0,21). Similar, în studiul *MADIT-CRT*³³², în funcție de morfologia QRS s-a demonstrat

o reducere a endpoint-ului primar la pacienții cu BRS (HR 0.47, $P < 0.001$), și fără efect la pacienții cu morfologie non-BRS (HR 1.24, $P = 0.257$). De asemenea, riscul de TV, FV și mortalitatea au fost reduse doar la pacienții cu BRS. Recent a fost publicată o analiză pe termen-lung a studiului MADIT-CRT¹⁴⁸, care confirmă beneficiul pe supraviețuire a TRC-D la 7 ani de urmărire la pacienții cu BRS [HR 0.59 (95% CI 0.43, 0.80), $P < 0.001$], în timp ce la pacienții cu morfologia QRS de tip non-BRS nu s-a înregistrat nicio îmbunătățire și un posibil efect negativ asociat TRC-D [HR 1.57 (95% CI 1.03, 2.39) $P = 0.04$]. Analiza studiului, *Resynchronization – Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial* (RAFT) efectuată pe baza morfologiei QRS, a demonstrat beneficiul superior al TRC la pacienții cu BRS vs. non-BRS.³²³ De asemenea, la pacienții cu morfologia QRS-ului de tip non-BRS cu o durată a QRS > 160 ms, s-a înregistrat o reducere modestă a endpoint-ului primar [HR 0.52 (95% CI 0.29, 0.96), $P = 0.033$]. Chiar dacă, grupul a inclus doar 53 de pacienți, beneficiul potențial al TRC în cazul morfologiei QRS de tip non-BRS, cu un QRS marcat crescut (QRS ≥ 160 ms), merită studiată. Această observație este susținută de metaanaliza lui Cleland et al.³³⁴, care include date din CARE-HF, *Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation* (MIRACLE), REVERSE, *Multicenter In-Sync ICD Randomized Clinical Evaluation* (MIRACLE ICD) și RAFT. În ciuda unui beneficiu aparent al TRC la pacienții cu BRS, observat în cazul analizei univariate; rezultatele analizei multivariate sugerează că doar durata complexului QRS se asociază cu magnitudinea efectului TRC. Nery et al.³²⁴ a efectuat o meta-analiză care a inclus 485 de pacienți cu BRD; aceasta nu a demonstrat niciun beneficiu al TRC [HR 2.04 (95% CI 1.32, 3.15), $P = 0.001$].

Meta-analiza lui Sipahi et al.³²⁵ care a inclus 33 de trial-uri, a urmărit efectul TRC în funcție de morfologia QRS-ului. Dintre acestea, doar 4 au urmărit rezultate în funcție de morfologia QRS (COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT și RAFT). În cazul evaluării efectelor TRC pe evenimentele clinice negative la 3349 de pacienți cu BRS inițial, s-a observat o reducere cu 36% a riscului în cazul implantării TRC [RR 0.64 (95% CI 0.52, 0.77), $P < 0.00001$]. Acest beneficiu nu s-a observat la pacienții cu tulburare de conducere de tip non-BRS RR 0.97 (95% CI 0.82, 1.15), $P = 0.75$.³²⁵ Interesant este faptul că atunci când analiza a inclus studiile fără DAI (CARE-HF și COMPANION), beneficiul TRC s-a menținut doar la pacienții cu BRS ($P < 0.000001$).

Într-o meta-analiză recentă care include 6 trial-uri randomizate și controlate (COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT, MIRACLE, RAFT și REVERSE)³³⁷, și 6914

de pacienți (1683 cu morfologia QRS de tip non-BRS); TRC nu s-a asociat cu reducerea mortalității și/sau a spitalizărilor datorate IC la pacienții cu morfologia QRS de tip non-BRS [HR 1.09 (95% CI 0.85, 1.39)].³³⁷

Prin urmare, TRC la pacienții cu QRS larg cu morfologie de tip non-BRS rămâne într-o zonă de incertitudine. Recomandările noastre sunt exprimate în general pentru TRC, cu toate că în Europa majoritatea pacienților primesc TRC-D³¹⁴.

În documentele anterioare [*American College of Cardiology Foundation/AHA guidelines and the consensus document on pacing from the European Heart Rhythm Association (EHRA)/ESC*] există o serie de discrepanțe în ceea ce privește recomandările pentru TRC la pacienții cu QRS între 120-150 ms. Conform unei meta-analize a lui Sipahi et al.³²⁸ TRC reduce semnificativ mortalitatea de toate cauzele și spitalizările la pacienții cu durată QRS ≥ 150 ms [RR 0.60 (95% CI 0.53, 0.67), $P < 0.001$], dar nu și la pacienții cu durată QRS între 120-150 ms [RR 0.95 (95% CI 0.82, 1.10), $P = 0.49$]. Cu toate acestea, există o serie de preocupări legate de aspecte metodologice datorate multicoplității analizei lui Sipahi et al.³³⁸. Așadar, ideea conform căreia TRC este utilă doar la pacienții cu QRS ≥ 150 ms trebuie privită doar ipotetic.³³⁸ TRC nu este recomandată la pacienții cu IC și durată QRS < 120 ms.³³⁹

La pacienții cu FA, TRC ar trebui să fie luată în considerare la pacienții cu FEVS sever diminuată, dar nu s-a demonstrat o reducere a mortalității și a morții subite la acești pacienți.^{8,340} Trial-ul RAFT care a inclus 229 de pacienți cu FA sau flutter (sau 13% dintr-un total de 1798), nu a arătat o asocieră semnificativă între ritmul de bază și efectul tratamentului (DAI vs. TRC-D, $P = 0.14$).³²⁷ În acest studiu, numărul de pacienți cu FA sau flutter a fost redus și s-a observat că în acest grup efectele TRC au fost mai reduse. Succesul TRC la pacienții cu FA, este dependent în cea mai mare parte de procentul de stimulare biventriculară. Acest lucru poate fi obținut la cei mai mulți pacienți cu FA prin ablația nodului AV.¹⁰

Ablația nodului AV la pacienții cu FA este încă în dezbatere, însă date recente sugerează faptul că supraviețuirea pe termen lung după TRC la pacienții cu FA cu ablație de nod AV este similară cu cea a pacienților în ritm sinusal.³³³ În concluzie, TRC poate fi luată în considerare la pacienții cu IC, FA permanentă și FE $\leq 35\%$ dacă: (i) stimularea ventriculară este necesară sau pacientul întrunește criteriile de TRC (ii) stimularea ventriculară apropiată de 100% este obținută prin ablația nodului AV sau prin controlul medicamentos al ritmului (clasa 2A-B nivel de recomandare).

6.1.4.2 Insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție redusă dar cu simptomatologie ușoară (New York Heart Association II)

Tabel C. Terapia de resincronizare cardiacă cu suport pentru defibrilarea în prevenția primară a morții subite la pacienții în ritm sinusal cu insuficiență cardiacă ușoară (New York Heart Association II)

Recomandare	Clasa ^b	Nivel ^c	Ref. ^d
TRC-D este recomandată pentru a reduce mortalitatea de toate cauzele la pacienții cu durata QRS ≥130 ms, FEVS ≤30% și BRS, în ciuda tratamentului medicamentos optim pentru minim 3 luni, cu o speranță de viață de cel puțin 1 an și status clinic funcțional bun.	I	A	148,322, 323,325, 327,329
TRC-D poate fi luată în considerare pentru a preveni spitalizările datorate IC la pacienții cu durata QRS ≥ 150ms, indiferent de morfologia QRS în ciuda tratamentului medicamentos optim pentru minim 3 luni, cu o speranță de viață de cel puțin 1 an și status clinic funcțional bun.	IIb	A	148, 327 - 329, 334

FEVS=fracția de ejeție a ventriculului stâng; IC= insuficiență cardiacă; ms=milisecunde;TRC-D= terapia de resincronizare cardiacă cu suport pentru defibrilare; ms=milisecunde
a Aceste recomandări sunt adresate în special TRC-D, deoarece studiile care urmăresc efectele TRC la pacienții cu clasa NYHA II su fost efectuate folosind doar TRC-D.
b Clasă de recomandare.
c Nivel de evidență.
d Referințe.

Două trial-uri controlate au randomizat 3618 pacienți cu IC ușoară într-un lot cu terapie medicamentoasă optimă și DAI și unul cu terapie medicamentoasă optimă și TRC-D^{327,329}.

Studiul MADIT-CRT³²⁹ a inclus 1820 de pacienți cu simptomatologie moderată (clasa NYHA I sau II), cu FEVS ≤30% și durata QRS ≥130 ms. Analiza inițială a arătat reducerea cu 34% a endpoint-ului primar pe mortalitate de toate cauzele și evenimente datorate IC [25.3% vs. 17.2% for ICD vs. CRT-D; HR 0.66 (95% CI 0.52, 0.84), P= 0.001]. Analiza pe termen lung (cu o urmărire medie de 7 ani)¹⁴⁸ a studiul MADIT-CRT demonstrează reducerea semnificativă a mortalității în cazul TRC-D vs. DAI [HR 0.59 (95% CI 0.43, 0.80), P <0.001]. Acest rezultat a fost limitat doar la pacienții cu BRS de bază, în timp ce în cazul pacienților fără BRS nu s-a înregistrat niciun beneficiu (P<0.001 de interacțiune) (Tabelul C).

Studiul RAFT³²⁷ a inclus 1798 de pacienți cu IC ușoară-moderată (clasa NYHA II sau III), FEVS ≤30% și durata QRS QRS ≥120 ms (sau durata QRS stimulat QRS ≥200 ms). Grupul cu TRC-D vs. grupul cu DAI a avut o reducere cu 25% a RR de mortalitate de toate cauzele [HR 0.75 (95% CI 0.62, 0.91), P = 0.003]. Acest fapt susține utilizarea sistematică a TRC la pacienții cu ICFer și simptomatologie ușoară.

6.2 Extrasistolele ventriculare la pacienții cu boală structurală cardiacă/ disfuncție ventriculară stângă

Tratamentul pacienților cu disfuncție ventriculară stângă și extrasistole ventriculare

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
La pacienții cu ESV sau TVNS:			
- Amiodarona ar trebui să fie luată în considerare.	IIa	B	64
-Ablația transcatereter ar trebui să fie luată în considerare.	IIa	B	341-343
-Ablația transcatereter ar trebui să fie luată în considerare la pacienții cu disfuncție de VS și ESV.	IIa	B	341-343

ESV=extrasistole ventriculare; TVNS=tahicardie ventriculară nesuținută; VS=ventricul stâng;
a Clasă de recomandare.
b Nivel de evidență.
c Referințe.

ESV și salvele de TVNS sunt frecvente la pacienții cu disfuncție VS și pot fi cauza sau consecința disfuncție de VS. ESV și salvele de TVNS la subiecții cu boală cardiacă structurală determină creșterea riscului de mortalitate, iar existența >10 ESV/ oră sau salvele de TVNS reprezintă markeri acceptabili de creștere a riscului³⁴⁴. Dacă pacienții sunt simptomatici datorită ESV sau TVNS, sau dacă acestea contribuie la scăderea FEVS (tahicardiomiopatie), amiodarona sau terapia ablativă ar trebui luate în considerare.

Un procent crescut de ESV (>24%) la pacienții cu disfuncție de VS, cu un interval de cuplaj scurt al ESV (<300 ms) sugerează existența cardiomiopatiei induse de ESV³⁴². La acești pacienți terapia ablativă poate determina dispariția ESV și refacerea funcției VS³⁴¹.

6.3 Tahicardia ventriculară susținută

6.3.1 Terapia medicamentoasă

Tratamentul pacienților cu disfuncție ventriculară stângă și tahicardie ventriculară monomorfa susținută

Recomandare	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Optimizarea medicației de clasă IC conform ghidurilor curente este recomandată la pacienții cu disfuncție de VS și TV susținută.	I	C	8
Amiodarona ar trebui să fie luată în considerare pentru a preveni TV la pacienții cu sau fără DAI.	IIa	C	64

DAI=defibrilator cardiac implantabil; IC=insuficiență cardiacă;
TV=tahicardie ventriculară; VS=ventricul stâng;
a Clasă de recomandare.
b Nivel de evidență.
c Referințe.

Pacienții cu disfuncție de VS cu sau fără IC și cu TV susținută ar trebui să fie tratați conform ghidului publi-

cat de IC, similar cu pacienții cu disfuncție de VS cu sau fără TV⁸. Suplimentar, terapia medicamentoasă pentru TV susținută ar trebui să urmărească blocada simpatică maximală. În studiul MADIT-II, pacienții cu DAI tratați cu doze crescute de betablocante au avut o reducere semnificativă a episoadelor recurente de TV sau FV care necesitau intervenția DAI vs. pacienții care nu au primit betablocante [HR 0.48 (95% CI 0.26, 0.89), P = 0.02]⁸. Studiul *Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients* (OPTIC) a comparat efectele terapiei medicamentoase în prevenția șocurilor descărcate de DAI; respectiv betablocante, sotalol și betablocante plus amiodaronă¹⁵⁶. Tratamentele cu betablocante plus amiodaronă reduce semnificativ riscul de șoc comparativ cu betablocantele singure [HR 0.27 (95% CI 0.14, 0.52), P <0.001] și cu sotalolul [HR 0.43 (95% CI 0.22, 0.85), P =0.02]. Însa, întreruperea tratamentului medicamentos a fost mai frecventă la pacienții care au primit sotalol sau asocierea betablocante plus amiodaronă. Ratele de întrerupere la 1 an au fost de 18.2% pentru amiodaronă, 23.5% pentru sotalol și de 5.3% pentru betablocante.

În studiul SCD-HeFT, pacienții cu disfuncție de VS și IC clasa NYHA II sau III au primit: doar tratamentul standard al IC, tratamentul standard al IC plus amiodaronă și tratamentul standard al IC asociat unui DAI unicameral⁶⁴. În comparație cu tratamentul medicamentos unic, asocierea amiodaronei nu a determinat creșterea mortalității.

6.3.2 Ablația transcater

Prevenția recurențelor de tahicardie ventriculară la pacienții cu disfuncție de ventricul stâng și tahicardie ventriculară susținută			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref.^c
Ablația de urgență în centre specializate sau cu experiență este recomandată la pacienții cu TV incesantă sau furtună electrică care determină descărcarea de șocuri electrice de către DAI.	I	B	183
Amiodaronă sau ablația transcater este recomandată la pacienții cu șocuri electrice frecvente descărcate de DAI datorate TV susținute.	I	B	64, 156, 184-186
Implantarea unui DAI este recomandată la pacienții supuși ablației transcater când întrunesc criteriile eligibile pentru DAI.	I	C	Acest grup de experți
Amiodaronă sau ablația transcater ar trebui să fie luate în considerare după un prim episod de TV susținută la pacienții cu DAI.	IIa	B	64, 184-186

DAI=defibrilator cardiac implantabil;TV=tahicardie ventriculară.
a Clasă de recomandare.
b Nivel de evidență.
c Referințe.

În funcție de substrat, ablația transcater de TV susținută poate determina oprirea sau reducerea recurențelor epioadelor de TV la pacienții cu boală structurală cardiacă.

6.3.2.1 Pacienții cu disfuncție ventriculară stângă

La pacienții cu disfuncție de VS și TV susținută, reintrarea mediată de cicatrice este mecanismul fiziopatologic frecvent iar ablația vizează istmul critic al circuitului de reintrare. TV este frecvent monomorfă. Dacă o ECG cu 12 derivații a TV clinice nu este disponibilă la pacienții cu DAI, lungimea de ciclu a electrogramelor stocate de DAI în timpul TV poate facilita identificarea TV clinice în timpul studiului electrofiziologic. Catetele de ablație cu irigare sunt frecvent folosite, acestea permit formarea unei leziuni mai profunde și reduc riscul de formare de reziduu de ardere (char) în timpul livării energiei de RF.

În prezent nu se cunoaște cea mai bună strategie ablativă. Nu sunt studii clinice randomizate și controlate care compară ablația în timpul TV cu o abordare bazată pe substrat. Suplimentar, nu există niciun consens în ceea ce privește rezultatul procedural ideal. Deși trebuie încercată oprirea tuturor episoadelor de TV clinice, non-inductibilitatea TV după ablație poate fi considerată ca obiectiv procedural.

Pacienții se pot prezenta cu furtună electrică. Ablația transcater poate termina rapid acest eveniment amenințător de viață și se asociază cu reducerea ratei episoadelor recurente de furtună electrică în comparație cu tratamentul medicamentos unic.¹⁸³ Pacienții cu TV asociată unei cicatrice post-infarct tind să aibe un prognostic mai bun după ablație, față de cei cu TV datorată unei cardiomiopatii non-ischemice. Cinci studii prospective au evaluat rolul ablației transcater în tratamentul TV susținute.¹⁸⁴⁻¹⁸⁸ Studiul The Multicenter Thermocool demonstrează o rata de succes pe termen scurt de 49%, iar pe termen mediu, la 6 luni, de 53%.¹⁸⁵ În studiul Cooled RF Multi Center Investigators Group, rata de succes pe termen scurt, definită prin eliminarea tuturor TV inductibile, a fost obținută la 41% de pacienți.¹⁸⁴ Absența aritmiilor ventriculare recurente a fost observată la 46% dintre pacienți în timpul unei urmăririi de 8+/-5 luni. În studiul prospectiv Euro-VT, ablația a avut o rata de succes 81% iar absența evenimentelor recurente de TV a fost obținută la 51% de pacienți.¹⁸⁶ Trial-ul *The Substrate Mapping and Ablation in Sinus Rhythm to Halt Ventricular Tachycardia* (SMASH-VT) a evaluat rolul ablației transcater la pacienții cu infarct miocardic în antecedente și FEVS redusă.¹⁸⁷ DAI la fost implantat la pacienții cu FV, TV

instabilă hemodinamic sau sincopă cu TV inductibilă în timpul testării electrofiziologice. Brațul de control a primit doar implantul de DAI. Niciun pacient nu a primit terapie medicamentoasă. Ablajia transcateter s-a realizat utilizând o abordare bazată pe substrat urmărind potențiale ventriculare anormale în ritm sinus, fără a necesita inducerea TV. În timpul urmăririi media de 23+/- 6 luni a fost înregistrată reducerea semnificativă a incidenței episoadelor de TV, de la 33% în grupul de control la 12% în grupul cu ablație. Suplimentar, rata de șocuri descărcate de DAI a scăzut de la 31% la 9% după ablația transcateter.

Studiul prospectiv *Ventricular Tachycardia Ablation in Coronary Heart Disease (VTACH)* a randomizat pacienții cu infarct miocardic în antecedente, fracția de ejeție scăzută ($\leq 50\%$) și TV stabilă hemodinamic într-un grup cu ablație transcateter și un grup fără terapie suplimentară, exceptând DAI implantat.¹⁸⁸ Endpoint-ul primar a fost evaluarea timpului până la prima recurență de TV sau FV. Rata de supraviețuire fără TV recurență pe 24 de luni a fost mai mare în grupul cu ablație vs. grupul de control [47% vs. 29%, HR 0.61 (95% CI 0.37, 0.99), P= 0.045]. Numărul mediu de șocuri descărcate de DAI per pacient per an a scăzut de la 3.4+/-9.2 la 0.6+/-2.1 la pacienții cu ablație transcateter (P=0.018), însă ablația nu a avut efecte pe mortalitate.

Per total, rata de succes a ablației transcateter a TV este determinată de mărimea cicatricii determinate de infarct, care este reprezentată pe în sistemele de mapping electro-anatomic sub forma unor arii cu voltaj scăzut.²⁰⁹ Existența unor unități de tratament speciale pentru ablația TV pot îmbunătăți rezultatul²¹⁰.

6.3.2.2 Tahicardia prin reintrare în ram

Prevenția recurenței tahicardiei ventriculare la pacienții cu tahicardie prin reintrare între cele două ramuri ale sistemului de conducere			
Recomandare	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Ablajia transcateter ca terapia de primă-intenție este recomandată la pacienții cu tahicardie prin reintrare între ramul drept și ramul stâng	I	C	345, 346
<small>a Clasă de recomandare. b Nivel de evidență. c Referințe.</small>			

Tahicardia prin reintrare între ramul drept și cel stâng este o tahicardie rară prin macro-reintrare a cărei cale anterogradă este ramul drept și retrogradă ramul stâng. Pe ECG de suprafață cu 12 derivații se observă morfologia de tip BRS cu deviere axială stângă. Acesta se asociază frecvent cu cardiomiopatii³⁴⁷. Ablajia uneia dintre ramuri este curativă și se preferă ramul

drept pentru că este mai accesibil ablației³⁴⁷. Implantarea unui DAI ar trebui luată în considerare deoarece anomaliile structurale de bază rămân neschimbate³⁴⁷.

6.3.3 Defibrilatorul automat implantabil

Implantarea unui DAI la pacienții cu TV susținută crește supraviețuirea în comparație cu terapia medicamentoasă antiaritmice. Până în momentul de față, nu există niciun trial care compară ablația transcateter a TV susținută neurmă de implantarea unui DAI și DAI fără ablație. Având în vedere deficitul de date și rata destul de mare de recurență de TV susținute post-ablație; implantarea DAI ar trebui luată în considerare la toți pacienții cu disfuncție de VS (FE <45%) și TV susținută.

7. CARDIOMIOPATIILE

Cardiomiopatiile sunt afecțiuni miocardice definite de anormalități structurale și funcționale ale miocardului ventricular care nu sunt explicate doar prin limitarea de flux aferentă stenozelor coronariene sau condițiilor anormale de umplere³⁴⁸. Ele sunt grupate în funcție de caracteristicile morfologice și funcționale și subclasificate în forme familiale și non-familiale. Aproape toate cardiomiopatiile pot fi asociate cu aritmii ventriculare și un risc crescut de MSC care variază în funcție de etiologia și severitatea bolii.

7.1 Cardiomiopatia dilatativă

7.1.1 Definiție, epidemiologie și date legate de supraviețuire

CMD este definită prin dilatarea și disfuncția sistolică a VS în absența unor condiții de umplere anormale sau a BCI suficient de severă pentru a cauza afectare sistolică globală³⁴⁸. Unele defecte genetice ce pot cauza CMD pot produce de asemenea disfuncție sistolică, în absența dilatării VS sau pot determina cicatrici miocardice detectabile doar la RMC.

CMD este regăsită la populații de vârste și etnii variate. La adulți este mai frecventă la bărbați decât la femei, cu o prevalență globală de 1 la 2500 de indivizi și o incidență anuală estimativă conservată la 7 din 100 000³⁴⁹. La copii, incidența precoce este de 0.57 cazuri la 100 000³⁵⁰.

Mutații genetice potențial patogene sunt întâlnite la cel puțin 20% dintre adulții cu CMD și între 10-20% dintre rudele acestora prezintă argumente pentru boală la screening-ul clinic³⁵¹. Mutațiile genetice cel mai frecvente sunt ale proteinelor sarcomerice și desmozomale, dar și mutații ale lamininei A/C și ale desminei sunt frecvente la pacienții cu tulburări de

conducere^{352,253}. Un număr mic de pacienți au o maladie X-linkată cauzată de mutații ale genei distrofinei. Un spectru larg de condiții dobândite pot cauza CMD, inclusiv bolile inflamatorii, infecțioase sau sistemice, precum și variate droguri sau toxine. În unele cazuri, pacienții sunt predispuși genetic la dezvoltarea CMD după expunerea la trigerr-i exogeni precum: infecții, droguri citotoxice, alcool și sarcină.

7.1.2 Abordări pentru stratificarea riscului și management

Stratificarea riscului și managementul pacienților cu cardiomiopatie dilatativă			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Terapia medicamentoasă optimă (IEC, betablocante și ARM) este recomandată pacienților cu CMD pentru a reduce riscul de moarte subită și de progresie a IC	I	A	8
Identificarea promptă și tratamentul factorilor aritmogeni (de exemplu, hipopotasemia) și a comorbidităților (de exemplu, boala tiroidiană) este recomandată pentru pacienții cu CMD și aritmii ventriculare	I	C	8
O angiografie coronariană este recomandată pacienților stabili cu CMD cu un risc intermediar de BCI și aritmii ventriculare nou-instalate	I	B	8
Implantul DAI este recomandat pacienților cu CMD și TV/FV netolerate hemodinamic, cu o speranță de viață mai mare de 1 an într-un status funcțional bun	I	A	151-154
Implantul DAI este recomandat pentru cei cu CMD, IC simptomatică (clase NYHA II-III) și o fracție de ejeție mai mică sau egală cu 35% după mai mult de 3 luni de tratament farmacologic maximal, cu o speranță de viață mai mare de 1 an într-un status funcțional bun	I	B	64, 313, 316, 317, 354
Ablația transcatereter este recomandată pacienților cu CMD și tahicardie ventriculară prin re-intrare în ram, refractară la tratamentul medicamentos	I	B	8,208, 345, 346
Implantul DAI ar trebui luat în considerare la pacienții cu CMD și o boala confirmată ce cauzează mutații ale lamininei A/C și cu factori de risc clinici. ^d	IIa	B	71
Amiodarona ar trebui luată în considerare la pacienții cu un DAI care prezintă șocuri adecvate recurente în ciuda programării optime a dispozitivului	IIa	C	229
Ablația transcatereter ar putea fi luată în considerare la pacienții cu CMD și aritmii ventriculare (altele în afara de cea prin re-intrare în ram) refractare la tratament medicamentos.	IIb	C	355
SEF cu SVP poate fi luat în considerare pentru stratificarea riscului în CMD	IIb	B	115

Amiodarona nu este recomandată pentru tratamentul TVNS asimptomatice la pacienții cu CMD.	III	A	313, 354
Utilizarea de blocante ale canalelor de sodiu și a dronedaronei pentru tratamentul aritmiilor ventriculare nu este recomandată la pacienții cu CMD.	III	A	129, 356, 357

IEC=inhibitori ai enzimelor de conversie a angiotensinei; FEVS=fracția de ejeție a ventriculului stâng; IC = insuficiență cardiacă; MSC = moarte subită cardiacă; NYHA = New York Heart Association; MSC = moarte subită cardiacă; BCI = boală cardiacă ischemică; CMD = cardiomiopatie dilatativă; SEF = studiu electrofiziologic; DAI = defibrilator automat implantabil; ARM = antagonist de receptor mineralocorticoid; TVNS = tahicardie ventriculară nesustenută; SVP = stimulare ventriculară programată; TV = tahicardie ventriculară;
a Clasă de recomandare.
b Nivel de evidență.
c Referințe.
d Factori de risc la pacienți cu mutații ale lamininei A/C confirmate; TVNS înregistrate pe monitorizarea ECG ambulatorie, FEVS mai mică de 45% la prima evaluare, mutațiile la sexul masculin și cele precum: inserție, deleție, trunchiere sau mutațiile care afectează despicaarea catenelor.

Mortalitatea globală la pacienții adulți neselectați cu CMD a scăzut substanțial odată cu utilizarea antagoniștilor neurohormonali și a terapiei cu dispozitive.³⁵⁸ Mortalitatea la copii cu CMD este relativ mare în primul an de viață, dar ulterior mulți copii își recapătă funcția sistolică sau rămân clinic stabili.³⁵⁹ Cauzele majore de moarte cardiovasculară la cei cu CMD sunt IC progresivă și MSC secundară aritmiilor ventriculare, sau mai puțin frecvent, bradiaritmii. Multe variabile non-invazive au fost sugerate drept predictor pentru moartea subită, dar într-o metaanaliză recentă a 45 de studii care au înrolat 6088 pacienți, variabilele funcționale și electrocardiografice au furnizat doar o discriminare modestă între pacienții cu risc înalt sau scăzut. Cel mai mare OR a fost pentru fragmentarea QRS și alternața undei T; nici unul dintre testele autonome nu a reprezentat predictor semnificativ.¹¹⁵ Rolul RMC a fost evaluat într-o metaanaliză a nouă studii pe pacienți cu cardiomiopatie non-ischemică³⁶⁰ și sugerează că intensificarea tardivă cu gadolinu se asociază cu o creștere a mortalității de orice cauză, spitalizări pentru IC și MSC. Valoarea suplimentară a intensificării tardive cu gadolinu în comparație cu alți markeri de prognostic rămâne de determinat.

SEF invaziv cu SVP ar putea juca un rol la pacienții cu CMD¹¹⁵.

7.1.2.1 Trial-uri cu defibrilatoare automate implantabile la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă

Un număr de trial-uri au comparat terapia cu DAI singur sau TRC-D cu placebo și cu amiodaronă la pacienții cu CMD^{64,151-154,313,316,317,354}. Majoritatea s-au desfășurat într-o eră în care cea mai bună terapie medicamentoasă evoluase către includerea inhibitorilor de enzimă de conversie, betablocanților și antagoniștilor de receptor mineralocorticoid³⁵⁸. Primele trial-uri clinice randomizate cu DAI au fost subdimensionate pentru a detecta diferențe semnificative în supraviețuire și

în unele cazuri (de exemplu DEFINITE) mortalitatea globală a fost mai mică decât anticipările anterioare înrolării. Urmărirea a fost relativ scurtă în unele studii și, ca și în alte circumstanțe relația dintre șocurile adecvate și prognostic este încă neclară. Nici un studiu nu a investigat prospectiv beneficiul DAI în subgrupuri de etiologii specifice ale CMD.

7.1.2.2 Profilaxia primară

Patru trial-uri randomizate [CArdiomyopathy Trial (CAT),³⁶¹ AMIOdarone Versus Implantable cardioverter-defibrillator: Randomized Trial in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic non-sustained ventricular tachycardia (AMIOVIRT),³⁵⁴ DEFINITE³¹⁶ și SCD HeFT⁶⁴] au analizat efectul terapiei cu DAI pentru prevenția primară a MSC. Un studiu ulterior, COMPANION³¹³ a comparat TRC-D, TRC-P și terapia cu amiodaronă la pacienții cu IC avansată (NYHA III sau IV) și un QRS mai mare de 120 ms. Studiile au avut design diferit: CAT, AMIOVIRT și DEFINITE au înrolat doar pacienți cu CMD non-ischemică, pe când SCD-HeFT și COMPANION au inclus pacienți cu disfuncție sistolică VS ischemică și non-ischemică. Doar COMPANION a demonstrat o reducere semnificativă statistic a morții subite la grupul cu DAI în comparație cu cei tratați medicamentos maximal. Mortalitatea globală a fost mai mică în grupul cu TRC-D decât în cel cu terapie medicamentoasă (HR 0.50 (95% CI, 0.29, 0.88) $p=0.015$), dar a fost asociată cu un risc semnificativ mai mare de efecte adverse moderat-severe de orice cauză (69% versus 61% în brațul tratat medicamentos, $p=0.03$).

Analiza globală a celor 5 trial-uri de prevenție primară (1854 pacienți cu CMD non-ischemică) demonstrează o reducere semnificativă de 31% în mortalitatea de toate cauzele pentru DAI în comparație cu terapia medicamentoasă (RR 0.69 (95% CI, 0.55, 0.87), $p=0.002$)³¹⁷. Acest efect s-a păstrat și după excluderea studiului COMPANION (RR 0.74 (95% CI 0.58, 0.96), $p=0.02$)³¹⁷. Recomandările pentru terapia cu DAI din acest ghid sunt bazate pe aceste analize.

7.1.2.3 Profilaxia secundară

Trei trial-uri (AVID¹⁵³, CASH¹⁵² și CIDS¹⁵¹, vezi tabelul Web 5) au examinat terapia cu DAI în prevenția secundară la pacienți cu istoric de stop cardiac resuscitat sau tahicardie ventriculară simptomatică. În studiul CASH, pacienții au fost inițial randomizați să primească un DAI sau unul din trei medicamente: amiodaronă, metoprolol sau propafenonă, dar brațul cu propafenonă a fost oprit precoce datorită mortalității crescute. Analiza finală a adunat datele din brațele cu amiodaro-

nă și metoprolol. Cele trei trial-uri un înrolat un număr total de 1963 de pacienți, dintre care doar 292 (14.8%) cu cardiomiopatie non-ischemică. Nici AVID, nici CIDS nu au raportat o reducere semnificativă a mortalității de orice cauză la cei cu DAI în subgrupul de cardiomiopatii non-ischemice. Trial-ul CASH a fost diferit de AVID și CIDS prin faptul că FEVS medie a fost mai mare și mai mult de 50% dintre pacienți au primit sisteme DAI epicardice. Într-o metaanaliză subsecventă, ce a adunat datele din AVID și CIDS, s-a evidențiat o reducere nesemnificativă de 31% în mortalitatea globală comparativ cu terapia farmacologică.

7.1.2.4 Mortalitatea de cauză specifică

Puține studii au examinat prognosticul sau tratamentul pe subtipuri specifice de CMD. Cele mai bine caracterizate subtipuri reprezintă aproximativ 5-10% dintre pacienți și anume cei care au afecțiuni cauzate de mutații în gena LMNA^{71,352}. Bolile cardiace legate de gena LMNA prezintă penetranță dependentă de vârstă, cu instalare precoce a aritmiilor ventriculare, urmate de dezvoltarea unei tulburări de conducere și un risc ridicat de moarte subită, adesea însoțite doar de dilatare și disfuncție sistolică ușoare. Într-un registru muticentric cu 269 de purtători ai mutației LMNA, analiza multivariată a demonstrat ca TVNS pe monitorizarea ECG ambulatorie, FEVS mai mică de 45% la prima evaluare, sexul masculin și mutațiile de tip inserție-deleție/trunchiere sau afectarea scindării au fost factori de risc independenți pentru aritmii ventriculare maligne⁷¹. Aritmiile ventriculare maligne au avut loc la persoane cu cel puțin doi dintre acești factori și a existat un risc cumulativ pentru fiecare factor de risc adițional.

7.1.2.5 Managementul aritmiilor ventriculare în cardiomiopatia dilatativă

Pacienții cu CMD și aritmii ventriculare recurente ar trebui să primească terapie medicamentoasă optimă cu IEC, betablocante și ARM, în concordanță cu ghidurile ghidurile ESC actuale pentru IC⁸. Factori precipitanți evidenți pentru aritmii ventriculare (de exemplu: medicamente pro-aritmice, hipopotasemia) sau comorbidități (patologia tiroidiană) asociate ar trebui căutați și tratați când este posibil. La pacienții stabili anterior, cu aritmii ventriculare nou-instalate, coronarografia ar trebui realizată la pacienții cu risc intermediar de BCI. Amiodarona ar trebui luată în considerare la pacienții cu DAI care primesc șocuri adecvate repetate în ciuda programării optime a dispozitivului²²⁹, dar nu ar trebui folosită pentru tratamentul episoadelor asimptomatice de TVNS. Utilizarea de blocante ale canalelor de sodiu și dronedaronei nu este recomandată la pacien-

ții cu disfuncție sistolică VS datorită posibilelor efecte pro-aritmice^{129,152,357,362,363}.

7.1.2.6 Ablajia pentru tahicardie ventriculară

Substratul pentru TV în CMD este foarte complex, reflectând multiplele cauze ale bolii. Studii ce au evaluat diferite strategii de ablație în CMD raportează în cel mai bun caz, succes modest care nu se îmbunătățește dacă se efectuează mapping suplimentar epicardic și endocardic. Într-un studiu de registru recent ce a comparat 63 de pacienți cu cardiomiopatie non-ischemică și 164 cu disfuncție sistolică VS ischemică²⁰⁸, ablația TV clinic documentate a fost obținută doar în 18.3% dintre cei cu cardiomiopatie non-ischemică. Așadar ablația transcater pentru TV la pacienții cu CMD ar trebui rezervată pentru pacienții la care mecanismul este clar (de exemplu reintrare în ram) și efectuată doar în centre experimentate.

7.2 Cardiomiopatia hipertrofică

7.2.1 Definiție, epidemiologie și date de supraviețuire

Cardiomiopatia hipertrofică se caracterizează prin creșterea grosimii peretelui ventriculului stâng ce nu este datorată unor condiții de umplere anormală a acestuia. Această definiție se aplică copiilor și adulților și nu implică stabilirea unor etiologii, însă în acest ghid ne vom referi la prevenția morții cardiace subite la pacienții fără boli metabolice, infiltrative sau alte patologii care au o istorie naturală sau tratament distincte.

Studii din America de Nord, Europa, Asia și Africa raportează o prevalență a hipertrofiei ventriculare stângi fără o etiologie precizată la 0,02-0,23% dintre adulți, cu rate mult mai mici la pacienții cu vârsta sub 25 ani¹¹⁶. Deși cardiomiopatia hipertrofică se transmite ca o patologie autozomal dominantă, majoritatea studiilor raportează o mică preponderență masculină și o frecvență similară a bolii între grupuri rasiale diferite¹¹⁶.

Mortalitatea cardiovasculară anuală globală și rata mortalității datorate terapilor adecvate date de DAI pentru tahicardie ventriculară/fibrilație ventriculară la adulți neselectați cu cardiomiopatie hipertrofică este 1-2% respectiv 0,81%^{364,365}. Alte cauze majore de deces de cauză cardiovasculară la acești pacienți sunt insuficiența cardiacă, tromboembolismul și blocul atrioventricular.

7.2.2 Stratificarea riscului și tratamentul

Prevenția morții cardiace subite la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică			
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Referința ^c
Evitarea sportului de performanță este recomandat pacienților cu CMH.	I	C	366
Implantarea unui DAI este recomandată pacienților care au supraviețuit unui stop cardiac prin tahicardie ventriculară sau fibrilație ventriculară sau care au tahicardie ventriculară spontană susținută care produce sincopă sau degradare hemodinamică și o speranță de viață >1 an.	I	B	116, 367-372
Stratificarea riscului cu calculatorul de risc de MSC pentru CMH este recomandată pentru estimarea riscului de moarte cardiacă subită la 5 ani pentru pacienții cu vârsta ≥16 ani fără antecedente de tahicardie/fibrilație ventriculară resuscitată sau care au tahicardie ventriculară spontană susținută care produce sincopă sau degradare hemodinamică.	I	B	116, 365
Se recomandă ca estimarea riscului de MSC la 5 ani să fie făcut la prima evaluare și la intervale de 1 până la 2 ani sau când se produc modificări în evoluția clinică a pacientului.	I	B	116, 365
Implantarea unui DAI se ia în considerare la pacienții cu risc de MSC la 5 ani estimat la ≥6% și o speranță de viață mai mare de 1 an după o evaluare clinică detaliată care ia în calcul riscul de complicații de-a lungul vieții și impactul DAI-ului asupra stilului de viață, statutului socioeconomic și integrității psihologice.	IIa	B	116, 368
Implantarea unui DAI se poate lua în considerare în cazuri selectate la pacienți cu un risc de MSC la 5 ani estimat ≥4 și <6% și o speranță de viață mai mare de 1 an după o evaluare clinică detaliată care ia în calcul riscul de complicații de-a lungul vieții și impactul DAI-ului asupra stilului de viață, statutului socioeconomic și integrității psihologice.	IIb	B	116, 365, 368
Implantarea unui DAI se poate lua în considerare în cazuri selectate la pacienți cu un risc de MSC la 5 ani estimat la <4% care prezintă particularități clinice ce se dovedesc a avea importanță prognostică și când evaluarea riscului de complicații de-a lungul vieții și impactul DAI-ului asupra stilului de viață, statutului socioeconomic și integrității psihologice sugerează că aceștia ar putea avea un beneficiu în urma acestei terapii.	IIb	B	116, 365, 368
Studiul electrofiziologic cu stimulare ventriculară programată nu este recomandată pentru stratificarea riscului de moarte subită cardiacă.	III	C	116

CMH = cardiomiopatie hipertrofică; DAI = defibrilator automatic implantabil; MSC = moarte
subită cardiacă
a Clasa de recomandare
b Nivel de evidență
c Referința care susține recomandarea
d Ghidul Societății Europene de Cardiologie definește sportul de performanță ca practicarea
profesionistă sau ca amator a unor antrenamente fizice în mod regulat și participarea la
competiții sportive oficiale.

7.2.3 Aritmii ventriculare în cardiomiopatia hipertrofică

Tahicardia ventriculară nesuștinută apare la aproximativ 25% dintre pacienți în timpul monitorizării ECG în ambulator^{373,374}. Prevalența ei crește o dată cu vârsta și se corelează cu grosimea peretelui ventriculului stâng și cu captarea tardivă a gadoliniumului la IRM-ul cardiac. Tahicardia ventriculară nesuștinută în timpul monitorizării ECG în ambulator se asociază cu risc crescut de MSC³⁷³. Tahicardia ventriculară nesuștinută în timpul sau imediat după exercițiu fizic este foarte rară, dar se poate asocia cu un risc mai înalt de MSC³⁷⁶.

Documentarea tahicardiei ventriculare monomorfe susținute (≥ 30 s) este rară, dar se poate întâlni mai frecvent la pacienții cu anevrism apical de VS. Prezența afectării coronariene trebuie exclusă la pacienții cu episoade prelungite sau simptomatice dacă se pot pune în evidență factori de risc pentru ateroscleroza coronariană³⁷⁷. Pacienții cu tahicardie ventriculară susținută prost tolerată ar trebui luați în considerare pentru implantarea unui DAI și tratament cu beta-blocante sau amiodaronă pentru cuparea episoadelor. La pacienții la care se pune în evidență originea focală a tahicardiei ventriculare se poate lua în considerare studiul electrofiziologic și ablația transcatetera transcateter.

7.2.4 Stratificarea riscului și tratamentul la pacienții adulți

În mod clasic riscul de MSC la pacienții cu CMH a fost estimat cu ajutorul unui scor simplu bazat pe o serie de parametrii clinici selectați^{367,378,379}. Alte caracteristici clinice, precum fibroza miocardică (cuantificată prin imagistică cu rezonanță magnetică cardiacă cu substanța de contrast), anevrismul apical de ventricul stâng și multiple mutații genetice ale unor proteine sarcolemale au fost propuse ca elemente care ar putea ghida indicația de terapie cu DAI la pacienții care au risc intermediar, fără a avea însă date care să susțină acest demers. Ghidurile ESC de CMH recomandă utilizarea calculatorului (HCM-Risk-SCD) pentru estimarea riscului de moarte subită la 5 ani¹¹⁶.

Variabilele cu valoare predictivă utilizate în acest model sunt toate asociate cu risc crescut de MSC în cel puțin o analiză multivariabilă (<http://doc2do.com/hcm/webHCM.html>). Acest calculator este destinat

pacienților cu vârsta ≥ 16 ani și nu este construit pentru a fi folosit la sportivii de performanță sau la pacienții cu boli metabolice sau infiltrative (de exemplu boala Anderson-Fabry) sau alte sindroame (sindromul Noonan). Modelul acesta nu folosește gradienti de la nivelul tractului de ejecție al ventriculului stâng cuantificați în timpul exercițiului fizic și nu a fost validat înainte sau după miomectomie sau ablație septală cu alcool.

Studiul electrofiziologic cu stimulare ventriculară programată nu contribuie la stratificarea riscului în CMH și utilizarea de rutină a acestei proceduri la pacienții cu sincopa sau simptome sugestive de aritmie nu este recomandată¹¹⁶.

În contrast cu ghidul de CMH recent publicat, în acest ghid nu s-a inclus o indicație de clasă III pentru pacienții cu risc estimat $< 4\%$ la 5 ani având în vedere gradul de nesiguranță pe care îl presupune calcularea acestui risc și care impune prudență când se decide excluderea acestor pacienți din categoria celor care beneficiază de terapie cu DAI.

7.2.5 Stratificarea riscului și tratamentul la copii

La pacienții cu vârsta < 16 ani, implantarea unui DAI (epicardic dacă este necesar) este recomandat după un episod de aritmie ventriculară amenințătoare de viață. Foarte puține date despre factorii de risc clinici care ar putea ghida profilaxia primară sunt disponibili, mai ales în cazul copiilor foarte mici (< 8 ani). Ghidurile actuale ESC recomandă ca hipertrofia severă a ventriculului stâng (definită ca grosime maximă a peretelui VS ≥ 30 mm sau scor Z ≥ 6), sincopă neexplicată, tahicardie ventriculară nesuștinută sau istoric familial de moarte subită să fie luate în considerare ca factori de risc majori pentru MSC la copii. Implantarea unui defibrilator cardiac trebuie luată în considerare în cazul copiilor care au 2 sau mai mulți factori de risc majori. În cazul celor care au un singur factor de risc implantarea defibrilatorului poate fi luată în considerare după estimarea riscurilor și beneficiilor pentru copil. Defibrilatoarele monocamerale sunt adecvate în majoritatea cazurilor și reduc riscul de complicații.

7.2.6 Prevenția morții subite cardiace

7.2.6.1 Medicația și stilul de viață

Pacienții cu CMH, în special cei cu factori de risc pentru MSC sau cu gradient la nivelul TEVS, sunt sfătuiți să evite competițiile sportive sau activitatea fizică intensă. Nu există studii clinice randomizate despre antiaritmice în CMH. Amiodarona posibil să reducă incidența MSC la pacienții cu tahicardie ventriculară ne-

susținută în timpul monitorizării ECG ambulatorii, dar în multe studii nu a prevenit MSC^{380,381}. Disopiramide și beta-blocantele sunt folosite pentru tratarea obstrucției de la nivelul tractului de ejecție al VS, dar nu există dovezi că reduc riscul de MSC. Similar, ghidurile ESC despre CMH nu recomandă miomectomia chirurgicală sau ablația cu alcool pentru reducerea riscului de MSC la pacienții cu obstrucție de TEVS.

7.2.6.2 Defibrilatorul automatic implantabil

Profilaxie secundară. Cu toate că nu există studii clinice despre terapia cu DAI în CMH, studii observaționale de cohortă și meta-analize arată că stopul cardiac resuscitat sau tahicardia ventriculară susținută sunt asociate cu risc înalt de aritmii cardiace letale³⁶⁸. Din acest motiv DAI-ul este recomandat la acest mic grup de pacienți¹¹⁶.

Profilaxie primară. Este recomandat ca pacienții cu CMH să fie evaluați după un protocol clinic care să corespundă cu ghidul ESC actual de CMH¹¹⁶. Acesta ar trebui să cuprindă istoricul familial și clinic, monitorizarea Holter ECG timp de 48h, ecocardiografie transtoracică (sau IRM în caz de fereastră ecografică inadecvată) și test de efort limitat de simptomatologie. Recomandarea pentru DAI se bazează pe riscul de MSC la 5 ani calculat cu ajutorul modelului HCM Risk-SCD și ținându-se cont de vârsta și starea generală a pacientului.

7.3 Displazia aritmogenă de ventricul drept (DAVD)

7.3.1 Definiție, epidemiologie și supraviețuire

DAVD (sau cardiomiopatia aritmogenă) este o patologie cu evoluție progresivă a miocardului caracterizată prin aritmii ventriculare, insuficiență cardiacă sau moarte cardiacă subită. Modificarea histologică caracteristică acestei patologii este înlocuirea miocitelor cu țesut adipos și fibros. Clinic, DAVD este definită prin modificările structurale și funcționale ale ventriculului drept, dar afectarea ventriculului stâng apare la >50% dintre pacienți³⁸⁴. Criteriile actuale de evaluare folosesc parametri histologici, genetici, electrocardiografici și de imagistică pentru a clasifica pacienții în următoarele categorii diagnostice: clar, borderline și posibil.

În majoritatea cazurilor DAVD este o boală autozomal dominantă determinată de mutații la nivelul genelor care codifică proteine desmozomale (plakoglobina, desmoplakina, plakophilina-2, desmogleina-2 și desmocolina-2). O minoritate dintre cazuri sunt cauzate de mutații la nivelul genelor non-desmozomale sau forme rare recesive (de exemplu sindromul Carvajal sau boala Naxos) asociate cu fenotip cutanat caracterizat prin hiperkeratoza palmară sau plantară⁵².

DAVD are o prevalență estimată la 1 din 1000 până la 1 din 5000 indivizi din populația generală și este o cauză importantă de MSC la atleți și adulții tineri^{385,386}. Manifestările clinice includ palpitații, sinopă, tahicardie ventriculară și MSC, care apar de obicei între a doua și a patra decadă de viață. Progresia bolii poate duce la insuficiență cardiacă dreaptă sau biventriculară. Rata anuală de mortalitate raportată în diferite studii variază considerabil, în funcție de caracteristicile coortei selectate. O meta-analiză a raportat o rată anuală de mortalitate cardiacă, non-cardiacă și de transplant cardiac de 0,9, 0,8 și 0,9%³⁸⁷.

7.3.2 Stratificarea riscului și tratamentul

Stratificarea riscului și tratamentul pacienților cu displazie aritmogenă de ventricul drept			
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Referința ^c
Evitarea sportului de performanță este recomandat pacienților cu DAVD.	I	C	388
Beta-blocantele titrate la doza maximă tolerată sunt recomandate ca terapie de primă linie pentru ameliorarea simptomelor la pacienții cu extrasistole ventriculare frecvente sau tahicardie ventriculară nesusținută.	I	C	acest panel de experți
Implantarea DAI este recomandată la pacienții cu istoric de moarte cardiacă resuscitată și tahicardie ventriculară prost tolerată hemodinamic.	I	C	389
Amiodarona ar putea fi luată în considerare pentru îmbunătățirea simptomelor la pacienții cu extrasistole ventriculare frecvente sau tahicardie ventriculară nesusținută care nu tolerează sau au contrindicație la beta-blocante.	Ila	C	390, 391
Ablația transcatereter, realizată în centre experimentate, poate fi luată în considerare la pacienții cu extrasistole ventriculare frecvente simptomatice sau tahicardie ventriculară care nu răspunde la terapia medicamentoasă pentru îmbunătățirea simptomelor și prevenirea șocurilor date de DAI.	Ila	B	183 202 207 392 393
Implantarea unui DAI trebuie luată în considerare la cei cu DAVD care au tahicardie ventriculară susținută bine tolerată hemodinamic, punând în balanță riscul terapiei de defibrilare, inclusiv complicațiile pe termen lung și beneficiul pentru pacient.	Ila	B	387 394 395

Implantarea unui DAI poate fi luată în considerare la pacienții cu unul sau mai mulți factori de risc identificați pentru aritmii ventriculare la adulții cu speranță de viață >1 an după evaluarea clinică detaliată care ia în considerare riscul pe termen lung de complicații și impactul DAI-ului asupra calității vieții, statutului socioeconomic și integrității psihologice	IIb	C	panel de experți
Studiul invaziv electrofiziologic cu stimulare ventriculară programată poate fi luat în considerare pentru stratificarea riscului de MSC	IIb	C	113 114

DAVD = displazia aritmogenă de ventricul drept; DAI = defibrilator automat implantabil; MSC = moarte cardiacă subită
a Clasa de recomandare
b Nivel de evidență
c Referința care susține recomandarea
d Ghidul Societății Europene de Cardiologie definește sportul de performanță ca practicarea profesionistă sau ca amator a unor antrenamente fizice în mod regulat și participarea la competiții sportive oficiale

7.3.3 Aritmii ventriculare în cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept

Până la 2/3 dintre pacienți au aritmii ventriculare pe ECG-ul de repaus sau la monitorizarea ambulatorie ECG și la testul de efort³⁹⁶⁻³⁹⁹. Aceste aritmii ventriculare au de obicei originea în ventriculul drept (morfologie de bloc de ram stâng), dar axa QRS în timpul tahicardiei diferă de axa QRS din tahicardiile cu origine în TEVD⁴⁰⁰, mulți pacienți prezentând chiar mai multe morfologii ale QRS. Într-un registru prospectiv recent cu pacienți tratați predominant cu DAI, cele mai multe terapii adecvate au fost pentru tahicardii ventriculare monomorfe susținute.

7.3.3.1 Tratamentul aritmiei ventriculare

Puține date sistematizate sunt valabile legat de eficacitatea medicației antiaritmice în DAVD și impactul terapiei medicamentoase asupra mortalității este necunoscut. Bazându-se în principal pe rezultatele obținute după testarea cu stimulare ventriculară programată, beta-blocantele, în mod particular sotalolul, sunt recomandate ca medicație de primă linie la pacienții cu ectopii ventriculare frecvente sau tahicardie ventriculară nesuținută. Totuși, într-un registru observațional recent nici beta-blocantele nici sotalolul nu păreau a reduce aritmia ventriculară. Amiodarona s-a dovedit superioară în prevenirea aritmiei ventriculare într-un grup mic de pacienți³⁹⁰.

Testarea electrofiziologică invazivă cu hartă de voltaj poate fi utilizată pentru identificarea regiunilor de transformare fibro-grăsoasă și pentru ghidarea ablației transcateret a aritmiei ventriculare^{202,207,392,402}. Cuparea în acut a tahicardiei ventriculare reușește deseori la pacienții care prezintă una sau doar câteva morfologii dominante de tahicardie, iar ablația epicardică poate crește rata de succes. Deoarece nici medicația antia-

ritmică și nici ablația transcateret nu asigură suficientă protecție contra MSC, ablația ar trebui utilizată mai degrabă pentru a reduce frecvența episoadelor aritmice decât pentru îmbunătățirea prognosticului.

7.3.3.2 Limitarea exercițiului fizic

Antrenamentele de rezistență la un nivel de competiție exacerbează probabil fenotipul de DAVD^{81,403}. De aceea, cu toate că nu există studii clinice controlate care să demonstreze un efect benefic, evitarea antrenamentelor intense este recomandată.

7.3.3.3 Defibrilatorul automat implantabil

Majoritatea studiilor despre stratificarea riscului și terapia cu DAI sunt retrospective și sunt realizate pe grupuri relativ mici și selectate de pacienți la risc înalt recrutați din centre unice. Majoritatea oferă puține informații legat de indicația de implantare a DAI-ului. Într-o analiză recentă a 24 de studii și metaanaliza (18 studii) a 610 pacienți urmăriți pe o perioadă de 3.8 ani³⁸⁷, rata de terapii adecvate date de DAI a fost de 9.5%. Dificultăți în implantarea sondei de defibrilare au fost raportată în 18.4% dintre cazuri, cu malfuncția sondei, infecție și deplasare a sondei în 9.8%, 1.4% și 3.3% dintre cazuri. Rata anuală de terapii inadecvate ale DAI-ului a fost 3.7%.

Pacienții cu istoric de moarte cardiacă subită resuscitată, tahicardie ventriculară prost tolerată hemodinamic și sincopă au cel mai mare risc de MSC (până la 10% pe an) și implantarea unui DAI este recomandată la acest grup.³⁸⁷ Alți factori de risc pentru MSC sau terapii adecvate ale DAI-ului raportate în cadrul a diferite grupuri de pacienți includ tahicardie ventriculară susținută documentată, sincopă fără o etiologie precizată, tahicardie ventriculară nesuținută frecventă, antecedente heredocolaterale de moarte subită prematură, afectare severă a VD, prelungirea semnificativă a duratei QRS, încărcare tardivă cu gadolinium la IRM cardiac (inclusiv afectare de VS), disfuncție de VS și tahicardie ventriculară indusă în timpul studiului electrofiziologic^{113,114,387,395,404-406}. Combinația sau afectarea bigenică heterozigotă apare la >10% dintre cei cu DAVD-cauzând mutație genică desmozomală și poate fi un factor de risc pentru evenimente aritmice majore și MSC⁴⁰⁷. Având în vedere că studiile privind DAVD au rezultate diferite, recomandarea pentru profilaxia cu DAI poate constitui o provocare. Pe baza datelor valabile până în prezent, s-a stabilit că pacienții cu sincopa fără o cauză identificată ar trebui luați în considerare pentru DAI. Pentru pacienții fără sincopă, se poate lua în considerare implantarea unui DAI după evaluarea clinică detaliată care urmărește istoricul familial, seve-

ritatea disfuncției de VD sau VS, riscul vital pe termen lung de complicații și impactul terapiei cu DAI asupra calității vieții, statutului socioeconomic și integrității psihologice.

7.4 Cardiomiopatii infiltrative

7.4.1 Amiloidoză cardiacă

Amiloidoza cardiacă			
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Referința ^c
Ar trebui luată în calcul implantarea unui DAI la pacienții cu amiloidoză cu lanțuri ușoare sau amiloidoză asociată cu transthyretina ereditară și aritmii ventriculare ce cauzează instabilitate hemodinamică care au speranță de viață mai mare de 1 an cu status funcțional bun.	Ila	C	408-412
<small>DAI = defibrilator automat implantabil a Clasa de recomandare b Nivel de evidență c Referința care susține recomandarea</small>			

Cele două tipuri de amiloidoză cardiacă sunt amiloidoza cu lanțuri ușoare, cauzată de depozitarea de lanțuri usoare monoclonale de amiloid și amiloidoza asociată cu transthyretina ereditară, în care transthyretina normală (fenotip sălbatic) sau mutantă este depozitată în miocard^{413,414}. Până de curând amiloidoza era asociată cu un prognostic prost, cu o speranță medie de viață de <1 an după debutul simptomelor de insuficiență cardiacă, dar progresele în terapia amiloidozei cu lanțuri ușoare a crescut supraviețuirea⁴¹⁵.

Până la jumătate dintre pacienții cu amiloidoză cardiacă mor subit^{413,416}. Decesul survine adesea prin disociație electromecanică, dar studii de caz au raportat cuparea cu succes de către DAI a unor aritmii ventriculare susținute⁴⁰⁸. Aritmiile ventriculare în timpul monitorizării ambulatorii sunt raportați la >25% dintre pacienții cu amiloidoza cardiacă⁴⁰⁹⁻⁴¹¹, dar prezența lor nu pare să prezică MSC. Nivele crescute de troponină sau NT-pro-BNP sunt markeri sensibili pentru afectarea miocardică și factori predictivi de prognostic negativ în amiloidoza cu lanțuri ușoare, însă nu sunt date care să sugereze rolul lor în identificarea pacienților care ar beneficia de DAI. Având în vedere numărul limitat al datelor obținute până în prezent, terapia cu DAI se poate lua în calcul la pacienții cu amiloidoză cu lanțuri ușoare sau amiloidoza asociată cu transthyretina ereditară care prezintă aritmii ventriculare susținute și au o speranță de viață mai mare de 1 an. Nu sunt date suficiente pentru a furniza recomandări de profilaxie primară.

7.5 Cardiomiopatie restrictivă

Cardiomiopatie restrictivă			
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Referința ^c
Implantarea unui DAI este recomandată la pacienții cu cardiomiopatie restrictivă și aritmie ventriculară ce determină instabilitate hemodinamică care au o speranță de viață >1 an cu status funcțional bun pentru a reduce riscul de MSC.	I	C	412,417-420
<small>DAI = defibrilator automat implantabil; MSC = moarte subită cardiacă a Clasa de recomandare b Nivel de evidență c Referința care susține recomandarea</small>			

Termenul de cardiomiopatie restrictivă se referă la fiziopatologia restrictivă la nivelul cordului cu volume diastolice normale sau reduse la nivelul unuia sau a ambilor ventriculi, volume sistolice normale sau reduse și pereți ventriculari cu grosime normală. Cardiomiopatia restrictivă este cea mai rară formă de cardiomiopatie și este cauzată de o serie de anomalii genetice sau dobândite⁴¹². În societățile vestice, cea mai frecventă cauză la adulți este amiloidoza urmată de mutații la nivelul genelor ce codifică proteinele sarcomerice și bolile metabolice⁴²¹.

Pacienții cu cardiomiopatie restrictivă prezintă în mod tipic semne și simptome de insuficiență biventriculară și sunt diagnosticați prin elemente caracteristice determinate la evaluarea imagistică non-invazivă și la cateterismul cardiac. Cardiomiopatie restrictivă se asociază cu prognostic nefavorabil pe termen lung. La copii, speranța de viață la 1, 2 și 5 ani este de 82, 80 respectiv 68%⁴¹⁷⁻⁴²⁰; valorile echivalente pentru supraviețuirea fără transplant sunt 48,34 și 22%. Pentru adulți sunt disponibile mai puține date însă ratele de supraviețuire la 5 ani sunt similare. Factori de risc pentru mortalitate globală sunt clasa funcțională NYHA, dimensiunea atriului stâng și sexul masculin⁴¹⁷⁻⁴²⁰. În cazul copiilor, riscul de moarte subită cardiacă ar putea fi mai mare, în special la cei cu ischemie miocardică evidențiată pe ECG.

Tratamentul cardiomiopatiei restrictive este în special paliativ. Simptomele de insuficiență cardiacă sunt tratate cu diuretice și control al frecvenței cardiace pentru îmbunătățirea umplerii VS. Terapia anticoagulantă ar trebui utilizată la toți pacienții cu fibrilație atrială. Nu există date prospective cu privire la implantarea profilactică a unui DAI în cardiomiopatia restrictivă, așa că pentru pacienții cu aritmii ventriculare susținute simptomatice, indicația de DAI ar trebui să fie similară ca pentru celelalte boli cu afectare miocardică, ținându-se cont de prognosticul pe termen scurt dat de

insuficiența cardiacă. Profilaxia primară ar trebui stabilită în funcție de etiologia subiacentă și de prezența factorilor de risc pentru MSC.

7.6 Alte cardiomiopatii

7.6.1 Cardiomiopatia prin non-compactare

Non-compactarea se referă la prezența unor trabeculații ventriculare proeminente și a unor recesuri intertrabeculare la nivelul ventriculului stâng sau drept, asociate frecvent cu un strat subțire compactat sub-epicardic⁴²². În cazul unora dintre pacienți, non-compactarea este asociată cu disfuncție ventriculară sistolică sau diastolică. Non-compactarea ventriculului stâng apare în asociere cu boli cardiace congenitale și în forme izolate. Afectarea familială apare la 18-50% dintre adulții cu forma izolată de non-compactare, majoritatea prezentând un pattern autozomal dominant. Au fost raportate numeroase mutații la nivelul genelor care codifică proteinele sarcolemale, proteinele canalelor de calciu și la nivelul altor gene asociate cu cardiomiopatie precum LMNA, LDB3 și Taffazin.

Mulți pacienți cu non-compactare de VS sunt complet asimptomatici, dar unii prezintă insuficiență cardiacă, tromboembolism, aritmii sau MSC. Vârsta înaintată, volumul telediastolic al VS la prezentare, insuficiența cardiacă simptomatică, fibrilația atrială persistentă sau permanentă, blocul de ramură și asocierea cu afectarea neuromusculară sunt factori predictivi pentru mortalitate crescută, dar sunt puține date care să sugereze că non-compactarea de VS poate fi un indicator de sine stătător pentru DAI.^{422,425} Necesitatea unui DAI este dată de severitatea disfuncției sistolice de VS și prezența aritmiei ventriculare susținute folosindu-se aceleași criterii ca pentru cardiomiopatia dilatativă (vezi secțiunea 7.1).

7.6.2 Cardiomiopatia Chagas

Boala Chagas este o patologie miocardică determinată de parazitul *Trypanosoma cruzi*. Global, 8-10 milioane de oameni se estimează că sunt infectați și 20-40% dintre aceștia vor dezvolta boală miocardică cronică, uneori după mai multe decade de la infecția inițială. Tulburările de conducere, inclusiv BRD și HBAS, sunt adesea primele manifestări, urmate de tulburări de cinetică segmentară la nivelul VS, aritmii ventriculare complexe, boală de nod sinusal și tulburări complexe de conducere. În stadiile avansate ale bolii apare dilatarea progresivă a VS și disfuncția sistolică.⁴²⁶⁻⁴³⁰

Rata anuală a mortalității pentru pacienții cu boală Chagas variază între 0,2 până la 19,2%, reflectând variabilitatea populației studiate. Factorii predictivi in-

dependenți pentru mortalitate folosiți constant sunt disfuncția de VS, clasa funcțională NYHA și tahicardia ventriculară nesuștinută. Riscul în cazul asocierii dintre tahicardia ventriculară nesuștinută și disfuncția de VS poate crește de 15 ori.

Mulțumită în special studiului lui Gali et al.,⁴³⁰ care a examinat efectul DAI-ului la pacienții cu Chagas, s-au obținut date care spun că beneficiul cel mai mare îl au pacienții cu FEVS <40%, cu toate că pacienții cu DAI cu primit terapii adecvate independent de funcția sistolică a VS.

8. SINDROAME ARITMICE PRIMARE EREDITARE

8.1 Sindrom de QT lung

8.1.1 Definiție și epidemiologie

Grupul acesta de experți a modificat criteriul de diagnostic pentru sindrom de QT lung propus de EHRA/*Heart Rhythm Society*¹⁴. În mod particular s-a considerat că un QTc >500 ms - sugerat ca prag pentru diagnosticul sindromului de QT lung la pacienții asimptomatici fără istoric familial de boală - este foarte conservator și e identic cu durata QT asociată cu risc înalt de aritmii în MSC^{1,67}. De aceea, s-a utilizat un QTc ≥480 ms sau un scor >3⁴³¹ pentru diagnosticul clinic. Totuși, în prezența sincopelor neexplicate un QTc ≥460 ms este suficient pentru a pune diagnosticul.

Sindromul de QT lung este caracterizat prin prelungirea intervalului QT și aritmii ventriculare declanșate de stimularea adrenergică. Vârsta medie de prezentare este 14 ani. Rata anuală de MSC la pacienții cu sindrom de QT lung netratat este estimată între 0,33⁶⁷ și 0,9%⁴³², în timp de cea pentru sincopa este estimată la aproximativ 5%⁴³².

Mutații la nivelul a 13 gene au fost asociate cu sindromul de QT lung, majoritatea codificând subunități ale canalelor voltaj-dependente de potasiu, sodiu sau calciu. Screening-ul genetic a identificat o mutație responsabilă de această patologie în 75% dintre cazurile de sindrom de QT lung și 3 gene principale (KCNQ1, KCNH2 și SCN5A) sunt responsabile de aproximativ 90% dintre cazurile cu genotip pozitiv⁵².

Subtipurile sindromului de QT lung pot fi grupate în trei categorii:

- Sindrom de QT lung autozomal dominant (sindrom Romano-Ward; prevalență 1 la 2500), care include LQT 1-6 și LQT 9-13 și este caracterizat prin prelungirea izolată a intervalului QT;
- Sindrom de QT lung autozomal dominant cu manifestări extracardiace care cuprinde:

- sindrom de QT lung 7 (sindrom Andersen-Tawil) care constă într-un interval QT prelungit cu unda U proeminentă, tahicardie ventriculară polimorfă sau bidirecțională, dismorfism facial și paralizie periodică hiper/hipokalemică⁴³³ și
- sindrom de QT lung 8 (sindrom Timothy) care constă într-un interval QT prelungit, sindactilie, malformații cardiace, tulburări din spectrul autismului și dismorfism;
- Sindrom de QT lung autozomal recesiv (sindrom Jervell și Lange-Nielsen) care asociază un interval QT extrem de prelungit cu surditate congenitală.

8.1.2 Stratificarea riscului și tratamentul

Parametrii clinici, electrocardiografici și genetici ar trebui utilizați pentru stratificarea riscului individual⁶⁷. Supraviețuitorii unui stop cardiac resuscitat au un risc înalt de recurență, chiar și sub medicație beta-blocantă (14% în 5 ani de tratament): aceste date susțin utilizarea DAI la pacienții supraviețuitori ai unui stop cardiac⁴³⁶. Apariția sincopelor este asociată cu un risc crescut de stop cardiac^{439,444}. Femeile cu sindrom de QT lung au un risc crescut în timpul perioadei de 9 luni de sarcină și post-partum (în special cele cu genotip pentru cu sindrom de QT lung tip 2)⁴⁴⁵. În sindromul de QT lung 1 și 2 localizarea și tipul mutației genetice pot fi asociate cu risc diferit de evenimente cardiace. Cu toate acestea, afirmațiile de mai sus necesită continuarea studiilor până la momentul aplicării în practica clinică¹⁴. Purtătorii asimptomatici de mutații patogene au un risc moderat de evenimente cardiace, estimat la aproximativ 10% de la naștere până la vârsta de 40 de ani; utilizarea medicației beta-blocante poate fi luată în considerare la acești pacienți⁴⁴⁶.

Terapia profilactică cu DAI trebuie judecată la nivel individual, la pacienții cu risc înalt precum femeile cu sindrom de QT lung tip 2 și QT >500 ms, la pacienții cu QT >500 ms și semne de instabilitate electrică și la cei cu profil genetic cu risc înalt (purtători a doua mutații, inclusiv sindromul Jervell și Lange-Nielsen sau sindromul Timothy).

Nu există date care să susțină vreo valoare prognostică a studiului electrofiziologic invaziv cu stimulare ventriculară programată la pacienții cu sindrom de QT lung¹¹⁷.

8.2 Sindromul de QT scurt

8.2.1 Definiție și epidemiologie

Sindromul de QT scurt este caracterizat prin reducerea duratei repolarizării cardiace care constituie substratul pentru dezvoltarea unor aritmii amenință-

toare de viață. Cinci gene au fost asociate cu sindromul de QT scurt (KCNH2, KCNQ1, KCNJ2, CACNA1C și CACNB2b), dar randamentul screeningului genetic rămâne scăzut (aproximativ 20% global)¹¹⁹.

Patologia pare a fi cu letalitate ridicată în toate grupele de vârstă, inclusiv la copii în primele luni de viață, iar probabilitatea de a dezvolta stop cardiac până la vârsta de 40 de ani este >40%^{119,447}. Ținându-se cont de numărul mic al populației raportate până în acest moment, letalitatea ridicată se poate datora unui bias de raportare dat de detecția scăzută a sindromul de QT scurt la pacienții asimptomatici.

8.2.2 Stratificarea riscului și tratamentul

Pacienții cu sindrom de QT scurt cu antecedente de stop cardiac resuscitat au indicație de DAI în prevenție secundară, deoarece rata recurenței a fost estimată la aproximativ 10% pe an¹¹⁹.

Strategia optimă pentru prevenția primară a stopului cardiac la pacienții cu sindrom de QT scurt nu este clară, având în vedere lipsa factorilor de risc independenți pentru stopul cardiac, inclusiv sincopa¹¹⁹. Nu există date care să cuantifice riscul de evenimente aritmice în timpul competițiilor sportive la acești pacienți.

Un DAI poate fi luat în calcul de la un caz la altul la pacienții cu sindrom de QT scurt cu istoric familial important de MSC și dovada unui QT scurtat la cel puțin o parte dintre pacienți, dar nu există date suficiente pentru a face o recomandare generalizată¹⁴.

Rapoarte realizate pe un număr mic de pacienți sugerează că chinidina poate prelungi intervalul QTc și posibil să reducă evenimentele aritmice. Pacienți tratați cu chinidină trebuie atent monitorizați pentru prelungirea QT-ului și apariția unor evenimente proaritmice^{118,448}. Utilizarea chinidinei poate fi luată în calcul la pacienții care au supraviețuit unui stop cardiac și care au indicație de DAI, dar au contraindicație sau refuză această terapie^{118,448}.

Până în acest moment nu există date care să susțină vreo valoare prognostică pentru evenimentele aritmice a studiului electrofiziologic invaziv cu stimulare ventriculară programată.

8.3 Sindromul Brugada

8.3.1 Definiție și epidemiologie

Prevalența sindromului Brugada pare să fie mai mare în sud-estul Asiei comparativ cu țările vestice; prevalența variază între 1 la 100 până la 1 la 10000⁴⁴⁹.

Sindromul Brugada este transmis ca o caracteristică dominantă și demonstrează penetranță legată de vârstă și sex: manifestările clinice ale bolii sunt mai

Cardiomiopatia Chagas			
Recomandări	Clasa^a	Nivelul^b	Referința^c
Implantarea unui DAI trebuie luată în considerare la pacienții cu cardiomiopatie Chagas și FE <40% dacă au o speranță de viață mai mare de 1 an și status funcțional bun.	Ia	C	426-430
<small>DAI=defibrilator automat implantabil; MSC=moarte subită cardiacă; FEVS=fracție de ejeecție a ventriculului stâng a Clasa de recomandare b Nivel de evidență c Referința care susține recomandarea</small>			

frecvente la adulți și de 8 ori mai frecvente la bărbați comparativ cu femeile⁴⁵⁰. Fibrilația ventriculară apare la o vârstă medie de 41 ± 15 ani, dar se poate manifesta la orice vârstă, mai ales în timpul perioadelor de relaxare și în somn⁴⁵¹. Febra, consumul excesiv de alcool și mesele bogate cantitativ reprezintă factori declanșatori care relevă pattern-ul de tip I pe ECG și predispun la fibrilația ventriculară.

Într-o metaanaliză recentă, incidența evenimentelor aritmice (tahicardie ventriculară susținută sau fibrilație ventriculară sau terapii adecvate DAI sau MSC) la pacienții cu sindrom Brugada a fost 13.5% pe an la cei cu istoric de stop cardiac, 3.2% pe an la cei cu sincopă și 1% pe an la cei asimptomatici⁴⁵².

Cel puțin 12 gene au fost asociate cu sindromul Brugada, dar doar două (SCN5A și CACNIAC) sunt responsabile de >5% dintre pacienții cu genotip pozitiv⁵². Rezultatele screening-ului genetic nu influențează momentan prognosticul sau tratamentul.

8.3.2 Stratificarea riscului și tratamentul

Singurul tratament care reduce riscul de MSC în sindromul Brugada este DAI-ul, de aceea dispozitivul este recomandat pacienților cu tahicardie sau fibrilație ventriculară documentată și celor care au pattern spontan tip I pe ECG și istoric de sincopă^{14,451}. Valoarea prognostică a stimulării ventriculare programate a fost dezbătută și multe dintre studiile clinice nu au confirmat o valoare predictivă pozitivă sau negativă pentru apariția evenimentelor cardiace la follow-up^{14,456}. Chinidina a fost propusă ca tratament preventiv la pacienții cu sindrom Brugada, atitudine bazată pe date care arată că reduce inducibilitatea fibrilației la stimularea ventriculară programată; datele nu au confirmat însă capacitatea acestui medicament de a reduce riscul de MSC. Recent s-a sugerat că ablația transcater epicardică peste tractul de ejeecție al VD, anterior, poate preveni furtuna electrică la pacienții cu episoade recurente, dar datele necesită confirmare până la introducerea în practica clinică⁴⁵⁵.

8.4 Tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminică

8.4.1 Definiție și epidemiologie

TVPC este o patologie genetică aritmogenă rară caracterizată prin tahicardie ventriculară bidirecțională sau polimorfă indusă de stimulare adrenergică. Boala are o prevalență estimată de 1 din 10000¹⁴.

Au fost identificate două tipuri de TVPC: o formă dominantă datorată mutațiilor la nivelul genei care codifică receptorul ryanodinic cardiac (RyR2) și o variantă recesivă dată de mutații în gena calsequestrinei cardiace (CASQ2)⁵². Mutații la nivelul altor gene precum KCNJ2, Ank2, TRDN sau CALM1 au fost identificate la pacienții cu modificări clinice similare celor din TVPC. Totuși, până în acest moment nu este clar dacă acestea sunt copii fenotipice ale TVPC¹⁴.

Manifestările clinice ale TVPC apar de obicei în prima decadă de viață și sunt accentuate de activitate fizică sau stress emoțional⁴⁵⁸. Diagnosticul este dificil deoarece pacienții cu TVPC au ECG și ecocardiografie normale, de aceea un test de efort care provoacă aritmii atriale sau ventriculare (tahicardie ventriculară bidirecțională sau polimorfă) este recomandat pentru stabilirea diagnosticului¹⁴. Utilizarea perfuziei cu catecolamine a fost de asemenea propusă, însă sensibilitatea ei nu este clar stabilită^{14,459}, de aceea nu s-a formulat o indicație clară în acest sens.

8.4.2 Stratificarea riscului și tratamentul

Diagnosticul pus în copilărie, absența medicației beta-blocante și prezența aritmiei ventriculare complexe persistente în timpul testului de efort sub doză maximă de beta-blocant sunt factori predictivi independenți pentru evenimente aritmice⁴⁶¹.

Majoritatea centrelor de referință tratează pacienții cu nadolol, deși nu există date comparative cu privire la eficiența diferitelor tipuri de beta-blocante.

Evitarea efortului fizic și terapia beta-blocantă constituie prima linie de tratament pentru pacienții cu TVPC¹⁴.

Date preliminare sugerează că flecainida reduce riscul de aritmii ventriculare la un număr limitat de pacienți cu TVPC și ar trebui luată în calcul ca primul

Diagnosticul sindromului de QT lung (în absența altor cauze secundare de prelungire a QT-ului)			
Recomandări	Clasa^a	Nivelul^b	Referința^c
Sindromul de QT lung este diagnosticat prin • QTc ≥480 ms pe ECG-uri repetate de 12 derivații sau • scor de risc pentru sindrom QT lung >3 431	I	C	acest panel de experți
Sindromul de QT lung este diagnosticat în prezența unei mutații patogene confirmate specifice pentru acest sindrom, independent de durata QT-ului.	I	C	acest panel de experți
Diagnosticul ECG al sindromului de QT lung ar trebui luat în considerare în prezența unui QTc ≥460 ms pe ECG-uri repetate de 12 derivații la pacienți cu episoade de sincopă fără cauză determinată în absența altor cauze de prelungire a QT-ului	IIa	C	acest panel de experți
ECG=electrocardiogramă; QTc=QT corectat a Clasa de recomandare b Nivel de evidență c Referința care susține recomandarea			

tratament adițional la beta-blocante când controlul aritmiilor este insuficient^{462,463}. Denervarea simpatică cardiacă stângă pare să aibă un grad de eficiență în tratamentul pacienților cu TVPC care nu tolerează medicația beta-blocantă, dar sunt necesare mai multe date și follow-up-uri care să cuantifice eficiența acestei strategii^{464,465}. Supraviețuitorii unui stop cardiac ar trebui să primească beta-blocante și DAI; se poate adăuga flecainidă la cei cu control antiaritmie insuficient în timpul testului de efort¹⁴. DAI-ul ar trebui programat cu o perioadă de întârziere până la administrarea terapiei mai lungă, deoarece șocurile dureroase pot crește tonusul simpatic și pot declanșa aritmii suplimentare, ducând la apariția unui cerc vicios periculos de șocuri repetate și chiar deces⁴⁶⁶.

Stimularea ventriculară programată nu are valoare diagnostică sau prognostică în TVPC, deoarece nici tahicardia ventriculară bidirecțională și nici cea polimorfă nu sunt inductibile¹⁴.

8.5 Sindromul de repolarizare precoce

8.5.1 Definiție și epidemiologie

Prezența unui pattern de repolarizare precoce în derivațiile inferioare și/sau laterale a fost asociată cu fibrilația ventriculară idiopatică în studii caz-control^{467,468}. Datorită incidenței crescute a aspectului de repolarizare precoce în populația generală, este rezonabil să se pună diagnosticul de „sindrom de repolarizare precoce” doar la pacienții care au fost resuscitați

Stratificarea riscului și tratamentul în sindromul de QT lung			
Recomandări	Clasa^a	Nivelul^b	Referința^c
Următoarele modificări în stilul de viață sunt recomandate tuturor pacienților cu sindrom de QT lung: - evitarea medicației care prelungeste QT-ul (http://www.crediblemeds.org). - corectarea tulburărilor electrolitice (hipokaliemie, hipomagnezemie, hipocalcemie) care ar putea să apară în timpul unor episoade de diaree, varsătură sau tulburări metabolice. - evitarea unor factori declanșatori ai aritmiei specifici pentru un anumit genotip (inotul intens pentru LQTS1 sau expunerea la zgomote puternice în LQTS2).	I	B	434
Beta-blocantele sunt recomandate pacienților cu diagnostic clinic de sindrom de QT lung.	I	B	435
Implantarea DAI în asocieră cu utilizarea beta-blocantelor este recomandată pacienților cu sindrom de QT lung cu stop cardiac în antecedente	I	B	436-438
Beta-blocantele ar trebui luate în considerare la pacienții purtători ai mutației specifice pentru sindrom de QT lung care au interval QT normal.	IIa	B	67
Implantarea DAI adițional la medicația beta-blocantă ar trebui luată în considerare la pacienții cu sindrom de QT lung care au avut sincopă și/sau tahicardie ventriculară sub doză adecvată de medicație beta-blocantă.	IIa	B	439
Denervarea simpatică cardiacă stângă ar trebui luată în considerare la pacienții cu sindrom de QT lung când - beta-blocantele nu sunt eficiente, nu sunt tolerate sau sunt contraindicate; - DAI-ul este contraindicat sau refuzat de către pacient; - la pacienții sub tratament cu medicație beta-blocantă și DAI care primesc socuri electrice interne repetate.	IIa	C	440
Blocantele de canal de sodiu (Mexiletina, Flecainida sau Ranolazina) ar putea fi utilizate ca terapie adjuvantă pentru scurtarea intervalului QT la pacienții cu LQTS3 și QTc >500 ms.	IIb	C	441-443
Implantarea unui DAI ar putea fi luată în considerare adițional la terapia beta-blocantă la purtătorii asimptomatici a unei mutații patogene în KCNH2 sau SCN5A când intervalul QTc >500 ms.	IIb	C	67
Studiul invaziv eletrofiziologic cu stimulare ventriculară programată nu este recomandat pentru stratificarea riscului de MSC.	III	C	117
DAI = defibrilator automat implantabil; MSC = moarte subită cardiacă; LQTS1, 2, 3 = sindrom de QT lung tip 1, 2, 3; QTc = QT corectat a Clasa de recomandare b Nivel de evidență c Referința care susține recomandarea			

după un episod documentat de fibrilație ventriculară și/sau tahicardie ventriculară polimorfă.

În cazul sindromului de repolarizare precoce este vorba probabil de o afectare poligenică în cele mai multe cazuri. Nu există dovezi suficiente care să susțină transmiterea familială a sindromului de repolarizare precoce.

Având în vedere incertitudinea în interpretarea sindromului de repolarizare precoce ca un predictor de MSC, acest grup de experți a decis că nu există dovezi suficiente pentru a putea emite recomandări în acest moment legat de această patologie.

9. ARITMIILE PEDIATRICE ȘI BOLILE CARDIACE CONGENITALE

9.1 Tratamentul aritmiilor ventriculare la copiii cu cord structural normal

În cazul copiilor, aritmiile ventriculare pot apărea în bolile cardiace congenitale, în canalopatii sau cardiomiopatii cu transmitere genetică, miocardită sau tumori cardiace (rabdomioame neonatologice), precum și pe un cord structural normal. La copiii sănătoși, ESV monomorfe izolate sunt frecvente, în special la sugari (20%) și adolescenți (20-35%), cu originea în principal în tractul de eiecție al ventriculului drept. Atunci când ESV sunt frecvente (5-10% din totalul bățăilor cardiace) sau sunt complexe, se recomandă evaluarea cardiacă ce include imagistică cu rezonanță magnetică cardiacă și istoricul familial, pentru a exclude canalopatii sau cardiomiopatii cu transmitere genetică. Urmărirea acestor pacienți este recomandată pentru identificarea apariției disfuncției de VS, tahicardiei ventriculare (ne-) susținute sau cardiomiopatiei, care apar totuși rareori. Tratamentul medicamentos sau ablația transcatereter este indicată rar deoarece majoritatea pacienților sunt asimptomatici și ESV dispar de cele mai multe ori în timp^{469,477-480}. Ritmul idioventricular accelerat poate

apărea la nou-născuți și sugari altfel sănătoși, de obicei descoperit întâmplător. Este o aritmie benignă și, similar cu ESV, dispăre de obicei fără tratament în primul an de viață⁴⁸¹. Incidența tahicardiei ventriculare susținute în populația pediatrică generală este de 1 la 100000 de copii în 10 ani. Prevalența tahicardiei ventriculare susținute sau nesusținute este de asemenea scăzută, adică 2-8 din 100000 copii cu vârsta de școlarizare^{482,483}.

Majoritatea tahicardiilor ventriculare idiopatice apar pentru prima dată la copiii mai mari sau adolescenții, cu origini similare ca la adulți (TEVD, TEVS sau cuspe aortice). Tahicardia ventriculară fasciculară stângă sensibilă la verapamil este mai puțin frecventă.⁴⁷¹⁻⁴⁷⁴ Tahicardia ventriculară incesantă, cu originea în VS de cele mai multe ori, este asociată cu hamartoame intracardiace la sugari. Aceste tahicardii duc frecvent la insuficiență cardiacă și au o rată mare de mortalitate în ciuda terapiei medicamentoase agresive, ablației transcatereter sau chiar și tratamentului chirurgical.⁴⁸⁴ Tahicardia ventriculară polimorfă sau ESV multifocale apar rar la copiii cu cord normal și sunt de obicei asociate cu canalopatii moștenite sau cardiomiopatii, boala cardiacă structurală sau inflamatorie sau cu anomalii metabolice sau toxicologice.

În cazul copiilor mai mari, recomandările cu privire la tratamentul TV idiopatice sunt similare cu cele de la adulți. În cazul copiilor mai mici, studiile cu privire la eficiența și siguranța tratamentului medicamentos al TV idiopatice sunt limitate la beta-blocante și verapamil, cu puține date disponibile pentru blocantele de canale de sodiu (clasa IC) și antiaritmice de clasa III^{471,472}. La sugarii <1 an, verapamilul administrat intravenos trebuie evitat pentru că poate duce la deteriorare hemodinamică acută⁴⁷⁶.

În cazul copiilor mici, rata complicațiilor date de ablația transcatereter pare să fie mai mare și există o preocupare legată de creșterea leziunilor de radiofrecvență sau crio-ablația în miocardul ventricular^{475,485-487} TV

Diagnosticul sindromului de QT scurt			
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Referința ^c
Sindromul de QT scurt este diagnosticat în prezența unui QTc ≤340 ms.	I	C	acest panel de experți
Sindromul de QT scurt ar trebui avut în vedere în prezența unui QTc ≤360 ms și unul sau mai multe dintre următoarele: - o mutație genetică patogenă confirmată - istoric familial de sindrom de QT scurt - istoric familial de MSC la vârsta de <40 ani - supraviețuirea unui episod de tahicardie/fibrilație ventriculară în absența unei patologii cardiace	IIa	C	acest panel de experți
<small>QTc = QT corectat; MSC = moarte subită cardiacă a Clasa de recomandare b Nivel de evidență c Referința care susține recomandarea</small>			

Stratificarea riscului și tratamentul în sindromul de QT scurt			
Recomandări	Clasa^a	Nivelul^b	Referința^c
Implantarea unui DAI este recomandată pacienților cu diagnostic de sindrom de QT scurt care - au supraviețuit unui stop cardiac resuscitat și/sau - au tahicardie ventriculară susținută spontană documentată.	I	C	119,447
Chinidina sau sotalolul pot fi administrate la pacienții cu diagnostic de sindrom de QT scurt care au indicație de DAI dar prezintă o contraindicație sau refuză acest aparat.	IIb	C	118,448
Chinidina sau sotalolul pot fi administrate la pacienții asimptomatici cu diagnostic de sindrom de QT scurt sau istoric familial de MSC.	IIb	C	118,448
Studiul electrofiziologic invaziv cu stimulare ventriculară programată nu este recomandat pentru stratificarea riscului de MSC.	III	C	118,119
<small>MSC = moarte subită cardiacă a Clasa de recomandare b Nivel de evidență c Referința care susține recomandarea</small>			

idiopatică și ESV complexe la copii tind să se rezolve spontan în câteva luni sau ani⁴⁷¹. De aceea, în cazul acestui grup de vârstă, ablația transcateter, inclusiv ablația „simplă” de TV de TEVD, este indicată doar ca terapie de linie 2 și trebuie făcută în centre cu experiență.

9.2 Moartea cardiacă subită și aritmiile ventriculare la pacienții cu boală cardiacă congenitală

Boala cardiacă congenitală este cel mai frecvent defect din naștere, cu o incidență de 700-800 la 100000 nașteri de feți vii⁴⁹⁹. Pacienții cu boală cardiacă congenitală reprezintă un grup heterogen, a cărui speranță de viață s-a îmbunătățit semnificativ o dată cu progresele de diagnostic și tehnică chirurgicală. Majoritatea pacienților cu boală cardiacă congenitală vor atinge vârsta adultă⁵⁰⁰. În ciuda acestor reușite, tratamentul chirurgical al bolilor cardiace congenitale în copilărie este urmat de dezvoltarea insuficienței cardiace și a aritmiilor, care vor duce la creșterea mortalității în rândul adulților tineri.

Incidența MSC printre pacienții cu boală cardiacă congenitală este mică (0,09% pe an), dar este mai mare comparativ cu indivizii sănătoși din aceeași grupă de vârstă⁵¹⁰. Riscul de MSC este dependent de timp și crește progresiv după a doua decadă de viață. Astfel, până acum, nu s-au făcut studii clinice randomizate care să contureze factorii de risc pentru MSC sau beneficiul terapilor de profilaxie primară la acești pacienți. Studii

retrospective au arătat că MSC e responsabilă de 14-26% din totalul deceselor după intervenția reparatorie inițială^{497,501-503}. Într-un studiu mare în care au fost incluși adulți cu o gamă de boli cardiace congenitale, MSC datorată aritmiilor a apărut în 14% dintre cazuri. MSC a apărut mai ales în repaus și nu s-a limitat doar la pacienții cu defecte severe. În acest studiu, factorii de risc pentru MSC au fost asemănători cu cei pentru cardiopatie ischemică, inclusiv tahicardia supraventriculară, disfuncția ventriculară cu afectare sistemică sau pulmonară și durată crescută a QRS-ului⁴⁹⁷.

Defectele congenitale cu cel mai mare risc de MSC sunt tetralogia Fallot, transpoziția marilor vase (corectată congenital), leziuni obstructive la nivelul cavităților stângi și cordul univentricular^{497,501-503}. Cele mai multe studii de estimare a riscului au fost realizate pe pacienți cu tetralogie Fallot, evidențiind un risc de MSC de 2-3% pe decadă, cu creștere a riscului tardiv după corectarea chirurgicală^{495,501,504}. Cu toate că au fost identificați numeroși factori de risc, cei mai importanți pentru MSC sunt durată QRS >180 ms, supraîncărcarea volumică a VD, disfuncția de VS sau tahicardii ventriculare clinice sau inductibile susținute^{494,496}. Stimularea ventriculară programată s-a considerat utilă pentru aprecierea riscului⁴⁹⁶. Studii retrospective despre terapia cu DAI în tetralogia Fallot au raportat rate mari de terapii adecvate de 8-10% pe an pentru DAI-ul folosit în prevenție primară sau secundară⁴⁸⁸.

Diagnosticul sindromului Brugada			
Recomandări	Clasa^a	Nivelul^b	Referința^c
Diagnosticul sindromului Brugada este făcut la pacienții cu supradenivelare de segment ST cu morfologie tip I ≥ 2 mm în una sau mai multe dintre derivațiile preordiale drepte V1 și/sau V2 poziționate în al doilea, al treilea și al patrulea spațiu intercostal, aparută spontan sau după un test de provocare farmacologică cu administrarea intravenoasă de blocante de canal de sodiu (precum ajmalina, flecainida, procainamida sau pilsicainida).	I	C	acest panel de experți
<small>a Clasa de recomandare b Nivel de evidență c Referința care susține recomandarea</small>			

Stratificarea riscului și tratamentul în sindromul Brugada			
Recomandări	Clasa^a	Nivelul^b	Referința^c
Următoarele modificări în stilul de viață sunt recomandate tuturor pacienților cu sindrom Brugada: - evitarea medicației care induce supradenivelarea segmentului ST în derivațiile precordiale drepte (http://www.brugadadrugs.org) - evitarea consumului excesiv de alcool și a meselor bogate cantitativ - tratamentul rapid al febrei cu medicație antipiretică	I	C	acest panel de experți
Implantarea unui DAI este recomandată pacienților cu diagnostic de sindrom Brugada care: - sunt supraviețuitorii unui stop cardiac resuscitat și/sau - au tahicardie ventriculară susținută spontană documentată.	I	C	451
Implantarea unui DAI ar trebui luată în considerare la pacienții cu diagnostic spontan de pattern tip I pe ECG și istoric de sincopă.	IIa	C	451
Chinidina sau isoproterenolul pot fi luate în calcul la pacienții cu sindrom Brugada pentru tratarea furtunilor electrice.	IIa	C	543
Chinidina poate fi administrată la pacienții care au indicație de DAI, dar prezintă o contraindicație sau refuză această terapie și la pacienții care necesită tratament pentru aritmii supraventriculare.	IIa	C	454
Implantarea unui DAI s-ar putea realiza la pacienții cu diagnostic de sindrom Brugada care dezvoltă fibrilație ventriculară în timpul stimulării ventriculare programate cu 2 sau 3 extrastimuli în doua zone.	IIb	C	120
Ablația transcatereter poate fi făcută la pacienții cu istoric de furtună electrică sau terapii adecvate date de DAI.	IIb	C	201,455
DAI = defibrilator automat implantabil a Clasa de recomandare b Nivel de evidență c Referința care susține recomandarea			

La pacienții cu transpoziție de mari vase (artere) după operația de switch atrial (Mustard sau Senning), riscul de MSC este de aproximativ 5% pe decadă. Prezența tahicardiei atriale sau insuficiența VD sistemic sunt factori de risc importanți pentru MSC⁴⁹⁸. Mecanismele care constituie substratul MSC sunt tahicardia atrială cu conducere atrioventriculară I:I care degenează în fibrilație ventriculară, precum și aritmia ventriculară primară. Actual, ablația transcatereter a tahicardiei atriale este o terapie eficientă și relevantă pentru scăderea riscului de MSC la acest grup de pacienți. Stimularea ventriculară programată nu pare a fi utilă pentru estimarea riscului general. DAI-ul în prevenție secundară pare să fie eficient, în timp de prevenția primară cu DAI pentru pacienții cu disfuncție ventriculară nu pare la fel de eficientă, cu o rată de șocuri administrate de 0,5% pe an⁴⁸⁹. Actual, operația de switch atrial nu mai este folosită cu scăderea treptată a numărului de pacienți din această categorie.

Corectarea adecvată a stenozei aortice congenitale (inclusiv bicuspidia aortică) reduce considerabil riscul nativ de MSC, deseori înlăturând necesitatea unei terapii antiaritmice specifice^{501,506}.

La pacienții cu cord univentricular după operația Fontan, morbiditatea pe termen lung este grevată de tahicardia atrială complexă și de dezvoltarea insuficienței cardiace, crescând progresiv o dată cu înaintarea în vârstă. MSC de cauză aritmică nu este rară la pacienții cu Fontan, cu o incidență de 9% pe o perioadă de 12 ani de urmărire, dar nu au fost încă identificați factori de risc. Datele cu privire la terapia cu DAI la pacienții cu Fontan rămân insuficiente.

În general, terapia cu DAI la pacienții cu boală cardiacă congenitală a fost schimbată de la prevenție secundară la prevenție primară în ultimele două decade^{490,491}. Studii retrospective de cohortă au arătat că, în plus față de aritmiile ventriculare, disfuncția ventriculară, dreaptă sau stângă, a devenit un factor de risc important de MSC la pacienții cu diferite forme de boală cardiacă congenitală^{493-495,497,498}. Acest lucru scoate în evidență importanța tratamentului eficient al disfuncției ventriculare prin corectarea chirurgicală a defectelor reziduale, optimizarea tratamentului medicamentos și, dacă există indicație, prin terapia de resincronizare. În general, pacienții cu boală cardiacă congenitală cu sincopă sau tahicardie ventriculară nesusținută ar trebui

Diagnosticul tahicardiei ventriculare polimorfe catecolaminice			
Recomandări	Clasa^a	Nivelul^b	Referința^c
TVPC este diagnosticată în prezența unui cord structural normal, ECG normal și tahicardie ventriculară polimorfă sau bidirecțională indusă de exercițiu sau emoție.	I	C	14,52 457
Diagnosticul de TVPC este pus la pacienții purtători ai unei mutații patogene la nivelul genelor RyR2 sau CASQ2.	I	C	14,52
TVPC = tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminică; ECG = electrocardiograma a Clasa de recomandare b Nivel de evidență c Referința care susține recomandarea			

Stratificarea riscului și tratamentul în TVPC			
Recomandări	Clasa^a	Nivelul^b	Referința^c
Următoarele modificări în stilul de viață sunt recomandate tuturor pacienților cu diagnosticul de TVPC: evitarea competițiilor sportive, a exercițiului fizic intens și a stressului emoțional.	I	C	acest grup de experți
Medicația beta-blocantă este recomandată tuturor pacienților cu diagnostic de TVPC, bazat pe prezența aritmiilor ventriculare spontane documentate sau induse de stress.	I	C	458, 460
Implantarea unui DAI adițional la medicația beta-blocantă cu sau fără flecainidă este recomandată la pacienții cu TVPC care prezintă stop cardiac, sincope recurente sau tahicardie ventriculară bidirecțională/polimorfă în ciuda tratamentului optim.	I	C	458, 461
Medicația beta-blocantă ar trebui luată în considerare la membrii familiei cu pattern genetic pozitiv pentru TVPC, chiar și după un test de efort negativ.	IIa	C	461, 462
Flecainida poate fi asociată cu beta-blocantele la pacienții cu diagnostic de TVPC care prezintă sincope recurente sau tahicardie ventriculară bidirecțională/polimorfă sub medicație beta-blocantă, când există riscuri/contraindicații pentru DAI sau DAI-ul nu e disponibil sau nu e acceptat de către pacient.	IIa	C	463
Flecainida poate fi asociată cu beta-blocantele la pacienții cu diagnostic de TVPC purtători de DAI pentru a reduce numărul de șocuri electrice adecvate date de DAI.	IIa	C	463
Denervarea simpatică cardiacă stângă se poate realiza la pacienții cu diagnostic de TVPC care prezintă sincope recurente sau tahicardie ventriculară bidirecțională/polimorfă sau terapii adecvate date de DAI sub medicație beta-blocantă sau beta-blocante asociate cu flecainidă și la cei care nu tolerează sau au contraindicație pentru beta-blocante.	IIb	C	464, 465
Studiul electrofiziologic invaziv cu stimulare ventriculară programată nu este recomandat pentru stratificarea riscului de MSC.	III	C	14
<small>TVPC = tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminică; DAI = defibrilator automat implantabil; MSC = moarte subită cardiacă a Clasa de recomandare b Nivel de evidență c Referința care susține recomandarea</small>			

evaluați hemodinamic și electrofiziologic. Stimularea ventriculară programată poate fi utilă în identificarea pacienților la risc de MSC. Ablația transcatereter și tratamentul chirurgical pot fi o alternativă sau o terapie adițională la pacienții cu DAI și tahicardie ventriculară susținută recurentă după corectare chirurgicală a bolii cardiace congenitale⁴⁹².

9.3 Defibrilatorul automat implantabil cardiac la copii

MSC este un fenomen rar la copii și folosirea unui DAI este rară, cu o rată anuală de implantare <1 la un milion^{508,513}. Copiii la risc de MSC alcătuiesc un grup heterogen cu o gamă variată de boli cardiace subiacente, inclusiv canalopatii sau cardiomiopatii și un spectru larg de boli cardiace congenitale^{490,509}. Indicațiile pentru terapia cu DAI la adulți se aplică și la copii. Majoritatea recomandărilor pentru patologia cardiacă, relevante la copii, au un nivel de evidență B sau C.

În contrast cu ghidurile aplicabile adulților, DAI-urile nu sunt folosite de rutină la copiii cu cardiomiopatie dilatativă și disfuncție severă de VS datorită incidenței scăzute a MSC în acest grup^{514,515}. Interpretarea și compararea rezultatelor studiilor cu DAI la copii este dificilă deoarece terapia cu DAI este adesea evaluată pentru o gamă largă de patologii și include și pacienții adulți cu boală cardiacă congenitală. O serie de studii cu DAI la copii au raportat terapii adecvate pentru prevenție secundară la 40-67% dintre pacienți. Când

DAI-ul a fost folosit în prevenție primară, rata de terapii adecvate varia între 10 și 26%, pe o perioadă de urmărire de 2-4 ani^{490,508,510,511,516-519}.

Fracturarea sondei și dezizolarea acesteia, probleme vasculare, infecții și creșteri tardive ale pragului de defibrilare sunt mai frecvente la copii comparativ cu adulții, probabil datorită nivelului mai mare de activitate, dimensiunii mai mici a corpului și creșterii⁵²⁰. Studii mari au evidențiat rate anuale de fractură a sondei de 5,3 și 6,5%, vârsta <8 ani și sonda Fidelis® fiind factori de risc independenți^{521,522}. La majoritatea pacienților pediatrici, incidența terapiilor inadecvate cu șocuri electrice a fost remarcabil de mare, variind între 17 și 30%^{490,508,511,516-519}. Șocurile administrate inadecvat datorită tahicardiei sinusale, aritmiilor supraventriculare și oversensing-ului de undă T sunt frecvente și pot fi reduse prin programarea individualizată, în principal prin folosirea unor praguri crescute de detecție. La copiii mai mari, precum la adulți, se folosesc în special sistemele DAI transvenoase bicamerale. La pacienții mai tineri, se utilizează în special sistemele monocamerale pentru a evita obstrucția venoasă, lăsându-se o buclă a DAI-ului în atriu drept pentru a permite creșterea. La sugari și copii mici, alternativa cu DAI non-transvenos pare sigură și eficientă⁵¹². Aceste sisteme sunt construite prin introducerea generatorului în abdomen, o dispunere subcutanată în toracele stâng și plasarea sondei ventriculare epicardic^{508,512}. Alte variante au fost

Tratamentul aritmiilor ventriculare la copiii cu cord structural normal			
Recomandări	Clasa^a	Nivelul^b	Referința^c
Se recomandă ca, copiii asimptomatici cu ESV izolate frecvente sau un ritm ventricular accelerat și funcție normală a ventriculului să fie urmăriți periodic, fără tratament.	I	B	469,470
Tratamentul medicamentos sau ablația transcateter este recomandată copiilor cu ESV frecvente sau TV ce sunt considerate cauză de disfuncție ventriculară.	I	C	471-474
Ablația transcateter ar trebui aplicată în cazul în care terapia medicamentoasă nu este eficientă sau nu este dorită la copiii simptomatici cu TV idiopatică de TEVD/ESV sau tahicardie ventriculară fasciculară stângă sensibilă la verapamil.	IIa	B	471-474
Ablația transcateter poate fi făcută de operatori experimentați în cazul eșecului terapiei medicamentoase sau ca alternativă la tratamentul cronic medicamentos în cazul copiilor simptomatici cu TV idiopatică de TEVS/de cuspe aortice sau epicardică sau ESV.	IIa	B	473,474
Blocantele de canal de sodiu (din clasa IC) pot fi o alternativă la medicația beta-blocantă sau la verapamil la copiii cu TV de tract de eiecție.	IIa	C	471
Ablația transcateter nu este recomandată la copiii cu vârsta sub 5 ani cu excepția cazurilor în care tratamentul medicamentos nu e eficient sau TV nu e tolerată hemodinamic.	III	B	475
Folosirea verapamilului nu e recomandată la copiii <1 an	III	C	476
<small>TV = tahicardie ventriculară; TEVD = tract de eiecție al ventriculului drept; TEVS = tract de eiecție al ventriculului stâng; ESV = extrasistole ventriculare a Clasa de recomandare b Nivel de evidență c Referința care susține recomandarea</small>			

de asemenea raportate⁵⁰⁸. Creșteri tardive ale pragului de defibrilare apar mai des la aceste sisteme alternative și testarea periodică a pragului de defibrilare este importantă⁵¹².

Terapia de resincronizare a devenit un instrument util în tratamentul insuficienței cardiace la copii, în special când există indicația de stimulare antibradicardică^{523,524}. Terapia de resincronizare cu defibrilare poate avea beneficii la pacienți selecționați, mai ales la cei cu boală cardiacă congenitală corectată, dar datele care să susțină aceste afirmații sunt puține.

10. TAHICARDIILE VENTRICULARE ȘI FIBRILAȚIA VENTRICULARĂ PE CORD STRUCTURAL NORMAL

10.1 Tahicardia de tract de eiecție

Tahicardiile de tract de eiecție reprezintă originea cea mai frecventă a tahicardiei ventriculare idiopatică/ESV idiopatică^{525,534-536}. Aproximativ 70% au originea în TEVD⁵³⁶. Alte origini includ sinusurile Valsalva⁵³⁷⁻⁵⁴⁰, TEVS⁵³⁹⁻⁵⁴¹, marile vene cardiace^{195,539,541}, subepicardic^{195,539,541,542}, continuitatea mitro-aortică^{529,543} și rar artera pulmonară⁵⁴⁴⁻⁵⁴⁶. Tahicardia ventriculară focală idiopatică de tract de eiecție apare de obicei la pacienții fără afectare structurală cardiacă, totuși, anomaliile subtile de perete au fost evidențiate la IRM cardiac la unii pacienți^{547,548}. Au un mecanism focal secundar automatismului, micro-reințării sau activității declanșante⁵⁴⁹⁻⁵⁵². Tahicardia ventriculară idiopatică din TEVD apare tipic între 20 și 50 de ani, mai frecvent la femeii⁵⁵³. Există două forme tipice: TV indusă de efort/stress și TV monomorfă repetitivă ce apare în repaus. Tahicar-

dia ventriculară nesuținută repetitivă apare în 60-92% dintre cazuri în timp de TV incesantă apare doar ocazional⁵⁴⁹⁻⁵⁵².

TV susținută paroxistică separată de perioade lungi de ESV rare este mai puțin întâlnită. Episoadele se accentuează în timpul efortului și/sau stressului emoțional; testul de stress poate induce TV focală de tract de eiecție în timpul efortului sau în perioada de recuperare. Morfologia QRS tipică este de BRS cu ax inferior^{525,534-541}. ESV sau prima bătaie din TV are un interval de cuplaj relativ lung față de complexul QRS precedent⁵⁵³. TV este monomorfă, deși morfologia QRS-ului poate avea variații. Morfologiile diferite multiple de TV sunt foarte rare și ridică suspiciunea de TV pe cicatrice, precum în DAVD⁵³⁵. Cu toate că tahicardia ventriculară idiopatică de tract de eiecție este benignă, TV malignă poate apărea ocazional^{551,553}. ECG-ul în ritm sinusal este de obicei normal, cu toate acestea, aproximativ 10% prezintă BRD incomplet⁵⁵⁴. Testul de stress și IRM cardiac trebuie efectuate pentru a exclude prezența unei boli cardiace structurale, chiar și cateterismul cardiac poate fi necesar în unele situații.

Tratamentul este necesar doar dacă pacienții sunt simptomatici. Trebuie menționat că simptomele se pot datora disfuncției de VS, având în vedere că TV idiopatică poate fi o cauză de tahicardiomiopatie⁵⁵⁵. În cazul acestor pacienți, tratamentul cu blocante de canale de sodiu (agenți de clasă IC) sau ablația transcateter ar trebui luate în considerare. La pacienții cu TV/ESV din TEVD, ablația transcateter per primam este recomandată, în timp ce la cei cu TV/ESV din TEVS, ablația transcateter ar trebui luată în calcul doar în caz de eșec al terapiei medicamentoase antiaritmice.

Prevenția morții cardiace subite și tratamentul aritmiilor ventriculare la pacienții cu boală cardiacă congenitală			
Recomandări	Clasa^a	Nivelul^b	Referința^c
După evaluarea pentru determinarea cauzei evenimentului și excluderea oricărei cauze reversibile, implantarea DAI-ului este recomandată pacienților cu boală cardiacă congenitală care au supraviețuit unui stop cardiac resuscitat.	I	B	488-491
Implantarea unui DAI este recomandată pacienților cu boală cardiacă congenitală cu TV susținută simptomatică care au fost evaluați hemodinamic și electrofiziologic.	I	B	488-492
Ablația transcateter este recomandată ca terapie suplimentară sau ca alternativă la un DAI pacienților cu boală cardiacă congenitală care au tahicardie ventriculară monomorfă recurentă sau primesc terapii adecvate de la DAI la care nu există posibilitatea reprogramării dispozitivului sau a terapiei medicamentoase.	I	C	492
Terapia cu DAI este recomandată adulților cu boală cardiacă congenitală și FEVS <35%, afectare biventriculară, insuficiență cardiacă simptomatică în pofida tratamentului medicamentos optim și clasă funcțională NYHA II sau III.	I	C	493,494
Implantarea unui DAI trebuie luată în considerare la pacienții cu boală cardiacă congenitală cu sincopă de etiologie neprecizată în prezența fie a disfuncției ventriculare avansate fie a TV susținute sau FiV sau ESV.	IIa	B	488,490, 491
Implantarea unui DAI trebuie luată în discuție la pacienți selectați cu tetralogie Fallot și multipli factori de risc pentru MSC, inclusiv disfuncția de VS, TV nesuținută, durata QRS >180 ms sau TV susținută inductibilă la stimularea ventriculară programată.	IIa	B	488, 494-496
Ablația transcateter trebuie luată în discuție ca o alternativă la tratamentul medicamentos pentru pacienții cu TV monomorfă susținută simptomatică cu boală cardiacă congenitală și DAI.	IIa	B	492
Terapia cu DAI poate fi luată în discuție la pacienții cu disfuncție avansată de VD unic sau sistemic, în prezența altor factori de risc ca TV nesuținută, clasa funcțională NYHA II sau III sau regurgitarea severă a valvei atrio-ventriculare sistemice.	IIb	B	489,497, 498
Stimularea ventriculară programată poate fi luată în discuție pentru stratificarea riscului de MSC la pacienții cu tetralogie Fallot care au unul sau mai mulți factori de risc printre care disfuncția de VS, TV nesuținută și durata QRS >180 ms.	IIb	B	496
Stimularea ventriculară programată poate fi luată în discuție la pacienți cu boală cardiacă congenitală și TV nesuținută pentru a determina riscul de TV susținută.	IIb	C	acest panel de experți
Ablația chirurgicală ghidată de mapping-ul electrofiziologic poate fi luată în discuție la pacienții cu boală cardiacă congenitală care vor suferi o intervenție chirurgicală cardiacă, cu TV clinică susținută și TV monomorfă susținută inductibilă cu un istm critic identificat.	IIb	C	acest panel de experți
Ablația transcateter sau medicația antiaritmică profilactică nu sunt recomandate în cazul ESV rare asimptomatice la pacienții cu boală cardiacă congenitală și funcție ventriculară stabilă.	III	C	acest panel de experți
Stimularea ventriculară programată nu este recomandată pentru stratificarea riscului la pacienții cu boală cardiacă congenitală în absența altor simptome sau factori de risc.	III	B	acest panel de experți

DAI = defibrilator automat implantabil; MSC = moarte subită cardiacă; TV = tahicardie ventriculară; ESV = extrasistole ventriculare; FiV = fibrilație ventriculară; FEVS = fracție de ejeție ventriculară stângă; VS = ventricul stâng; VD = ventricul drept; NYHA = New York Heart Association
a Clasa de recomandare
b Nivel de evidență
c Referința care susține recomandarea

Proximitatea anatomică dintre TEVD, TEVS și marile vene cardiace limitează localizarea cu precizie a TV bazată pe morfologia QRS, cu excepția TV clasice din TEVD.

Localizarea precisă ar trebui ghidată de harta de activare și /sau mapping cu stimulare în timpul studiului electrofiziologic^{532,537-540} și ar trebui să înceapă din TEVD (incluzând sinusul arterei pulmonare), urmată de marile vene cardiace, cuspele aortice și TEVS endocardic. Când ablația transcateter într-un focar cu activare ventriculară precoce nu elimină aritmia clinică, trebuie realizată harta de voltaj epicardică.

10.1.1 Tahicardia de tract de ejeție al ventriculului drept

Clinic, TV din TEVD au lungimi de ciclu mai scurte și se asociază mai frecvent cu sincopă comparativ cu cele

din TEVS⁵⁵⁰⁻⁵⁵². Pe ECG TV/ESV de TEVD are tipic o tranziție mai lentă R/S în V4 comparativ cu TV/ESV din TEVS. În rapoarte publicate, ablația transcateter în acut de TV/ESV din TEVD are o rată de succes >95% la pacienții fără afectare structurală cardiacă când sunt realizate de operatori cu experiență^{525,534-540}; totuși, sunt disponibile doar follow-up-uri pe termen scurt^{527,528}. Rata de complicații este redusă, cu doar câteva cazuri de ruptură a TEVD, mai ales la nivelul peretelui liber⁵²⁵. De aceea, la pacienții simptomatici cu ECG de suprafață înalt sugestiv pentru TV din TEVD, se recomandă studiu electrofiziologic urmat de ablația transcateter per primam după ce harta de voltaj a confirmat originea TV/ESV la nivelul TEVD.

10.1.2 Tahicardia de tract de ejecție al ventriculului stâng

Ablația transcater a TV/ESV din TEVS necesită înțelegere în profunzime și cartografiere atentă, incluzând TEVS, cuspele aortice, artera pulmonară și epicardul^{532,556}. TEVS septal, deși în mare parte muscular, include septul membranos ventricular. Cadranul posterior constă într-un țesut fibros extins. Partea laterală și anterioară a TEVS sunt structuri musculare. Epicardic artera coronară descendentă anterioară și artera circumflexă sunt poziționate superior de porțiunea aortică a TEVS și ocupă porțiunea superioară a VS, denumit vârful VS de McAlpine⁵⁵⁷. Această zonă este o sursă majoră de TV/ESV. Tipic, TV/ESV din TEVS au un ax inferior cu tranziție precoce în VI/V2 și morfologie BRS sau BRD (70%, respectiv 30%)^{195,529,530,532,533,537-543,558}.

Rata de complicații la ablația transcater nu e neglijabilă și include complicații majore precum ruptura miocardică și tamponadă, accident vascular cerebral, leziuni valvulare și leziuni ale arterelor coronare. Deoarece este necesară o abordare combinată transseptală și retrogradă transaortică pentru cartografiere și ablație datorită structurii anatomice complexe, ablația transcater în TEVS ar trebui efectuate doar în centrele cu experiență după ce s-a încercat și terapia medicamentoasă cu cel puțin un blocant de canal de sodiu (clasa IC) și aceasta e eșuat⁵³².

10.1.3 Tahicardia ventriculară cu originea la nivelul cuspelor aortice

Tahicardia ventriculară cu originea la nivelul sinusurilor Valsalva este răspunzătoare de aproximativ 20% dintre TV idiopatice de tract de ejecție, majoritatea din cuspa coronariană stânga, urmată de cuspa coronariană dreaptă, joncțiunea dintre cuspa coronariană dreaptă și cuspa coronariană stânga și rareori cuspa fibroasă non-coronariană^{195,529,537-543}. Pe ECG apare tipic un QRS larg cu tranziție precoce în VI-V2^{537,538}. Principala complicație la ablația transcater la nivelul cuspelor aortice este ocluzia acută de arteră interventricula-

ră anterioară. De aceea este importantă identificarea ostiului arterei coronare stânga și/sau artera coronară dreaptă la angiografie, ecografie intracardiacă sau CT înainte de ablația transcater. O margine de >6 mm de artera interventriculară anterioară ar trebui observată, utilizând energia convențională cu dozarea puterii. Leziunea valvei aortice a fost rar raportată⁵⁵⁹. Până în prezent rata de complicații a fost scăzută și e posibil să nu fi fost raportate toate cazurile, având în vedere că aceste aritmii sunt ablate în centre cu experiență. De aceea ablația transcater ar trebui realizată doar după eșecul a cel puțin unui blocant de canal de sodiu (clasa IC).

10.1.4 Tahicardii ventriculare de tract de ejecție epicardice

Un abord epicardic ar trebui încercat doar după eșecul ablației transcater endocardice a TV/ESV de tract de ejecție^{195,530,539,558}. Majoritatea TV focale epicardice au originea adiacent de marile vene cardiace sau artere coronare^{195,539-541}, leziunea arterelor coronare fiind principala preocupare^{531,560-562}. Suprapunerea auriculului atrialului stâng și a grăsimii epicardice pot constitui obstacole anatomice la ablația transcater.

10.1.5 Altele (inclusiv artera pulmonară)

Ablația transcater cu succes a TV cu originea în artera pulmonară a fost descrisă doar în studii de caz sau serii de pacienți⁵⁴⁴⁻⁵⁴⁶. Totuși, nu există miocard la acest nivel cu excepția sinusurilor pulmonare⁵⁵⁶. Înregistrările ECG arată tipic BRS cu undă R înaltă în derivațiile inferioare și tranziție în V4-V5⁵⁴⁴⁻⁵⁴⁶. Rata de complicații la ablația transcater realizată în general în centre cu experiență, este necunoscută datorită numărului mic de pacienți.

10.2 Tahicardii ventriculare cu alte origini

10.2.1 Tahicardie ventriculară stângă idiopatică

TV monomorfă și polimorfă stângă idiopatică apare la pacienții cu sau fără boala cardiacă structurală. Poate fi împărțită în mai multe categorii: TV fasciculară stângă

Defibrilatorul automat implantabil cardiac la copii			
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Referința ^c
Implantarea DAI este recomandată pacienților pediatrici care au supraviețuit unui stop cardiac în absența unor cauze reversibile.	I	B	490,508, 509
Implantarea DAI în combinație cu terapia medicamentoasă este recomandată pacienților pediatrici la risc înalt cu cardiomiopatii, canalopatii moștenite sau boli cardiace congenitale.	I	B	490,510, 511
Testarea periodică a pragului de defibrilare la sistemele DAI non-transvenoase trebuie avută în vedere în timpul creșterii la copiii mici.	IIa	C	512

DAI = defibrilator automat implantabil
^a Clasa de recomandare
^b Nivel de evidență
^c Referința care susține recomandarea

sensibilă la verapamil, tahicardia cu reintrare prin ramură, TV interfasciculară și TV focală Purkinje⁵⁸².

Cea mai des întâlnită formă este TV fasciculară posterioară stângă (>90%), ce apare predominant la pacienții tineri fără afectare structurală a cordului. Pe ECG-ul de suprafață, TV fasciculară posterioară stângă are o morfologie de BRD, ax superior și QRS îngust. Ablația transcaterelor în centre cu experiența este recomandată ca primă linie de tratament, având în vedere că apare în special la tineri și că terapia pe termen lung cu verapamil nu este eficientă⁵⁶³⁻⁵⁶⁷. Rata de recurență după ablația transcaterelor cu succes variază între 0 și 20%^{564,568-570}.

TV fasciculară stângă anterioară și TV fasciculară stângă septală superioară sunt responsabile de <10% și <1% dintre TV fasciculare stângi. Pe ECG-ul de suprafață TV fasciculară stângă anterioară are morfologie de BRD și ax la dreapta, în timp ce TV fasciculară stângă septală superioară are un complex QRS îngust și ax normal sau deviat la dreapta. În ambele tipuri de TV se recomandă ablația transcaterelor ca primă linie de tratament în centre cu experiență⁵⁷¹⁻⁵⁷³.

TV prin reintrare în ramură apare la pacienții cu tulburări de conducere intraventriculare preexistente ca interval His-ventricul prelungit sau bloc de ram^{364,347,574}.

TV prin reintrare în ramură este reparabilă prin ablația transcaterelor fie în ramura stângă sau (mai frecvent) ablația transcaterelor a ramului drept, în centre cu experiența și duce la non-inductibilitate putând fi considerată curativă^{346,347,575}.

Implantarea unui DAI nu e indicată la pacienții cu un cord normal.

10.2.2 Tahicardia ventriculară cu originea la nivelul mușchiului papilar

TV idiopatică sau ESV poate apărea de la nivelul mușchilor papilari ai VD sau VS la un număr mic de pacienți⁵⁷⁶⁻⁵⁷⁸. Când au originea la nivelul mușchiului papilar stâng posterior, au morfologie de BRD și un ax superior drept sau stâng și o durată a QRS-ului

>150 ms⁵⁷⁶. În cazul în care nu răspund la medicația cu blocante de canale de sodiu (clasa IC) și/sau beta-blocante, ablația transcaterelor a TV/ESV cu originea la nivelul mușchilor papilari este o opțiune eficientă de tratament⁵⁷⁸. Cu toate acestea, menținerea stabilității cateterului în timpul realizării hărții de voltaj și a ablației în regiunea mușchilor papilari este o provocare. Un abord transeptal și ghidaj cu ecocardiografie intracardiacă trebuie avută în vedere. Regurgitarea mitrală după ablația transcaterelor cu succes este o potențială dar rară complicație.

10.2.3 Tahicardia ventriculară de inel (mitral sau tricuspidian)

Inelul mitral este responsabil de aproximativ 5% dintre toate ESV și TV idiopatică^{534,579-581}. Complexul QRS are morfologie BRD-like, undă S persistentă în V6 și tranziție a undei R în VI sau în unele cazuri între VI și V2. Incidența originii în inelul tricuspidian este descrisă la 8% dintre toate ESV și TV idiopatică⁵⁸¹. Are o morfologie BRS-like și ax la stânga. În cazul unui răspuns insuficient la antiaritmicele de clasa IC și/sau beta-blocante, ablația transcaterelor (realizată în centre cu experiență) la locul de activare cel mai precoce sau unde se identifică pe harta de voltaj cel mai bine, este tratamentul eficient pentru TV mitrale sau tricuspidiene⁵⁸¹.

10.3 Fibrilația ventriculară idiopatică

Fibrilația ventriculară idiopatică este un diagnostic de excludere, dar acest lucru s-ar putea schimba în viitor datorită unei mai bune diagnosticări a bolii cardiace structurale subiacente sau descoperirii unor noi canale patii. Implantarea DAI este ferm recomandată în profilaxie secundară.

Medicația antiaritmice cu beta-blocante și/sau antiaritmice de clasă III poate reduce, dar rareori preveni, episoadele recurente de FiV¹⁵⁴. La pacienții cu FiV și boală cardiacă structurală, precum și la cei cu FiV idiopatică, ESV cu originea în diferite zone din rețeaua Purkinje sau din TEVD pot fi identificați ca elemen-

Tratamentul tahicardiei de tract de ejecție			
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Referința ^c
Ablația transcaterelor a TV din TEVD/ESV din TEVD este recomandată pacienților simptomatici și/sau la cei la care tratamentul medicamentos nu dă rezultate (de exemplu cu beta-blocante) sau la pacienții cu declin al funcției VS dat de încălcătura aritmice cu EVS din TEVD.	I	B	525-528
Tratamentul cu blocante ale canalelor de sodiu (clasa IC) este recomandat în TV/ESV din TEVS/cuspe aortice/epicardice la pacienții simptomatici.	I	C	529-531
Ablația transcaterelor a TV/ESV din TEVS/ cuspe aortice/epicardice de către operatori experimentați după eșecul terapiei cu unul sau mai mulți blocanți de canal de sodiu (clasa IC) sau la pacienții care nu doresc medicație antiaritmice pe termen lung ar trebui luată în calcul la cei simptomatici.	Ila	B	195, 531, 533

TV = tahicardie ventriculară; ESV = extrasistole ventriculare; TEVD = tract de ejecție al ventriculului drept; TEVS = tract de ejecție al ventriculului stâng; VS = ventricul stâng
^a Clasa de recomandare
^b Nivel de evidență
^c Referința care susține recomandarea

te declanșatoare ale FiV și potențiale ținte în ablația transcateter^{467,584-588}. Ablația transcateter a ESV ce declanșează episoade recurente de FiV trebuie avută în vedere la pacienții cu episoade frecvente de FiV, dar se bazează pe prezența acestor ESV în timpul procedurii, în general după un episod de FiV sau de furtună electrică. La pacienții cu ESV spontane, se recomandă un Holter ECG de 12 derivați pre-procedural pentru a documenta morfologia ES pentru ghidarea ablației transcateter.

O rată de succes de 82%, definită ca absența FiV, TV polimorfe sau MSC, după o perioadă de >5 ani a fost raportată^{586,588}. Independent de rezultatul ablației transcateter, toți pacienții cu FiV idiopatică ar trebui să beneficieze de DAI.

10.4 Torsada vârfurilor cu interval scurt de cuplaj

Torsada vârfurilor cu interval scurt de cuplaj este o variantă rară de TV polimorfă de etiologie necunoscută. Torsada vârfurilor este caracterizată prin patternul tipic pe ECG sub forma unei activități electrice neuniforme, dar organizate, cu modificări progresive în morfologie, amplitudine și polaritate. Torsada vârfurilor cu interval scurt de cuplaj se caracterizează printr-un interval de cuplare extrem de scurt al primei bătăi premature ventriculare (<300 ms) care inițiază tahicardia. Afectează predominant tinerii cu sincopă fără o cauză clară și istoric familial pozitiv pentru MSC⁵⁸⁹⁻⁵⁹¹. În cele mai multe cazuri torsada vârfurilor degenerază în FiV. Deși mecanismele nu sunt încă bine înțelese, există o idee în direcția unui dezechilibru al sistemului nervos autonom⁵⁹². Verapamilul administrat intravenos pare să fie singurul medicament care suprimă aritmia, dar nu reduce riscul de MSC^{590,591}. În consecința, implantarea unui DAI este ferm recomandată⁵⁸⁹. În cazurile de recurență a aritmiei ventriculare declanșată de ESV în pofida tratamentului medicamentos, ablația transcateter se ia ferm în discuție. Ținta ablației transcateter este ESV care inițiază torsada vârfurilor.

II. BOLILE CARDIACE INFLAMATORII, REUMATICE ȘI VALVULARE

II.1 Miocardita

Miocardita este rezultatul patologic al afectării infecțioase și/sau autoimune a miocardului ce determină distrugerea inflamatorie a miocitelor. Ca etiologie au fost incriminate o gamă largă de agenți infecțioși, incluzând virusuri, bacterii, chlamydia, rickettsia, fungi și protozoare, precum și reacții toxice sau de hipersensibilitate⁶⁰⁹. Enterovirusurile (Coxsackie B), adenoviru-

surile, parvovirusul B9 și virusul herpetic uman tip 6 sunt printre cei mai frecvenți agenți etiologici. Miocardita poate apărea și la pacienții cu boală HIV în stadiu avansat datorită cardiotoxicității cu apoptoză celulară indusă de glicoproteina 120 virală, infecțiilor oportuniste, răspunsului autoimun, toxicității determinate de medicamente și posibil deficitelor nutriționale^{609,610}.

Aspectul microscopic tipic necesar pentru diagnosticul de miocardită este dat de prezența celulelor inflamatorii împreună cu miocitele necrotice. Conform raportului Organizației Mondiale a Sănătății, miocardita se definește ca boala inflamatorie a miocardului diagnosticată după criteriile histologice, imunologice și imunohistochimice⁶¹¹. În același document, miocardita asociată cu disfuncție cardiacă este denumită cardiomiopatie inflamatorie, ambele definiții fiind recomandate de către ESC⁵⁹³.

Astfel, biopsia endomiocardică rămâne standardul de aur pentru diagnosticul cert de miocardită și ar trebui făcută în special la pacienții cu o evoluție potențial amenințătoare de viață. Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă devine o investigație de rutină și este un test sensibil și non-invaziv pentru confirmarea miocarditei acute chiar înainte de biopsia miocardică. Investigațiile de primă intenție pentru confirmarea diagnosticului la pacienții care se prezintă cu tablou clinic sugestiv pentru miocardită includ ECG de 12 derivații, ecocardiografie transtoracică și dozarea concentrației markerilor biologici (inclusiv troponina), viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și proteina C reactivă. Diagnosticul de miocardită ar trebui făcut conform criteriilor descrise de Caforio et al⁵⁹³.

În faza acută a bolii, miocardita poate fi asimptomatică sau se poate avea o evoluție nespecifică. Luând în considerare aritmile maligne asociate, s-au definit două situații clinice diferite:

- Miocardita acută fulminantă cu tahiaritmii ventriculare maligne refractare în contextul insuficienței cardiace acute severe și prognostic nefavorabil pe termen scurt cu deces rapid prin insuficiență multiplă de organe.
- Evoluția pe termen lung până la cardiomiopatie inflamatorie cu disfuncție de VS și cu risc crescut de MSC, similar cu cel din cardiomiopatie dilatativă.

II.1.1 Miocardita acută și fulminantă

Principalele provocări clinice în miocardita acută sunt tratamentul insuficienței cardiace și al aritmiilor cu potențial fatal. Pacienții cu miocardită fulminantă au o rată ridicată de mortalitate în acut și un risc impor-

tant de tahiaritmii ventriculare refractare potențial fatale. În cazul pacienților care prezintă inițial insuficiență cardiacă sugestivă pentru cardiomiopatie dilatativă la debut și la care se ridică suspiciunea posibilă/probabilă de miocardită acută, sunt recomandate măsuri de suport cu evitarea efortului fizic și folosirea tratamentului medicamentos de inhibiție neurohormonală cu IEC și beta-blocante. Tulburările progresive de cinetică cu deteriorarea funcției VS la ecocardiografie, concentrații de troponină fluctuante sau persistente, creșterea duratei QRS și aritmii ventriculare nesuținute frecvente pot precede o aritmie susținută potențial fatală la debutul miocarditei acute^{594,612}.

Pacienții cu aritmii ventriculare sau bloc la debutul miocarditei acute necesită monitorizare prelungită ECG și internare în spital.

Boala Lyme și miocardita diferită sunt frecvent asociate cu diferite grade de bloc, ceea ce poate duce la declanșarea tahiaritmiilor ventriculare. De aceea se recomandă implantarea unui stimulator cardiac temporar la pacienții cu miocardită acută care se prezintă cu bloc simptomatic (ca și pentru alte cauze de bloc). Stimularea cu pacemaker este recomandată în cazul pacienților cu disfuncție de nod sinusal simptomatică și bloc atrioventricular post miocardită (ca și în cazul altor cauze de disfuncție de nod sinusal sau atrioventricular). Tahiaritmiile ventriculare declanșate în cazul unui bloc atrioventricular de grad înalt necesită implantarea unui stimulator cardiac temporar. Totuși, alegerea dispozitivului trebuie să reflecte prezența, extensia și prognosticul (progresie sau remisiune) disfuncției de

VS pentru a putea alege corect un stimulator cardiac sau DAI cu sau fără funcție de resincronizare cardiacă. Ținând cont de prognosticul nefavorabil al pacienților cu miocardită cu celule gigant sau sarcoidoză, implantarea unui stimulator cardiac ar trebui avută în vedere mai devreme în aceste cazuri⁵⁹⁶.

Miocardita fulminantă este o entitate clinică aparte cu prognostic nefavorabil pe termen scurt, dar relativ bun pe termen lung. Aritmiile susținute refractare sunt tipice pentru forma fulminantă de miocardită. Conform unui registru din Japonia, rata de supraviețuire pe termen scurt la pacienții cu miocardită fulminantă a fost de doar 58%^{595,613}.

Tahicardia ventriculară a fost cea mai frecventă aritmie susținută la 2148 de copii cu miocardită acută, reprezentând 76% din 341 de cazuri de aritmie pe parcursul bolii. Pacienții cu aritmie susținută au avut un risc foarte înalt de stop cardiac, de necesitatea unui suport circulator mecanic sau de deces comparativ cei fără aritmie [OR 5.4 (95% ÎI 3.9, 7.4), P<0.01]⁵⁹⁶.

Miocardita cu celule gigant este o formă severă de miocardită cu evoluție dramatică, afectând frecvent pacienții tineri. Diagnosticul este confirmat de biopsia endomiocardică care arată prezența celulelor gigante multinucleate tipice în leziuni inflamatorii. Pacienții pot dezvolta bloc ce necesită implantarea unui stimulator cardiac temporar sau permanent. Cu toate acestea furtunile electrice refractare cu tahicardii incesante sau fibrilație ventriculară au în mod particular un prognostic nefavorabil în pofida tratamentului agresiv cu medicație antiaritmică.

Tratamentul pentru prevenția recurenței TV idiopatice			
Recomandări	Clasa^a	Nivelul^b	Referința^c
Ablația transcateter realizată de operatori cu experiență este recomandată ca primă linie terapeutică la pacienții simptomatici cu TV stângă idiopatică.	I	B	346,347, 563-575
Când ablația transcateter nu este disponibilă sau nu este dorită, tratamentul cu beta-blocante, verapamil sau blocante de canale de sodiu (clasa IC) este recomandat pacienților simptomatici cu TV stângă idiopatică.	I	C	acest panel de experți
Tratamentul cu beta-blocante, verapamil sau blocante de canale de sodiu (clasa IC) este recomandată pacienților simptomatici cu tahicardie cu originea la nivelul muschilor papilari.	I	C	acest panel de experți
Tratamentul cu beta-blocante, verapamil sau blocante de canale de sodiu (clasa IC) este recomandată pacienților simptomatici cu tahicardie cu originea la nivelul inelului mitral sau tricuspidian.	I	C	acest panel de experți
Ablația transcateter sub ghidaj ecocardiografic realizată de operatori cu experiență după eșecul unuia sau mai multor blocante de canale de sodiu (clasa IC) sau la pacienți care refuză medicația antiaritmică pe termen lung ar trebui luată în calcul la pacienții simptomatici cu tahicardie cu originea la nivelul muschilor papilari.	Ila	B	576-578
Ablația transcateter sub ghidaj ecocardiografic realizată de operatori cu experiență după eșecul unuia sau mai multor blocante de canale de sodiu (clasa IC) sau la pacienți care refuză medicația antiaritmică pe termen lung ar trebui luată în calcul la pacienții simptomatici cu tahicardie cu originea la nivelul inelului mitral sau tricuspidian.	Ila	B	534, 579-581
TV = tahicardie ventriculară a Clasa de recomandare b Nivel de evidență c Referința care susține recomandarea			

Surprinzător, într-un studiu retrospectiv pe pacienți adulți post miocardită acută, cei cu forme fulminante au avut un prognostic pe termen lung mai bun comparativ cu cei cu forme non-fulminante. După 11 ani, 93% dintre pacienții cu miocardită fulminantă erau în viață fără transplant cardiac, comparativ cu doar 45% la cei cu forme non-fulminante⁶¹⁴.

Suportul hemodinamic activ cu dispozitiv de asistare cardiopulmonara percutanată sau cu balon de contracțiune aortic în plus față de terapia medicamentoasă, sunt recomandate pentru pacienții cu miocardită acută sau fulminantă pentru a putea depăși faza acută, dar deseori curabilă a miocarditei. Suportul percutanată cardiopulmonar trebuie introdus dacă TV sau FiV nu răspund la 3 până la 5 tentative de defibrilare⁵⁹⁴.

Asocierea importantă dintre miocardita nedagnosticată și MSC este accentuată prin datele obținute post-mortem, care relevă faptul că miocardita este implicată în 8,6-44% dintre MSC la tineri⁶¹⁵⁻⁶¹⁸.

Date despre agenții etiologici sunt rare. Miocardita cu Chlamydia a fost incriminată în MSC a 5 din 15 tineri atleți suedezi după identificarea ARN-ului de Chlamydia în cordul acestora⁶¹⁹.

În faza acută a miocarditei, implantarea unui DAI ar trebui amânată până la rezolvarea episodului acut. Având în vedere ca miocardita se poate vindeca complet, indicația și momentul oportun de implantare a unui DAI rămân controversate chiar și după faza acută. Depășirea perioadei acute până la recuperare completă cu ajutorul unui defibrilator cardiac extern portabil la pacienții cu miocardită și TV sau FiV pare să fie o opțiune terapeutică promițătoare^{598,599}. Prezența blocului sau a aritmiilor ventriculare maligne la pacienții cu miocardită cu celule gigant sau sarcoidoză poate duce la implantarea precoce a unui DAI din cauza riscului înalt cunoscut de MSC aritmice sau necesitatea de transplant cardiac⁶⁰⁰.

11.1.2 Miocardita urmată de cardiomiopatie inflamatorie

Miocardita a fost identificată drept cauză de CMD în până la 10% dintre cazuri în studii prospective mari.

Cardiomiopatia inflamatorie este implicată în patogeniza cardiomiopatiei dilatative, cu prognostic nefavorabil. În studiile ce au urmărit pacienții cu miocardită pe termen lung s-a observat că 21% dezvoltă CMD⁶²⁰.

Pe de altă parte, un genom viral a fost identificat în miocardul a doua treimi dintre pacienții cu disfuncție de VS considerată idiopatică. Mai mult, infecția virală miocardică persistentă poate constitui o cauză majoră de progresie a disfuncției de VS la pacienții cu CMD cu suspiciune de miocardită în antecedente⁶²¹. Totuși, aceste observații nu au fost confirmate de Kindermann et al.⁵⁹⁷, care au observat că prezența imunohistologică a infiltratului inflamator în miocard este principalul factor asociat cu creșterea de 3 ori a riscului de deces de cauză cardiacă sau de transplant cardiac. Pe o perioadă de urmărire de 5 ani, 61% dintre pacienții în clasa NYHA III sau IV cu imunohistologie pozitivă care nu primeau beta-blocante au decedat sau au avut nevoie de transplant cardiac⁵⁹⁷.

La pacienții cu TV susținută simptomatică documentată, de etiologie neprecizată, ar trebui să se ridice suspiciunea de miocardită și ar fi necesar o IRM cardiacă care poate evidenția țesut fibrotic miocardic anormal, localizat frecvent subepicardic sau intramural. Într-o cohortă de 405 pacienți cu suspiciune de miocardită, toți pacienții care au murit subit sau au avut MSC resuscitată sau descărcări ale DAI-ului au avut imagini IRM anormale⁶⁰¹. Ablația transcater cu radiofrecvență, cu succes, a focarelor aritmogene epicardice în miocardită a fost recent descrisă⁶²².

Tratamentul medicamentos al aritmiilor la pacienții cu boală cardiacă inflamatorie nu diferă de principiile clinice general aplicate. Tratamentul aritmiilor în afara fazei acute ar trebui să se facă conform ghidurilor ESC de aritmie și dispozitive implantabile în insuficiența cardiacă.⁸ În general, indicația pentru DAI în cardiomiopatia inflamatorie este aceeași ca în cazul CMD non-ischemice. În prevenția secundară a MSC, implantarea unui DAI la pacienții cu miocardită este recomandată după un stop cardiac prin FiV sau după TV simptomatică. Terapia de resincronizare cardiacă cu funcție de defibrilare este recomandată în prevenție primară la

Tratamentul fibrilației ventriculare idiopatică			
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Referința ^c
Implantarea DAI este recomandată supraviețuitorilor unei FiV idiopatică.	I	B	154, 583
Ablația transcater a ESV care declanșează FiV recurentă ce duce la intervenția DAI-ului este recomandată când este realizată de medici cu experiență.	I	B	467, 584-587
Ablația transcater a ESV care declanșează furtună electrică este recomandată când este realizată de medici cu experiență.	I	B	467, 584-587

DAI = defibrilator automat implantabil; EVS = extrasistole ventriculare; FiV = fibrilație ventriculară
^a Clasa de recomandare
^b Nivel de evidență
^c Referința care susține recomandarea

Tratamentul torsadei vârfurilor			
Recomandări	Clasa^a	Nivelul^b	Referința^c
Implantarea DAI este recomandată pacienților cu diagnostic cert de torsadă de vârfuri cu interval scurt de cuplaj.	I	B	589
Administrarea de verapamil intravenos pentru stoparea în acut/prevenția furtunii electrice sau a terapiei recurente date de DAI ar trebui luată în calcul.	IIa	B	590,591
Ablația transcatereter pentru oprirea/prevenția furtunii electrice sau a terapiei recurente date de DAI ar trebui luată în calcul.	IIa	B	586

DAI = defibrilator automat implantabil
a Clasa de recomandare
b Nivel de evidență
c Referința care susține recomandarea

pacienții cu disfuncție de VS (FEVS <35%) și BRS în clasa funcțională NYHA II-IV.⁸ Cum funcția VS se poate îmbunătăți la cei cu cardiomiopatie inflamatorie datorită evoluției naturale a bolii și/sau tratamentului corespunzător al insuficienței cardiace, implantarea unui DAI/TRC-D nu ar trebui făcută prematur.

11.2 Endocardita

Aritmiile în endocardita infecțioasă sunt factori predictivi de prognostic rezervat⁶²³. Totuși, nu există recomandări particulare de tratament în afara principiilor generale. Formarea unui abces la nivelul inelului valvular (mai frecvent aortic decât mitral) poate determina bloc atrioventricular de grad I sau II. Apariția unui bloc atrioventricular de novo la un pacient cu endocardită ar trebui să ridice suspiciunea clinică de abces. Degradarea hemodinamică acută determinată de insuficiența aortică acută secundară endocarditei poate duce la

apariția tahicardiei ventriculare susținute și este o indicație de intervenție chirurgicală precoce⁶⁰⁵.

11.3 Boala cardiacă reumatismală

Reumatismul articular acut poate cauza pancardită cu afectarea pericardului, miocardului și endocardului. Nu sunt date specifice legate de aritmiile ventriculare în boala cardiacă reumatismală și tratamentul lor ar trebui să se facă după principiile generale.

Blocul atrioventricular complet în timpul bolii cardiace reumatismale este rar și de obicei tranzitoriu. Stimularea cardiacă temporară e luată în discuție când apar aritmii ventriculare simptomatice sau grave.

11.4 Pericardita

MSC poate apărea în timpul pericarditei printr-o serie de procese patologice; acestea includ atât procese restrictive cât și constrictive ce apar în urma traumatismului, inflamației, agenților neoplazici sau infecțioși.

Tratamentul aritmiilor ventriculare în bolile inflamatorii			
Recomandări	Clasa^a	Nivelul^b	Referința^c
Se recomandă ca pacienții care se prezintă tahiaritmii ventriculare susținute amenințatoare de viață în contextul suspiciunii clinice de miocardită să fie transferați într-un centru de referință cu posibilitatea de monitorizare hemodinamică, cateterism cardiac și biopsie endomiocardică și de a folosi dispozitive de asistare cardio-pulmonară și terapii antiaritmice specializate.	I	C	593-596
Implantarea unui stimulator cardiac temporar este recomandată pacienților cu bradicardie și/sau bloc complet care declanșează aritmii ventriculare în faza acută a unei miocardite/pancardite.	I	C	593,594
Terapia antiaritmice trebuie luată în calcul la pacienții cu TV susținută sau nesusținută simptomatici în faza acută a unei miocardite.	IIa	C	594
Implantarea unui DAI sau stimulator cardiac la pacienții cu boală cardiacă inflamatorie ar trebui făcută după rezolvarea episodului acut.	IIa	C	593,597
La pacienții cu TV susținută cu degradare hemodinamică care apare după rezoluția episodului acut implantarea unui DAI trebuie luată în considerare dacă speranța de viață e >1 an cu status funcțional bun.	IIa	C	8
Un defibrilator portabil trebuie luat în considerare ca bridging până la recuperarea completă sau până la implantarea unui DAI la pacienții cu boală cardiacă inflamatorie cu disfuncție sistolică severă reziduală de VS și/sau instabilitate electrică.	IIa	C	598,599
Implantarea unui DAI poate fi făcută precoce la pacienții cu miocardită cu celule gigant sau sarcoidoză care au avut aritmie ventriculară cu instabilitate hemodinamică sau stop cardiac resuscitat, datorită prognosticului rezervat al acestor patologii, dacă speranța de viață e >1 an cu status funcțional bun.	IIb	C	600
Dovada inflamației persistente la nivelul miocardului la evaluarea imunohistochimică și/sau fibroză anormal localizată la IRM cardiac după miocardită acută pot fi considerate indicatori adiționali ai riscului crescut de MSC în bolile inflamatorii cardiace.	IIb	C	601

DAI = defibrilator automat implantabil; IRM = imagistică prin rezonanță magnetică; MSC = moarte subită cardiacă; TV = tahicardie ventriculară
a Clasa de recomandare
b Nivel de evidență
c Referința care susține recomandarea

Totuși, nu există o legătură specifică între aritmiile ventriculare și pericardită. Mai mult, MSC la acești pacienți este frecvent de cauză hemodinamică și nu aritmică.

11.5 Sarcoidoza cardiacă

Sarcoidoza cardiacă este o entitate clinică rară și dificil de diagnosticat cu un spectru larg de manifestări care variază de la modificări ECG subtile la pacienți asimptomatici până la insuficiență cardiacă și MSC. Sarcoidoza cardiacă este o cauză rară de tahicardie ventriculară (5% dintre toate cardiomiopatiile non-ischemice ce determină TV).

Studii făcute folosind hărți de voltaj cardiac au demonstrat prezența unei cicatrice întinse și confluențe cu localizare predominant epicardică la nivelul VD. Cicatricile de VS au fost parcelare la nivelul septului bazal, peretelui anterior și regiunilor perivalvulare. Un astfel de substrat este capabil de a întreține un număr mare de circuite reintrante.

Ablația transcateter în asociere cu medicația antiaritmică este terapie paliativă eficientă pentru oprirea furtunii de TV și eliminarea a una sau mai multe TV inductibile la majoritatea pacienților, dar recurențele sunt frecvente și aceștia necesită suport DAI^{624,625}.

11.6 Boala cardiacă valvulară

Boala cardiacă valvulară, atât în perioada preoperatorie cât și după corecția chirurgicală, predispune la apariția aritmiei ventriculare. Din punct de vedere etiologic, creșterea masei miocardice, dilatarea ventriculară, stressul exercitat la nivelul pereților ventriculari cât și ischemia subendocardică în absența bolii cardiace ischemice, împreună cu leziuni miocardice cronice și fibroza iatrogenă post-chirurgicală, pot fi responsabile de creșterea incidenței tahiaritmiilor ventriculare complexe ce se pot asocia cu TV susținută sau MSC⁶⁰⁶. Substratul aritmic malign poate fi accentuat cu asocierea, frecventă, a afectării cardiace structurale, în special a bolii cardiace ischemice și insuficienței cardiace.

În trecut, mai mulți investigatori au descris o incidență crescută a tahicardiei ventriculare nesusținute la pacienții cu boală valvulară aortică sau mitrală^{626,627}. În studii mai vechi despre evoluția naturală a bolii cardiace valvulare, MSC s-a înregistrat la 15-20% dintre adulții cu stenoză aortică, la vârsta medie de 60 ani. Printre pacienții simptomatici neoperați, MSC are o prevalență de până la 34%^{628,629}. Într-un studiu, 60% dintre toate decesele apărute în timpul urmăririi post-operatorii a pacienților cu insuficiență mitrală severă au fost datorate MSC⁶³⁰.

Un studiu realizat pe 348 de pacienți cu insuficiență mitrală datorată flail-ului de valvă mitrală a arătat ca

MSC nu este rară la pacienții vârstnici tratați conservator. Având în vedere că, corecția chirurgicală a acestui tip de insuficiență mitrală pare să fie urmată de scăderea incidenței MSC, repararea chirurgicală ar trebui făcută precoce, cu evaluarea obligatorie în prealabil a bolii cardiace ischemice asociate⁶³¹. După corecția insuficienței mitrale, mai mult de două episoade de tahicardie ventriculară nesusținută în timpul monitorizării ambulatorii au fost predictive pentru MSC în timpul urmăririi pe o perioadă de 9 ani⁶³². Ratele generale de MSC la pacienții cu valve protetice au variat semnificativ, între 15 și 30%, cu un risc anual estimat de 0,2-0,9%⁶³³. Pe un lot de 1533 de pacienți la care s-a făcut înlocuire de valvă mitrală sau aortică, 6% dintre toate decesele au fost cauzate de aritmii⁶³⁴. Într-un studiu în cooperare cu SUA, MSC a fost responsabilă de 23% dintre decesele apărute în înlocuirea valvei mitrale și 16% în înlocuirea valvei aortice^{635,636}.

Martinez Rubio et al⁶⁰⁷ a demonstrat că inductibilitatea TV, împreună cu supraîncărcarea de volum a VS, sunt factori predictivi pentru evenimente aritmice maligne la pacienții care se prezintă cu TV, FiV sau sincopă. Un studiu electrofiziologic este de mare importanță clinică la pacienții care dezvoltă TV după chirurgia valvulară. În până la 30% dintre cazuri, TV (apărută în mare parte la 1 lună de la intervenția chirurgicală) s-a datorat reintrării prin ram- o aritmie curabilă prin ablația transcateter⁶⁰⁸.

Boala cardiacă valvulară ca etiologie prezumtiv dominantă a reprezentat 7% din patologia pacienților care au primit DAI în prevenție secundară⁶⁰². Experiența unui singur centru a arătat că 31 de pacienți cu boala cardiacă valvulară și tahiaritmii ventriculare maligne care erau protejați prin DAI au avut prognostic favorabil. Supraviețuirea lor a fost non-inferioară față de cei cu boală cardiacă ischemică asociată și a fost mai bună comparativ cu cei cu CMD⁶⁰². În experiența lui Yang et al.⁶⁰³, pacienții cu boala cardiacă valvulară și disfuncție reziduală de VS după intervenția chirurgicală valvulară care au fost beneficiați de o abordare adaptată în ceea ce privește implantarea DAI-ului în prevenție primară, au avut interval liber de aritmii și supraviețuire generală similară cu cei cu cardiomiopatie ischemică.

Recent, s-a demonstrat că pacienții cu boala cardiacă valvulară care au primit DAI în prevenție primară sau secundară a MSC au avut rate de terapii adecvate ale DAI-ului similare cu cei cu boală cardiacă ischemică sau CMD⁶⁰⁴.

12. RISCUL ARITMIC LA POPULAȚII SELECTATE

12.1 Pacienții cu afecțiuni psihiatrice

12.1.1 Epidemiologie

Pacienții cu schizofrenie, anorexie nervoasă sau alte tulburări psihiatrice au o rată mai mare decât era de așteptat de MSC⁶⁴³, legată atât de aceste patologii cât și de tratamentul lor. De exemplu, pacienții cu schizofrenie au un risc de trei ori mai mare de MSC comparativ cu populația generală.⁶⁴⁴ Mai mult, o serie de medicamente antipsihotice și antidepresive sunt cunoscute pentru creșterea riscului de aritmii ventriculare și MSC,⁶³⁹ principalul mecanism fiind considerat torsada varfurilor⁶⁴⁵.

Ray et al.⁶⁴⁶ a studiat asocierea dintre utilizarea medicației antipsihotice (majoritatea antipsihotice convenționale) și MSC la >480000 de pacienți și a găsit dovada unui efect dependent de doză, mai crescut la cei cu boli cardiovasculare. În alt studiu mare de Ray et al.,⁶⁴⁷ asocierea cu MSC a fost demonstrată și pentru antipsihoticele atipice cu un efect dependent de doză.

Un studiu recent de Wu et al.⁶³⁹ a luat 17718 de pacienți cu aritmie ventriculară și/sau MSC dintre cei care luau medicație antipsihotică pentru a examina efectul acesteia asupra riscului de aritmie ventriculară/MS. Medicația antipsihotică a fost asociată cu un risc de 1,53 ori mai mare de aritmii ventriculare și/sau MSC (95% interval de încredere 1,38, 1,70; p<0,005) și antipsihoticele cu efect de blocare a canalelor de potasiu via gena hERG (the human *Ether-à-go-go*-Related Gene) au avut riscul cel mai mare de aritmie ventriculară și/sau MSC (vezi Tabelul 6).

12.1.2 Diagnosticul

Medicamente precum antidepresivele triciclice sunt asociate cu o creștere a intervalului QTc și torsada varfurilor comparativ cu inhibitorii de recaptare ai serotoninei. Blocarea importantă a canalelor de sodiu și factorii de risc de bază, incluzând aici aritmii precedente, funcție a VS alterată, terapia concomitentă cu digoxin și hipopotasemia (diuretice), sunt frecvent implicate^{638,642,648,649}. Asocierea diferitelor medicamente trebuie cu atenție monitorizată chiar dacă acestea nu prelungesc intervalul QT.

12.1.3 Tratamentul

Evaluarea profilului de risc cardiac este recomandată, iar în cazul unor constatări pozitive, evaluarea de către un cardiolog. După inițierea medicației, un control cardiologic este recomandat, iar în cazul prelungirii QTc >500 ms sau simptome cardiace noi, tratamen-

mul trebuie reevaluat⁶⁴¹. Utilizarea concomitentă a unui medicament care interacționează cu metabolismului altui medicament ce prelungeste QT-ul trebuie evitată. Este importantă cunoașterea tuturor medicamentelor care interacționează, inclusiv cele procurate fără prescripție medicală⁶⁴¹.

12.2 Pacienți cu afecțiuni neurologice

12.2.1 Moartea subită în epilepsie

MS în epilepsie este definită ca o moarte non-accidentală la o persoană cu epilepsie. Cele mai multe cazuri s-au înregistrat în timpul nopții și nu au avut martori⁶⁵⁰. Cel mai mare factor de risc pentru MS în epilepsie este reprezentat de crizele epileptice frecvente, în special cele generalizate tonico-clonice⁶⁵¹⁻⁶⁶⁰.

Pacienților cu epilepsie ar trebui să li se facă screening ECG pentru a exclude patologii care mimează epilepsia. Mai mult, epilepsia se poate datora unor canalopatii neurologice, putând exista interacțiuni între anomaliile canalelor ionice de la nivelul cordului și de la nivel cerebral^{658,661-664}. Cel mai bun mod de a preveni MS în epilepsie este de a maximiza controlul crizelor epileptice.

12.2.2 Boli neuromusculare

Distrofiile musculare sunt un grup de afecțiuni ereditare ce afectează mușchiul scheletic și cardiac. Afectarea cardiacă apare ca un proces degenerativ cu fibroză și înlocuire cu țesut gras a miocardului⁶⁶⁶ și cele mai frecvente manifestări sunt cardiomiopatia dilatativă și defectele de conducere, care pot coexista. În toate distrofiile musculare, implicarea musculaturii respiratorii poate afecta calitatea și durata vieții și trebuie avut în vedere un dispozitiv profilactic.

Afectarea cardiacă este cel mai frecvent întâlnită la pacienții cu distrofie Duchenne și Becker, distrofie miotonică tip I (boala Steinert), Emery-Dreifuss și distrofia musculară a centurilor tip IB⁶⁶⁶ (Tabel 7). Dezvoltarea cardiomiopatiei dilatative este comună la cei cu distrofie musculară Duchenne și Becker⁶⁶⁶. Aritmiile (ESV și TV nesuștinută) și tulburările de conducere apar după dezvoltarea cardiomiopatiei dilatative și de aceea tratamentul aritmiilor trebuie să urmeze recomandările pentru pacienții cu CMD. În distrofia musculară Duchenne, MS apare în principal la pacienții cu insuficiență atât musculară cât și respiratorie. Proporția de decese datorate aritmiei este incertă, dar aritmiile cardiace și MS se pare că au un rol similar în aceste patologii comparativ cu alte forme de cardiomiopatie dilatativă non-ischemică⁶⁶⁶.

Distrofia miotonică tip I (boala Steinert) se asociază deseori cu tulburări de conducere ce necesită stimula-

re cardiacă, cu sau fără CMD (Tabel 7) până la o treime din decesele apărute la acești pacienți sunt subite și neașteptate⁶⁶⁶. Într-un rezumat a 18 studii (1832 de pacienți) realizat de Petri et al.⁶⁶⁷, blocul atrioventricular de grad I a fost raportat la aproape 30% dintre pacienți, durata QRS >120 ms la 20% dintre pacienți, ESV la 15% dintre pacienți și TV nesușținută la 4% dintre pacienți. Disfuncția de VS a fost raportată la 7,2% dintre pacienți și FiA sau flutter-ul atrial în 5% dintre cazuri. Bazându-se pe incidența mare a tulburărilor de conducere, s-a speculat că MSC în boala Steiner se datorează în principal de tulburările de conducere dezvoltate progresiv; totuși, dovada unor MS la pacienții cu stimuloare cardiace⁶⁷³ și TV spontane sau inductibile sugerează că aritmiile ventriculare sunt responsabile de o parte din MS.

Lallemand et al.⁶⁶⁸ a studiat pacienți cu boala Steiner și a făcut o serie de măsurători invazive ale intervalului HV arătând că apariția unei noi tulburări de conducere este urmată în următorii 5 ani de prelungirea conducerii infra-hissiene. Similar, un studiu de Laurent et al.⁶⁷³ a sugerat că prelungirea intervalului HV >70 ms la evaluarea prin studiu electrofiziologic invaziv este factor de predicție pentru apariția blocului atrioventricular complet în următorii 6 ani. Groh et al.⁶⁶⁹ a investigat 406 pacienți adulți cu distrofia miotonică tip I confirmată genetic, arătând că severitatea tulburărilor de conducere atrio-ventriculare sau intraventriculare și prezența aritmiilor atriale sunt factori de risc independenți pentru MS. Într-un studiu mare observațional retrospectiv de Wahbi et al.⁶⁷², studiul electrofiziologic urmat de implantarea unui stimulator cardiac la pacienții cu interval HV >70 ms a redus MS comparativ cu pacienții care au fost urmăriți doar cu ECG-uri seriate.

La pacienții cu distrofie Emery-Dreifuss și distrofie musculară a centurilor tip IB asociate cu mutații ale lamininei A sau C, MS a fost responsabilă de 30% dintre toate decesele⁷¹.

Studiind unele serii de pacienți cu cele două distrofii laminină A/C s-a emis ipoteza că dezvoltarea blocu-

lui atrioventricular este asociat cu prognostic negativ și terapia cu stimulator cardiac este insuficientă pentru prevenția MSC, de aceea implantarea profilactică a unui DAI în detrimentul stimulatorului cardiac este recomandată⁶⁷⁴. Factorii de risc pentru MS și terapii adecvate ale DAI-ului includ TV nesușținută, FEVS <45%, sexul masculin și mutații nonsens ale lamininei A sau C.⁷¹ Tratamentul distrofiei rare X-linkate recesive Emery-Dreifuss asociată cu mutații în gena emerinii este complicat din cauza lipsei datelor clinice; în absența unor informații genetice specifice pare rezonabil să adoptăm strategia terapeutică pentru forma dominantă de Emery-Dreifuss^{666,671}.

12.3 Pacientele gravide

12.3.1 Aritmii nelegate de cardiomiopatie peripartum

12.3.1.1 Epidemiologie

Sarcina contribuie la riscul crescut în cazul femeilor cu boală cardiacă structurală^{675,679-681}. Există o creștere semnificativă a riscului de evenimente cardiace în cazul femeilor cu sindrom de QT lung congenital în perioada post-partum (40 de săptămâni după naștere) și medicația beta-blocantă ar trebui continuată în timpul sarcinii și post-partum. Femeile cu sindrom Brugada nu au risc în perioada sarcinii și peripartum^{683,684}.

12.3.1.2 Diagnostic

Palpitațiile pot fi cauzate de extrasistole atriale sau ventriculare sau chiar tahicardie sinusală și majoritatea sunt benigne^{677,685-688}. Exacerbări simptomatice de tahicardie paroxistică supraventriculară apar la mulțe paciente în timpul sarcinii. Tahicardia ventriculară de novo poate apărea în timpul sarcinii^{677,686-688} și poate fi legată de nivelul crescut de catecolamine⁶⁸⁹. Riscul de tahicardii ventriculare recurente este mai mare în cazul celor cu TV în antecedente și boală cardiacă structurală^{676,690,691}.

12.3.1.3 Tratamentul

Când sunt găsite aritmii benigne, pacienții trebuie liniștiți și sfătuiți să evite stimulentele precum cofeina,

Tratamentul aritmiilor ventriculare în boala cardiacă valvulară			
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Referința ^c
Implantarea unui DAI este recomandată pacienților cu boală cardiacă valvulară care, după corectarea chirurgicală, îndeplinesc criteriile pentru prevenția primară sau secundară a MSC.	I	C	602-604
Tratamentul chirurgical al insuficienței aortice acute secundare endocarditei, asociată cu TV susținută, este recomandat, dacă nu există contraindicații.	I	C	605,606
Studiul electrofiziologic cu posibilitatea ablației transcateret ar trebui avut în vedere în cazul pacienților care dezvoltă TV după intervenția chirurgicală valvulară pentru a identifica și vindeca TV prin reintrare în ram.	Ila	C	607,608
<small>MSC = moarte subită cardiacă; TV = tahicardie ventriculară; DAI = defibrilator automat implantabil. a Clasa de recomandare b Nivel de evidență c Referința care susține recomandarea</small>			

fumatul și alcoolul. Tahiaritmiile simptomatice trebuie tratate prin ablația transcateter înainte de apariția sarcinii, dacă aceasta a fost planificată. Dacă este necesară terapia medicamentoasă se recomandă inițierea acesteia cât mai târziu în sarcină și în dozele cele mai mici eficiente.

Aritmiile ce apar în timpul sarcinii la pacientele fără afectare cardiacă structurală sunt de obicei sensibile la medicația beta-blocantă^{675,692,693}. Sotalolul și blocanții de canal de sodiu (clasa IC) pot fi administrați în absența afectării cardiace structurale dacă beta-blocantele nu sunt eficiente.

În timp ce primul trimestru de sarcină este asociat cu cel mai mare risc teratogen, expunerea la medicamente mai târziu în sarcină poate avea efecte adverse asupra creșterii și dezvoltării fetale precum și de creștere a riscului pro-aritmice. Administrația Alimentatiei și Medicamentelor (FDA) a definit cinci categorii pentru utilizarea medicamentelor antiaritmice în cursul sarcinii⁶⁹⁴:

- A: studii controlate nu arată nici un risc (fără medicație antiaritmice)
- B: șansa de afectare fetală este izolată (sotalol, lidocaină)
- C: potențialele beneficii sunt mai mari ca riscurile (chinidină, adenzină, metoprolol, propranolol, verapamil, diltiazem, digoxin, flecainidă, propafenonă)
- D: dovadă ridicată de risc (fenitoină, amiodaronă)
- X: contraindicate

Tratamentul farmacologic al TV idiopatice din TEVD este cu verapamil sau beta-blocante (metoprolol sau sotalol) ca profilaxie, dacă sunt asociate cu simptome severe sau afectare hemodinamică. TV idiopatică fasciculară stângă nu răspunde de obicei la beta-blocante și poate fi tratată cu verapamil; mecanismul acestei tahicardii depinde de intrarea lentă a calciului în fibrele Purkinje parțial depolarizate¹. Ablația transcateter

poate fi necesară în cazurile refractare la medicație sau în cazul tahicardiilor prost tolerate hemodinamic. Pacientele cu DAI pot avea o sarcină normală fără afectare fetală⁶⁹⁵⁻⁶⁹⁷. Dacă indicația de DAI apare în timpul sarcinii, se poate avea în vedere folosirea unui DAI subcutanat pentru a evita fluoroscopia, având ca limitare experiența redusă existentă.

12.3.2 Aritmiile legate de cardiomiopatia peripartum

Cardiomiopatia peripartum se definește ca insuficiența cardiacă cauzată de disfuncția de VS ce apare către sfârșitul sarcinii sau în lunile ce urmează nașterii⁷⁰⁰. Cauza cardiomiopatiei peripartum nu este sigură, iar infecțiile, inflamația și procesele autoimune pot avea un rol^{1,701}. Incidența a fost estimată la 50 din 100000 de nașteri de feți vii⁷⁰². Rata estimată a mortalității asociate cu cardiomiopatia peripartum în SUA a variat între 6 și 10%⁷⁰³. Studii recente au indicat că, cardiomiopatia peripartum poate fi o manifestare a formei familiale de CMD asociată cu mutații genetice⁷⁰⁴.

Cardiomiopatia peripartum are de obicei ca tablou clinic insuficiența cardiacă secundară disfuncției sistolice de VS ce apare către sfârșitul sarcinii sau în lunile ce urmează nașterii. Ventriculul stâng poate fi nedilatată, dar FE este aproape întotdeauna redusă (<45%)⁶⁹⁸. În această definiție recentă fereastra de timp nu este strict definită⁷⁰⁵. Ca rezultat, pot apărea aritmii ventriculare complexe și stop cardiac subit. Cardiomiopatia post-partum trebuie exclusă în cazul femeilor ce prezintă TV cu debut nou ce apare în ultimele 6 săptămâni de sarcină sau în perioada precoce post-partum⁷⁰⁶.

Ghidurile pentru tratamentul insuficienței cardiace acute trebuie aplicate⁸. În timpul sarcinii IEC, BRA și inhibitorii reninei sunt contraindicați^{699,707}. Tratamentul beta-blocant se recomandă tuturor pacienților cu insuficiența cardiacă, dacă este tolerat; beta-blocantele cu efect beta I-adrenoceptor preferențial (de exemplu

Riscul aritmice la pacienții cu afecțiuni psihiatrice			
Recomandări	Clasa^a	Nivelul^b	Referința^c
Ajustarea dozei sau întreruperea tratamentului cu medicamentul răspunzător este recomandată când, după tratamentul cu medicație antipsihotică, intervalul QTc >500 ms sau crește cu >60 ms comparativ cu QTc de bază.	I	C	637
Monitorizarea nivelului de potasiu seric pentru a evita hipopotsemia este recomandată în timpul tratamentului cu medicație antipsihotică.	I	C	638
Se recomandă evitarea tratamentului cu mai mult de un medicament care alungește intervalul QT.	I	C	639 640
Ar trebui luată în considerare evaluarea intervalului QT înainte de inițierea tratamentului și în timpul titrării dozelor medicației antipsihotice.	IIa	C	638, 641, 642

QTc = interval QT corectat
a Clasa de recomandare
b Nivel de evidență
c Referința care susține recomandarea

metoprolol) sunt preferate. Atenololul trebuie evitat⁷⁰⁸. Antagoniștii de receptor mineralocorticoid trebuie evitați. Aritmiile ventriculare cu risc vital trebuie cupate prin conversie electrică. Implantarea unui DAI pacienților cu aritmii ventriculare sau FE scăzută trebuie realizată conform ghidurilor în vigoare. Totuși, rata relativ mare (50%) de recuperare spontană a CMD-ului după naștere trebuie avută în vedere când se iau aceste decizii⁷¹⁰.

12.4 Sindromul de apnee în somn (SAS)

12.4.1 Bradiaritmii și tahiaritmii

12.4.1.1 Epidemiologie

Date privind prevalența SAS-ului în populația generală nu sunt univoce din cauză heterogenității ridicate a populației studiate; cu toate acestea, conform unui studiu populațional riguros, bazat pe dovezi, care a determinat caracteristicile epidemiologice ale SAS, prevalența bolii la 602 adulți cu vârste cuprinse între 30 și 60 de ani a fost 9% pentru femei și 24% pentru bărbați.⁷¹³ Prevalența aritmiilor depinde foarte mult de comorbiditățile prezente în diferite populații. Date din studiul *Busselton Health Study*⁷¹⁴ și *Wisconsin Sleep Cohort*⁷¹⁵ sugerează că SAS este asociat cu mortalitate crescută. Existența unei legături cu MSC a fost disputată.

Recent Gami et al.⁷¹² a arătat că SAS-ul asociat cu o saturație nocturnă medie în oxigen <93% și o saturație minimă de <78% sunt factori de risc independenți pentru MSC ($p < 0.0001$). De aceea, prezența SAS-ului ar trebui inclusă în lista de investigații pentru stratificarea riscului de MSC.

Frecvența aritmiilor, în special nocturne, crește o dată cu severitatea sindromului de apnee-hipopnee⁷¹⁶⁻⁷¹⁸.

12.4.1.2 Diagnostic

Cele mai frecvente aritmii care apar la pacienții cu sindromul de apnee-hipopnee sunt bradicardia sinusală, pauza sinusală, blocul atrioventricular de grad I și grad II tip I (Mobitz I) și o frecvență crescută a ESV⁷¹⁹⁻⁷²⁴. Un pattern circadian al aritmiilor ventriculare^{712,725-729} și o rată mai mare a MSC în timpul somnului (de la miezul nopții către 6 A.M.) a fost demonstrat.

12.4.1.3 Tratament

La momentul actual nu există dovezi care să sugereze o deviere de la tratamentul standard al aritmiilor ventriculare în sindromul de apnee-hipopnee; mai mult, valoarea presiunii continue pozitive a aerului necesară pentru prevenția aritmiilor ventriculare și a MSC nu este încă definită^{711,730-733}.

Nu se poate spune dacă tratamentul corespunzător al SAS poate modifica manifestările clinice și evita

Tabel 6. Riscul de aritmii ventriculare și/sau MSC legate de medicația antipsihotică utilizată în cazul a 17.718 pacienți. Cu acordul Wu et al.⁶³⁹

Clasa și medicamentul antipsihotic	Grupul investigat, număr	Grupul control, număr	OR brut	95% ÎI	OR ajustat	95% ÎI
Utilizarea antipsihoticelor	5625	5117	1,84	1,67 la 2,03	1,53	1,38 la 1,70
Antipsihotice de primă generație	2070	1770	2,02	1,76 la 2,33	1,66	1,43 la 1,91
Clorpromazin	248	218	1,98	1,28 la 3,05	1,45	0,93 la 2,27
Clopentixol	30	25	2,66	0,71 la 10,04	2,40	0,46 la 12,48
Clotiapiin	135	117	2,68	1,33 la 5,39	2,16	1,03 la 4,53
Flupentixol	400	382	1,28	0,92 la 1,78	1,07	0,77 la 1,51
Haloperidol	833	730	1,83	1,47 la 2,27	1,46	1,17 la 1,83
Loxapin	14	14	1,00	0,14 la 7,10	0,49	0,04 la 5,87
Proclorperazin	272	172	2,04	1,60 la 2,61	1,69	1,32 la 2,17
Tioridazin	194	173	2,17	1,24 la 3,79	1,78	1,01 la 3,15
Trifluoperazin	87	73	1,88	1,02 la 3,44	1,37	0,73 la 2,57
Antipsihotice de generația a II-a	4017	3736	1,63	1,45 la 1,84	1,36	1,20 la 1,54
Amisulprid	90	88	1,14	0,56 la 2,34	0,94	0,45 la 1,96
Aripriprazol	35	34	1,14	0,41 la 3,15	0,90	0,31 la 2,59
Clozapin	141	130	2,64	1,09 la 6,38	2,03	0,83 la 4,94
Olanzapin	245	221	2,01	1,23 la 3,29	1,64	0,98 la 2,72
Quetipin	1421	1326	1,51	1,26 la 1,82	1,29	1,07 la 1,56
Risperidon	1163	1066	1,67	1,36 la 2,05	1,39	1,13 la 1,72
Sulpiride	1015	930	1,59	1,29 la 1,95	1,26	1,02 la 1,56
Ziprasidon	27	26	1,20	0,37 la 3,93	0,80	0,24 la 2,67
Zotepin	154	142	1,86	0,97 la 3,56	1,50	0,77 la 2,91

ÎI=interval de încredere; OR=odds ratio

necesitatea implantării unui stimulator cardiac în cazul pacienților la care aritmiile sunt legate strict de evenimentele obstructive respiratorii⁷³³⁻⁷³⁹.

Noi terapii inovatoare de stimulare centrală pentru tratamentul sindromului de apnee-hipopnee folosind stimularea nervului frenic și stimularea cailor aeriene superioare pentru forma obstructivă sunt în cercetare⁷⁴⁰.

12.5 Aritmii induse de medicamente

12.5.1 Interacțiuni între substanțe medicamentoase datorită unei boli cardiace de substrat subiacente

Când există suspiciunea unei aritmii induse de medicație, orice agent cauzator ar trebui întrerupt. În plus, ar trebui făcută o evaluare completă pentru a exclude factorii de risc cardiovascular care ar putea contribui la episodul aritmic. Aritmia indusă de medicamente trebuie suspectată dacă a fost exclus un substrat aritmogen moștenit sau dobândit și pacientul este tratat cu agenți care sunt cunoscuți pentru capacitatea de modificare a proprietăților electrice ale cordului (de exemplu prelungirea intervalului QT) sau de producere a unor dezechilibre hidroelectrolitice.

În cazul pacienților cu hipertrofie de VS, folosirea sotalolului a fost asociată cu evenimente aritmice⁷⁴³. Similar, există o preocupare legată de utilizarea flecainidei și propafenonei la acești pacienți, mai ales în cazul celor cu hipertrofie semnificativă de VS (grosimea peretelui VS >1,4 cm) și/sau boală cardiacă ischemică subiacentă⁷⁴⁴.

Blocantele de canal de sodiu nu trebuie administrate pacienților cu infarct miocardic în antecedente¹²⁹ sau TV susținută datorată afectării cardiace structurale. Alte medicamente cu activitate de blocare a canalelor de sodiu, precum antidepresivele triciclice, ar trebui

evitate în aceste circumstanțe. Dacă funcția ventriculară este anormală, evaluarea și tratamentul ar trebui să fie similare cu acelea recomandate pacienților cu aritmii ventriculare în absența medicației antiaritmice.

12.5.2 Interacțiunea medicament-medicament (datorată unor medicamente și combinații particulare)

Multe medicamente non-cardiace inhibă canalele de potasiu (<http://www.crediblemeds.org>) și sunt asociate cu risc de tahiaritmii de tipul torsada vârfurilor la pacienții susceptibili. Tratamentul cu anumite antibiotice, precum chinolonele sau azitromicina, crește semnificativ riscul de deces și aritmii cardiace^{125,745-747}. Alte antibiotice din clasa macrolidelor, incluzând eritromicina și claritromicina (metabolizate de asemenea de enzimele citocromului P450 3A4), s-a demonstrat că pot crește riscul de TV polimorfă și deces de cauză cardiacă, mai ales la femei⁷⁴⁸. Combinația dintre inhibitorii sistemului renină-angiotensină și antibiotice precum co-trimoxazol cu hiperpotasemie neidentificată a fost asociată recent cu un risc crescut de moarte subită⁷⁴⁹.

Medicamentele cu efect de blocare a canalelor de sodiu, precum antidepresivele triciclice, pot produce alungirea QRS și sindrom Brugada tipic pe ECG⁷⁵⁰. Toxicitatea antraciclinelor este dependentă de doză, cu doze crescute cumulate ce cresc riscul de cardiomiopatie și aritmii letale^{751,752}. 5-fluorouracilul poate cauza fibrilație ventriculară prin spasm coronarian. Veninul de broască poate produce toxicitate clinică similară cu digoxinul⁷⁵⁶; s-a raportat că produsele din plante precum ceaiul de degețel-roșu produc efecte similare^{757,758}. Multe alte medicamente pot produce spasm coronarian⁷⁵⁹⁻⁷⁶¹.

Independent de medicamentul care a cauzat torsada vârfurilor, tratamentul trebuie orientat spre evitarea tratamentului medicamentos la pacienții cu risc înalt

Riscul aritmic la pacienții cu boli neuromusculare			
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Referința ^c
Controlul anual este recomandat pacienților cu distrofii musculare, chiar și în faza ocultă a bolii când aceștia sunt asimptomatici și ECG-ul este normal.	I	B	665-668
Se recomandă ca pacienții cu boli neuromusculare care au aritmii ventriculare să fie tratați la fel ca cei fără patologii neuromusculare.	I	C	acest panel de experți
Implantarea unui stimulator cardiac permanent este recomandat pacienților cu boli neuromusculare și bloc atrio-ventricular de grad III sau bloc atrioventricular de grad II avansat la orice nivel anatomic.	I	B	669
Implantarea unui stimulator cardiac permanent poate fi luat în considerare în cazul pacienților cu distrofie miotonică tip I (boala Steinert), sindromul Kearns-Sayre sau distrofia musculară a centurilor asociate cu orice grad de bloc atrioventricular (inclusiv gradul I) având în vedere riscul crescut de progresie.	IIb	B	666, 669-672
Utilizarea unui DAI poate fi luată în considerare în distrofie miotonică tip I (boala Steinert), Emery-Dreifuss și distrofia musculară a centurilor tip IB când există indicație de pacing și dovada unor aritmii ventriculare.	IIb	B	71,669, 672-674

ECG = electrocardiogramă; DAI = defibrilator automat implantabil
^a Clasa de recomandare
^b Nivel de evidență
^c Referința care susține recomandarea

Tabel 7. Afectare cardiacă în distrofiile musculare. Adaptată cu permisiunea Groh et al.⁶⁶⁶

Miopia	Gena	Afectarea cardiacă	Frecvență afectării cardiace	Aritmie ventriculară	Aritmie atrială	MSC raportată
Duchenne	Distrofina	CMD	>90%	ESV	doar în stadiile tardive	da
Becker	Distrofina	CMD	60-75%	TV asociată CMD	asociată cu CMD	da
Miotonică tip I	expansiune repetitivă CGT	tulburare de conducere și CMD	60-80%	TV, indicație de DAI	dependentă de vârstă	da, 30% dintre decese
Miotonică tip 2	expansiune repetitivă CGT	tulburare de conducere	10-25%	neobișnuită	neobișnuite	da
Emery-Dreifuss	emerina, laminina A și C	tulburare de conducere și CMD	>90%	TV, indicație de DAI	frecvente, paralizie atrială	da, 30% dintre decese
Miopia centurilor tip IB	laminina A și C	tulburare de conducere și CMD	>90%	TV, indicație de DAI	frecventă	da, 30% dintre decese
Miopia centurilor tip 2C-2F	sarcoglicani	CMD	<25%	neobișnuită	date limitate	necunoscută
Miopia centurilor tip 2I	proteina legată de fukutina	CMD	20-80%	neobișnuită	nu a fost raportată	necunoscută
Facioscapulohumerală	contractie repetată D4Z4	tulburare de conducere	5-15%	rare TV	rară	nu

CMD = cardiomiopatie dilatativă; DAI = defibrilator automat implantabil; TV = tahicardie ventriculară; ESV = extrasistole ventriculare
a Clasa de recomandare
b Nivel de evidență
c Referința care susține recomandarea

și aritmie indusă de medicament. Magneziul i.v poate cupa episoadele de torsadă a vârfulor fără a scurta neaparat QT-ul, chiar atunci când nivelul magneziului seric este normal⁷⁶². Stimularea temporară este foarte eficientă în tratamentul torsadei vârfulor. Se poate utiliza și izoprotenerolul. Eliminarea oricărui medicament ce poate fi incriminat și corectarea anomaliilor hidroelectrolitice sunt recomandate în cazul acestor pacienți.

12.5.3 Riscul pro-aritmic al medicației antiaritmice

Antiaritmicele au efecte directe la nivelul canalelor ionice cardiace. Flecainida, propafenona și chinidina au

efecte blocante ale canalelor de sodiu⁷⁶³. În studii clinice mari precum CAST și CASH, blocantele de canale de sodiu au crescut mortalitatea la pacienții cu infarct miocardic în antecedente^{129,764}. Tendințe asemănătoare au fost observate în studii anterioare cu mexiletină³⁶³ și disopiramidă³⁶². În cazul pacienților tratați pentru TV susținută, aceste medicamente pot produce episoade de TV susținută mai frecvent și mai greu de convertit^{765,766}.

D-sotalolul, agentul care prelungeste QT-ul (antiaritmie pur de clasă III) crește puțin mortalitatea într-un studiu clinic randomizat în cazul pacienților cu infarct îndepărtat¹³⁷. În studiul clinic DIAMOND (Danish In-

Tratamentul riscului aritmic în timpul sarcinii

Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Referința ^c
Implantarea unui DAI este recomandată dacă apare indicația în timpul sarcinii.	I	C	675
Medicația beta-blocantă se recomandă în timpul sarcinii și post-partum pacienților cu sindrom de QT lung sau TVPC.	I	C	675,676
Metoprololul, propranololul sau verapamilul p.o este recomandat pentru tratamentul cronic al TV idiopatice susținute.	I	C	675,677
Cardioversia electrică imediată este recomandată pentru TV susținută, mai ales dacă este asociată cu instabilitate hemodinamică.	I	C	675,677
Sotalolul sau procainamida i.v ar trebui luate în considerare pentru cardioversia în acut a TV monomorfe susținute stabile.	IIa	C	675
Amiodarona i.v ar trebui luată în considerare pentru cardioversia în acut a TV susținute monomorfe când se asociază cu instabilitate hemodinamică, când e refractară la cardioversia electrică sau nu răspunde la alte medicamente.	IIa	C	675,677, 678
Ablația transcatereter poate fi avută în vedere pentru tratamentul tahicardiilor refractare la medicație și care sunt prost tolerate.	IIb	C	675

DAI = defibrilator automat implantabil; TV = tahicardie ventriculară; TVPC = tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminică;
a Clasa de recomandare
b Nivel de evidență
c Referința care susține recomandarea

investigators of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide) 3,3% dintre pacienți cu insuficiență cardiacă severă au avut torsadă de vârfuri în primele 72h de tratament cu dofetilide⁷⁶⁷. Amiodarona poate cauza torsadă de vârfuri mai puțin frecvent ca alte antiaritmice ce prelungesc QT-ul⁷⁶⁸.

Bradiaritmiile sunt urmarea unor efecte farmacologice comune ale digoxinului verapamilului, diltiazemului și beta-blocantelor. Unele aritmii sunt tipice pentru intoxicația digitalică: automatism atrial, joncțional sau ventricular crescut combinat deseori cu bloc atrio-ventricular.

În majoritatea cazurilor, tratamentul include întreruperea medicamentului, monitorizarea ritmului și menținerea unui nivel normal al potasemiei. Magneziul i.v și stimularea temporară pot fi utile⁷⁶². Isoproterenolul se poate folosi pentru creșterea frecvenței cardiace și scurtarea duratei potențialului de acțiune ventricular, pentru eliminarea depolarizărilor și a torsadei de vârfuri^{762,769-771}.

12.5.4 Efectul proaritmice datorat unor factori declanșatori

Câțiva factori declanșatori, precum hipopotasemia (<3,5 mM), o creștere rapidă a potasiului extracelular și hipomagnezemia sunt asociate de asemenea cu aritmii ventriculare și MSC^{772,775}. Hipomagnezemia este clasic asociată cu TV polimorfă sau torsadă de vârfuri, care pot răspunde la administrarea de magneziu i.v.^{774,775} Hipopotasemia cu sau fără hipomagnezemie poate fi responsabilă de aritmii ventriculare la pacienții cu hipertensiune și insuficiență cardiacă (precipitate de folosirea diureticelor tiazidice sau de ansă)⁷⁷⁴. Multiplii factori precum bradicardia, ischemia, spasmul coronarian, tromboza, infometarea și toxicitatea acută alcoolică/sevrajul alcoolic^{777,778}, pot favoriza apariția aritmiilor ventriculare și a MSC. DAI-ul poate duce la apariția aritmiei ventriculare⁷⁷⁹⁻⁷⁸¹.

Excluderea oricăror medicamente responsabile de aritmii și corecția dezechilibrelor hidroelectrolitice sunt recomandate în cazul acestor pacienți.

12.6 Moartea subită cardiacă după transplantul de cord

Multe studii clinice au dovedit că MSC este frecventă după transplantul de cord (>10% dintre cei cu transplant)⁷⁸². Unii dintre pacienți pot suferi de MSC după un istoric de câteva episoade de rejet sever de grefă.

La pacienții cu rejet acut de grefă, sistemul de conducere poate fi afectat, ducând la aritmii ventriculare și MS. Acești pacienți sunt la risc înalt de apariție a aritmiilor în timpul stresului hemodializei sau plasmaferezei⁷⁸³. Afectarea coronariană apare la majoritatea pacienților cu transplant de cord și MS; aceasta se poate datora hiperpotasemiei, hemodializei sau plasmaferezei ca factori declanșatori ai evenimentului, dar poate fi de asemenea deces având drept cauză primară aritmia.

Implantarea unui DAI după transplantul de cord poate fi adecvat în cazul pacienților selectați la risc înalt⁷⁸⁴.

12.7 Moartea subită cardiacă la atleți

Atleții par să aibă un risc mai mare de MSC comparativ cu non-atleții²⁶: incidența anuală a MSC la tinerii atleți (<35 ani) este estimată între 0,7 până la 3,0 la 100000 atleți⁷⁸⁸. În cazul atleților mai vârstnici incidența e mai mare și e de așteptat să crească o dată cu vârsta⁷⁸⁹. Intensitatea activității și vârsta atletului sunt factorii de risc principali.

Cele mai frecvente cauze de MS la atleții tineri sunt patologiile aritmogene moștenite (cardiomiopatii și canalopatii) și boală cardiacă ischemică (atât congenitală cât și dobândită). În SUA, Registrul Național al Morții Subite la Atleți a fost stabilit la Minneapolis Heart Institute în anul 1980 și a raportat 1866 de MS la indivizi cu vârsta sub 40 ani după o perioadă de urmărire de 27 ani. Datele lor arată că 36% dintre toate MS din registru sunt cauzate de patologii cardiovasculare confirmate, cele mai frecvente fiind CMH (36%), anomaliile congenitale ale arterelor coronare (17%), miocardita (6%), DAVD (4%) și canalopatiile (3,6%)²⁷. În Italia, cercetătorii din regiunea Veneto au realizat un studiu de cohortă prospectiv în care au fost incluși persoane <36 ani implicate în competiții sportive între 1979 și

Tratamentul aritmiilor legate de cardiomiopatia peripartum			
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Referința ^c
Cardioversia electrică sau defibrilarea este recomandată femeilor însărcinate care prezintă TV instabilă hemodinamic sau FiV.	I	B	698
Tratamentul standard al insuficienței cardiace cu evitarea medicamentelor contraindicate în sarcină (IEC, BRA, inhibitori ai reninei) se recomandă femeilor gravide.	I	C	698,699

TV = tahicardie ventriculară; FiV = fibrilație ventriculară; IEC = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocanți ai receptorilor angiotensinei II

a Clasa de recomandare
b Nivel de evidență
c Referința care susține recomandarea

Tratamentul aritmiilor ventriculare și bradiaritmii în sindromul de apnee în somn			
Recomandări	Clasa^a	Nivelul^b	Referința^c
Sindromul de apnee în somn trebuie avut în vedere în diagnosticul diferențial al bradiaritmii.	IIa	B	711
Prezența sindromului de apnee în somn și saturarea scăzută în oxigen pot fi considerați factori de risc pentru MSC la pacienții cu afectarea respirației în timpul somnului.	IIb	C	712
<small>MSC = moarte subită cardiacă a Clasa de recomandare b Nivel de evidență c Referința care susține recomandarea</small>			

1999. DAVD a fost incriminată drept cauză a MSC la 24% dintre acești atleți, urmată de boala coronariană aterosclerotică (20%), origine anormală a arterelor coronare (14%) și prolaps de valvă mitrală (12%)²⁶. În cazul atleților cu vârsta mai înaintată (>35-40 ani), la fel ca în populația generală, boală cardiacă ischemică aterosclerotică este responsabilă de mai mult de jumătate din cazuri²⁹.

Evaluarea înainte de competiții pare eficientă⁷⁹⁰ în prevenirea MSC, dar programele de screening diferă mult între diferitele țări europene și între Europa și SUA⁷⁹¹. Screening-ul cardiac ar trebui adaptat în funcție de vârsta atleților cu luarea în calcul a factorilor de risc specifici vârstei. În cazul atleților tineri (≤35 ani), evaluarea ar trebui orientată către identificarea cardiomiopatiilor și canalopatiilor (vezi secțiunile 8 și 9). În cazul atleților mai vârstnici, boala cardiacă ischemică este cea mai frecventă cauză de MSC și monitorizarea ar trebui să fie ținută către identificarea semnelor de ischemie⁷⁹².

Asociația Europeană de Prevenție și Reabilitare Cardiovasculară a emis recomandări pentru evaluarea indivizilor activi de vârstă medie/seniori care fac activități sportive în timpul liber⁷⁹². Schema de evaluarea a riscului pentru persoanele active de vârstă medie este evidențiată în Figura 4 (vezi mai jos)

Recent Menafoglio et al.⁷⁸⁵ a evaluat implicațiile legate de volumul de muncă, productivitatea și costurile strategiei preventive la 785 de atleți cu vârste cuprinse între 35-56 de ani angrenați în sporturi de intensitate ridicată. O nouă anomalie cardiovasculară a fost diagnosticată în 2,8% dintre atleți și costul a fost 199\$ per atlet. Autorii au concluzionat că evaluarea este fezabilă cu un cost rezonabil⁷⁸⁵.

Este important ca antrenorii și personalul din facilitățile sportive să fie instruiți pentru a face față situațiilor de urgență, să facă resuscitare cardiopulmonară și să utilizeze defibrilatorul automat extern^{179,786}.

12.8 Sindromul Wolf-Parkinson-White

Sindromul WPW reprezintă o cauză destul de rară de MSC, cu o incidență estimată între 0,05 și 0,2% pe an⁷⁹⁴. MSC poate apărea prin fibrilație atrială cu răspuns ventricular rapid ce degenerază în fibrilație ven-

triculară⁷⁹⁵. Principalul factor de risc pentru MSC este prezența unei căi accesorii cu refractaritate anterogradă scurtă. Într-un registru prospectiv recent pe o perioadă de 8 ani pe 2169 pacienți cu sindrom WPW, MSC a apărut în principal la pacienții ce aveau căi accesorii cu perioade refractare anterograde ≤240 ms și tahicardie reintrantă atrio-ventriculară ce a inițiat FiA⁷⁹³.

Studiul electrofiziologic cu ablație transcatereter este recomandat pacienților cu sindrom WPW care au fost resuscitați din stop cardiac subit prin FiA și conducere rapidă pe calea accesorie cauzând FiV⁷⁹⁶. Studiul electrofiziologic ar trebui avut în vedere și ablația transcatereter ar trebui efectuată dacă pacientul este simptomatic (de exemplu prin sincopa sau palpitații) și/sau perioada refractară a căi accesorii să fie ≤240 ms⁷⁹³. Studiul electrofiziologic ar trebui să includă măsurarea celui mai scurt interval RR preexcitat în timpul FiA induse (sau celui mai scurt interval RR preexcitat în timpul stimulării atriale), determinarea numărului și localizării căii accesorii, caracteristicile anterograde și retrograde ale căii accesorii și a nodului atrio-ventricular și perioada refractară efectivă a căilor accesorii și a ventriculului la diferite lungimi de ciclu.

Tratamentul cu antagoniști de calciu (verapamil) sau digoxin trebuie evitat la pacienții cu WPW deoarece aceste medicamente pot crește conducerea anterogradă pe calea accesorie prin creșterea perioadei refractare prin nodul atrio-ventricular.

12.9 Prevenția MSC la vârstnici

Utilizarea medicației antiaritmice la vârstnici trebuie ajustată luându-se în considerare metabolizarea renală și hepatică diminuate, modificările în compoziția organismului și prezența co-morbidităților. Riscul interacțiunilor medicamentoase trebuie luat în considerare și ar putea fi necesară ajustarea dozelor. În absența unor contraindicații specifice, beta-blocantele pot fi administrate pacienților vârstnici după un infarct miocardic acut, pentru că s-a demonstrat că previn MSC la cei cu vârste >65 ani⁷⁹⁷.

DAI-urile sunt folosite extensiv la vârstnici: analize de subgrup atât în studiul AVID cât și în MADIT-II au demonstrat beneficii echivalente ale DAI-ului atât la pacienții tineri cât și la vârstnici^{63,153}. O metaanaliză ce

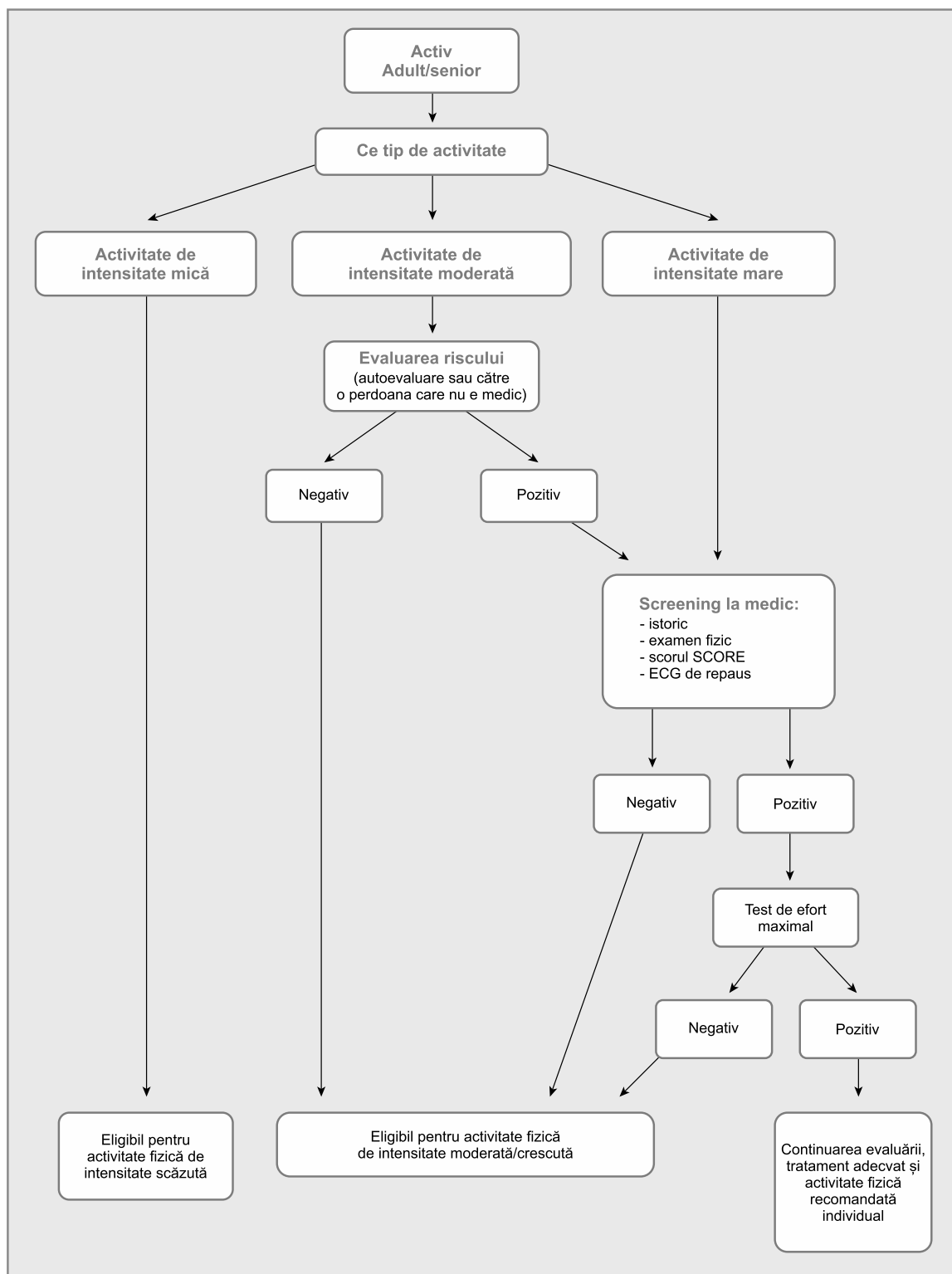


Figura 4. Proposed pre-participation evaluation protocol for asymptomatic active adult or senior individuals. Adapted with permission from Borjesson et al.⁷⁹².

ECG = electrocardiogram; PA = physical activity; SCORE = systematic coronary risk evaluation.

combină datele din studiile clinice de prevenție primară a MSC (*Multicenter UnSustained Tachycardia Trial-MUST, MADIT-II, DEFINITE* și *SCD-HeFT*) a arătat că terapia cu DAI reduce mortalitatea globală la pacienții cu vâr-

sta ≥ 75 ani în absența complicațiilor legate de DAI (HR 0,73 (95% ÎI 0,51, 0,974), $P=0,03$)⁷⁹⁸. Interesant însă că o altă metaanaliză a sugerat că terapia cu DAI ar putea avea mai puține beneficii în cazul pacienților vârstnici

cu disfuncție sistolică severă de VS (HR 0,75 (95% ÎI 0,69, 0,91))⁷⁹⁹. Datele reunite din studiile de prevenție secundară (AVID, CASH și CIDS) au arătat că terapia cu DAI a redus semnificativ mortalitatea globală și de cauză aritmică la pacienții ≥ 75 de ani (mortalitate globală HR 1,06 (95% ÎI 0,69, 1,64), $P=0,79$), moarte de cauză aritmică HR 0,90 (95% ÎI 0,42, 1,95), $P=0,79$)⁸⁰⁰. Studii observaționale și date din registre din practica clinică zilnică legate de prevenția primară arată că nu se poate exclude implantarea unui DAI doar pe criteriul vârstei^{801,802}.

Decizia de implantare a unui DAI trebuie să aibă în vedere consecințele dispozitivului asupra calității vieții: într-un substudiu din MADIT-II nu s-a stabilit o scădere semnificativă a calității vieții ajustată la speranța de viață pentru pacienții ≥ 65 de ani⁸⁰³. În general, vârsta nu este un criteriu pentru a stabili utilizarea adecvată a unui DAI, deoarece și un octogenar care moare subit poate avea un status funcțional foarte bun chiar și cu o lună anterior decesului⁸⁰⁴. Judecata clinică împreună cu dorința pacientului și/sau familiei poate contribui la decizia de abatere de la recomandările de implantare ale unui DAI.

12.10 Aspecte legate de finalul vieții

Pacienții cu patologii terminale dezvoltă frecvent condiții ce predispun la aritmii (hipoxie, durere și tulburări electrolitice) și până la 20% dintre cei cu DAI primesc șocuri electrice în ultima săptămână a vieții lor^{805,807,808}.

Discutarea problemei dezactivării DAI-ului cu pacientul și familia pentru a preveni producerea suferinței și durerii excesive unei persoane pe moarte este o necesitate, dar de multe ori este uitată. Trebuie să se acorde importanță dorinței pacientului, prin respectarea atât a consimțirii informate cât și a refuzului informat. Când pacienții nu pot lua singuri această decizie, un membru al familiei sau o persoană desemnată ar trebui să-și spună părerea sau, în cazul în care aceasta există, voința exprimată prin testament trebuie îndeplinită^{805,808,809}.

Datorită complexității problemei, informații exhaustive despre cum se aplica recomandările în cazul acesta pot fi consultate în cele două documente de consens

ale EHRA⁸⁰⁵ și Heart Rhythm Society⁸⁰⁹. În plus, regulile și legislația locală trebuie luate în calcul.

Dezactivarea poate fi făcută prin programarea aparatului sau, dacă nu e disponibil, prin aplicarea unui magnet direct deasupra dispozitivului. Este preferabil să se suspende doar terapiile antitahicardice și să se mențină stimularea pentru bradicardie pentru a evita agravarea simptomatologiei.

13. LACUNE ÎN EVIDENȚĂ

- Prima manifestare clinică a morții subite este adesea letală. De aceea, identificarea pacienților la risc de MS rămâne „piatra filozofală” a prevenției MS. Stratificarea riscului pentru prevenția primară a MSC cu ajutorul tehnicilor invazive și neinvazive este încă nesatisfăcătoare. Noile abordări ce includ efectuarea profilului genetic, monitorizare periodică ECG și tehnici de imagistică necesită evaluare. Studiarea celor mai bune metode de identificare a populației asimptomatice la risc de MS este urgentă. Sunt necesare metode simple și ieftine aplicabile maselor populaționale.
- Asigurarea unui traiect rapid și eficient de îngrijire este de cea mai mare importanță pentru a crește supraviețuirea victimelor morții subite. Este necesară mai multă cercetare pentru stabilirea strategiei optime în cazul „lanțurilor” de supraviețuire, inclusiv în ceea ce privește protocolul pre-spitalicesc și intra-spitalicesc.
- Succesul prevenirii bolii cardiace ischemice și insuficienței cardiace datorate infarctului miocardic a redus substanțial rata de MS. Este nevoie de mai multă cercetare a altor cauze de MS pentru a reduce și mai mult rata de MS.
- Mai mult de jumătate dintre victimele MS au fracție de ejecție VS conservată. Programe de cercetare destinate înțelegerii mecanismului de MS la pacienții cu FEVS conservată sunt o urgență, necesitând probabil o abordare interdisciplinară ce include cardiologi, geneticieni, epidemiologi și cercetători în știința de bază și de translație. O asemenea cercetare ar trebui să conțină o mai

Tratamentul aritmiilor induse de medicamente proaritmogene			
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b	Referința ^c
Retragerea medicamentului cauzator este recomandat oricând există suspiciunea de aritmii induse de agentul respectiv și a fost exclus alt substrat aritmogen.	I	B	362
În pofida unei posibile cauze corectabile pentru aritmiile ventriculare, necesitatea implantării profilactice a unui DAI trebuie luată în considerare bazat pe evaluarea riscului individual de dezvoltare a aritmiilor ventriculare cu risc vital.	Ila	C	741,742

DAI = defibrilator automat implantabil
a Clasa de recomandare
b Nivel de evidență
c Referința care susține recomandarea

Prevenția MSC la atleți			
Recomandări	Clasa^a	Nivelul^b	Referința^c
Evaluarea atentă a istoricului pentru a descoperi o patologie cardiovasculară subiacentă, tulburări de ritm, episoade sincopale sau antecedente heredocolaterale de MSC este recomandată la atleți.	I	C	acest panel de experți
În cazul descoperirii unor anomalii ECG sugestive de afectare cardiacă structurală, se recomandă ecocardiografie și/sau IRM cardiac.	I	C	acest panel de experți
Examenul fizic și un ECG de repaus de 12 derivații trebuie avut în vedere pentru screening-ul dinaintea competițiilor sportive la tinerii atleți.	IIa	C	acest panel de experți
Persoanele de vârstă medie care încep exerciții fizice de intensitate mare ar trebui evaluate cu consemnarea istoricului, cu examen fizic, scorul SCORE și ECG de repaus.	IIa	C	785
Personalul din facilitățile sportive ar trebui instruit în resuscitare cardiopulmonară și utilizarea corectă a unui defibrilator automat extern.	IIa	C	179, 786
<small>IRM = imagistică prin rezonanță magnetică, ECG = electrocardiogramă, SCORE = Systematic Coronary Risk Evaluation (Evaluarea sistematică a riscului coronarian), MSC = moarte subită cardiacă a Clasa de recomandare b Nivel de evidență c Referința care susține recomandarea</small>			

bună identificare a pacienților cu cardiomiopatii moștenite și patologii aritmogene dobândite, stratificarea riscului de MS la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție conservată și riscul de MS la pacienții cu fibrilație atrială.

- Defibrilatoarele portabile pot fi opțiuni terapeutice de interes la pacienți selecționați, dar sunt necesare studii randomizate mai mari înainte ca indicația să fie clar definită.
- Studii clinice randomizate despre fezabilitatea studiului electrofiziologic în stratificarea riscului precoce post infarct miocardic sunt garantate.
- A trecut mai mult de un deceniu de la publicarea unor studii clinice randomizate folosite ca reper pentru prevenția primară a MSC, care s-au folosit până în prezent ca bază pentru utilizarea DAI-ului la pacienții cu disfuncție sistolică de VS și insuficiență cardiacă. Profilul pacienților și tratamentele s-au schimbat semnificativ de atunci: pacienții de azi sunt mai vârstnici și au mai multe comorbidiități precum fibrilația atrială, boală renală cronică și altele. De aceea, noi studii clinice sunt necesare pentru a evalua potențialul beneficiu al prevenției primare a MSC cu DAI pentru populația de azi. Deoarece nu sunt în desfășurare la momentul actual studii clinice randomizate relevante, datele

din registre prospective pot clarifica această problemă clinică importantă.

- Este nevoie de mai multă cercetare pentru a stabili intervenții bazate pe dovezi care să reducă impactul psihosocial și să optimizeze îngrijirea și susținerea pacienților și familiilor la risc de MSC.
- Mulți dintre pacienții cu FE scăzută vor simți o îmbunătățire a FEVS în timp. Unii dintre ei vor primi un DAI fără o indicație clară, în timp de alții pot rămâne la risc înalt de MS în ciuda recuperării funcției VS. Se impune mai multă cercetare a tratamentului celui mai bun al acestor pacienți pentru a permite un management personalizat și optim al MS.
- Utilizarea TRC(-D) la pacienți cu fibrilație atrială și rolul ablației nodului atrio-ventricular nu au fost clar definite în afara unor seturi de date observaționale. Există o nevoie clară de studii clinice randomizate puternice în cazul acestui grup de întâlnit de pacienți.
- Domeniul aritmiilor și cardiomiopatiilor moștenite a beneficiat de progrese majore în ultimii 20 de ani, în principal datorită disponibilității diagnosticului genetic și datelor clinice din registrele mari. Un număr mare de pacienți cu aritmii și cardiomiopatii dobândite mor în continuarea înainte

Tratamentul pacienților cu sindrom Wolf-Parkinson-White			
Recomandări	Clasa^a	Nivelul^b	Referința^c
Ablația transcatereter este recomandată pacienților cu sindrom WPW care au fost resuscitați din stop cardiac subit prin FIA și conducere rapidă pe calea accesorie cauzând FiV.	I	B	793
Ablația transcatereter ar trebui luată în considerare în cazul pacienților cu sindrom WPW care sunt simptomatici și/sau au o cale accesorie cu perioadă refractară ≤240 ms.	IIa	B	793
<small>WPW = Wolf Parkinson White; FIA = fibrilație atrială; FiV = fibrilație ventriculară a Clasa de recomandare b Nivel de evidență c Referința care susține recomandarea</small>			

Managementul aspectelor legate de finalul vieții			
Recomandări	Clasa^a	Nivelul^b	Referința^c
Discutarea aspectelor legate de finalul vieții cu pacienții care au indicație de implantare de DAI trebuie luată în calcul anterior implantării și în momente cheie de-a lungul evoluției bolii.	IIa	C	805,806
Dezactivarea DAI-ului trebuie avută în vedere când starea clinică se deteriorează.	IIa	C	805,806
DAI = defibrilator automat implantabil a Clasa de recomandare b Nivel de evidență c Referința care susține recomandarea			

de stabilirea diagnosticului, sugerând necesitatea unei alte strategii de diagnosticare. Lacune științifice există în protocoalele de stratificare a riscului pentru patologii precum sindromul Brugada, sindromul de QT scurt, DAVD și majoritatea cardiomiopatiilor dilatative non-ischemice.

- TV-urile agravează prognosticul pacienților cu diferite boli cardiace structurale. Noi antiaritmice sau alte terapii medicale sunt necesare urgent pentru a permite unui spectru populațional mai larg să fie protejat de primul episod sau episoa-

de recurente cu risc vital de aritmii ventriculare. Rămâne a fi testat dacă tratamentul antiaritmie specific poate îmbunătăți prognosticul. În timp de ablația transcater la pacienții cu tahicardii ventriculare și afectare cardiacă structurală s-a dovedit că reduce semnificativ numărul recurențelor de TV, impactul acesteia asupra mortalității nu este clară și necesită investigații suplimentare.

14. CE SĂ FACEM ȘI CE NU DIN GHIDURI

Populația generală	Clasa^a	Nivelul^b
Analiza sângelui și a altor fluide colectate adecvat pentru analiză toxicologică și patologie moleculară este recomandată în cazul tuturor victimelor unei morți neexplicate.	I	C
Este recomandat ca accesul publicului la defibrilatoare să fie realizat în locuri unde stopul cardiac este relativ frecvent și unde se poate face depozitare adecvată (de exemplu: școli, stadioane, stații mari, cazinouri) sau în locuri unde nu există acces la defibrilator (de exemplu: trenuri, vase de croazieră, avioane, etc).	I	B
Pacienți cu indicație de DAI		
Discutarea problemelor legate de calitatea vieții este recomandată înainte de implantarea DAI-ului și pe parcursul evoluției bolii la toți pacienții.	I	C
Boala cardiacă ischemică		
Reevaluarea FEVS la 6-12 săptămâni după un infarct miocardic este recomandată pentru evaluarea necesității unui DAI în prevenție primară.	I	C
Pacienții cu insuficiență cardiacă		
Terapia cu DAI este recomandată pentru a reduce MSC la pacienții cu IC simptomatică (clasa NYHA II sau III) și FEVS ≤35% după ≥3 luni de tratament medicamentos optim care au speranță de viață de cel puțin 1 an cu status funcțional bun:		
- etiologie ischemică și cel puțin 6 săptămâni după un infarct miocardic	I	A
- etiologie non-ischemică	I	B
Terapia de resincronizare cardiacă cu defibrilare pentru prevenția primară a MS la pacienții în ritm sinusal cu IC moderată (clasa NYHA II):TRC-D este recomandată pentru reducerea mortalității globale la pacienții cu durata QRS ≥130 ms, cu FEVS ≤30% și cu BRS în ciuda tratamentului medicamentos optim timp de cel puțin 3 luni care au speranță de viață de cel puțin 1 an cu status funcțional bun.	I	A
Terapia de resincronizare cardiacă pentru prevenția primară a MS la pacienții în ritm sinusal și clasă NYHA funcțională III/ambulatorie IV:TRC este recomandată pentru reducerea mortalității generale la pacienții cu FEVS ≤35% și BRS în ciuda tratamentului medicamentos optim timp de cel puțin 3 luni care au speranță de viață de cel puțin 1 an cu status funcțional bun:		
- cu durata QRS >150 ms	I	A
- cu durata QRS 120-150 ms	I	B
Boli aritmogene dobândite		
Evitarea competițiilor sportive este recomandată în cazul pacienților cu DAVD.		
Alte recomandări		
Flecainida poate fi adăugată la medicația beta-blocantă la pacienții cu diagnostic de TVPC ce prezintă sincopă recurentă sau tahicardie ventriculară polimorfă/bidirecțională sub beta-blocante când există risc/contraindicație pentru un DAI sau acesta nu e valabil sau nu e acceptat de către pacient.	IIa	C
Un DAI poate fi luat în discuție la pacienții cu CMD și o patologie determinată de mutația lamininei A/C și factori de risc clinici.	IIa	B
DAI = defibrilator automat implantabil;TRC(-D) = terapie de resincronizare cardiacă (cu defibrilare); NYHA = New York Heart Association; MSC = moarte subita cardiacă; DAVD= displazie aritmogenă de ventricul drept;TVPC = tahicardie polimorfă catecolaminergică; CMD = cardiomiopatie dilatativă; BRS = bloc de ram stâng a Clasa de recomandare b Nivel de evidență		

15. REFERINȚE

- Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006;27: 2099–2140.
- Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, Bogun F, Calkins CH, Delacretaz E, Bella PD, Hindricks G, Jais P, Josephson ME, Kautzner J, Kay GN, Kuck KH, Lerman BB, Marchlinski F, Reddy V, Schalij MJ, Schilling R, Soejima K, Wilber D, European Heart Rhythm Association, European Society of Cardiology, Heart Rhythm Society, EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Europace* 2009;11: 771–817.
- Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, Borggrefe M, Della-Bella P, Dickfeld T, Dorian P, Huikuri H, Kim YH, Knight B, Marchlinski F, Ross D, Sacher F, Sapp J, Shivkumar K, Soejima K, Tada H, Alexander ME, Triedman JK, Yamada T, Kirchhof P, Document R, Lip GY, Kuck KH, Mont L, Haines D, Indik J, Dimarco J, Exner D, Iesaka Y, Savelieva I. EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Europace* 2014;16: 1257–1283.
- Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluzka M, European Society of Cardiology, European Heart Rhythm Association. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2007;9: 959–998.
- Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:e1–62.
- Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, Maron BJ, Page RL, Passman RS, Siscovick D, Stevenson WG, Zipes DP. American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on non-invasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2008;118: 1497–1518.
- Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail* 2010;12: 1143–1153.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitler J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33: 1787–1847.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128: 1810–1852.
- Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliev F, Banch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerestrang S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34: 2281–2329.
- Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Heart Rhythm Society. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2013;127: e283–352.
- Kusumoto FM, Calkins H, Boehmer J, Buxton AE, Chung MK, Gold MR, Hohnloser SH, Indik J, Lee R, Mehra MR, Menon V, Page RL, Shen WK, Slotwiner DJ, Stevenson LW, Varosy PD, Velikovich L. HRS/ACC/AHA expert consensus statement on the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients who are not included or not well represented in clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64: 1143–1177.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35: 2541–2619.
- Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C. Executive summary: HRS/ EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013;15: 1389–1406.
- Fishman GI, Chugh SS, Dimarco JP, Albert CM, Anderson ME, Bonow RO, Buxton AE, Chen PS, Estes M, Jouven X, Kwong R, Lathrop DA, Mascette AM, Nerbonne JM, O'Rourke B, Page RL, Roden DM, Ro-

- senbaum DS, Sotoodehnia N, Trayanova NA, Zheng ZJ. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation* 2010;122:2335–2348.
16. Byard RW, Ranson D, Krous HF, Workshop P. National Australian workshop consensus on the definition of SIDS and initiation of a uniform autopsy approach to unexpected infant and early childhood death. *Forensic Sci Med Pathol* 2005;1: 289–292.
17. Basso C, Burke M, Fornes P, Gallagher PJ, de Gouveia RH, Sheppard M, Thiene G, van der Wal A, Association for European Cardiovascular P. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Arch* 2008;452:11–18.
18. Priori S, Schwartz P, Bardy G, Bigger JJ, Borggrefe M, Camm A, Cobb L, Ewy G, Hauer R, Kuck K, Lane R, Lazzara R, Marcus F, Muller J, Myerburg R, Touboul P, Verrier R, Wellens H, Zipes D. Survivors of out-of-hospital cardiac arrest with apparently normal heart. Need for definition and standardized clinical evaluation. Consensus Statement of the Joint Steering Committees of the Unexplained Cardiac Arrest Registry of Europe and of the Idiopathic Ventricular Fibrillation Registry of the United States. *Circulation* 1997;95:265–272.
19. Niemeijer MN, van den Berg ME, Leening MJ, Hofman A, Franco OH, Deckers JW, Heeringa J, Rijnbeek PR, Stricker BH, Eijgelsheim M. Declining incidence of sudden cardiac death from 1990–2010 in a general middle-aged and elderly population: the Rotterdam Study. *Heart Rhythm* 2015;12:123–129.
20. Mendis SPP, Norrving B. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva: World Health Organization, 2011.
21. Eckart RE, Shry EA, Burke AP, McNear JA, Appel DA, Castillo-Rojas LM, Avedissian L, Pearse LA, Potter RN, Tremaine L, Gentlesk PJ, Huffer L, Reich SS, Stevenson WG, Department of Defense Cardiovascular Death Registry G. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1254–1261.
22. Maron BJ, Gohman TE, Aeppli D. Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota high school athletes. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1881–1884.
23. van der Werf C, Hendrix A, Birnie E, Bots ML, Vink A, Bardai A, Blom MT, Bosch J, Bruins W, Das CK, Koster RW, Naujocks T, Schaap B, Tan HL, de Vos R, de Vries P, Woonink F, Doevendans PA, van Weert HC, Wilde AA, Mosterd A, van Langen IM. Improving usual care after sudden death in the young with focus on inherited cardiac diseases (the CAREFUL study): a community-based intervention study. *Europace* 2015 Apr 1. pii: euv059 [Epub ahead of print].
24. United Nations Economic Commission for Europe. UNECE statistical database. Available at <http://w3.unece.org/pxweb>.
25. Van Camp SP, Bloor CM, Mueller FO, Cantu RC, Olson HG. Non-traumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:641–647.
26. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1959–1963.
27. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation* 2009;119:1085–1092.
28. Choi K, Pan YP, Pock M, Chang RK. Active surveillance of sudden cardiac death in young athletes by periodic Internet searches. *Pediatr Cardiol* 2013;34:1816–1822.
29. Suarez-Mier MP, Aguilera B, Mosquera RM, Sanchez-de-Leon MS. Pathology of sudden death during recreational sports in Spain. *Forensic Sci Int* 2013;226: 188–196.
30. Maron BJ, Haas TS, Murphy CJ, Ahluwalia A, Rutten-Ramos S. Incidence and causes of sudden death in U.S. college athletes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 1636–1643.
31. Topaz O, Edwards JE. Pathologic features of sudden death in children, adolescents, and young adults. *Chest* 1985;87:476–482.
32. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, Lev B, Fisman EZ, Pines A, Kramer MR. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol* 1991;68: 1388–1392.
33. Wisten A, Forsberg H, Krantz P, Messner T. Sudden cardiac death in 15–35-year olds in Sweden during 1992–99. *J Intern Med* 2002;252: 529–536.
34. Eckart RE, Scoville SL, Campbell CL, Shry EA, Stajduhar KC, Potter RN, Pearse LA, Virmani R. Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits. *Ann Intern Med* 2004;141:829–834.
35. Puranik R, Chow CK, Dufflou JA, Kilborn MJ, McGuire MA. Sudden death in the young. *Heart Rhythm* 2005;2:1277–1282.
36. di Gioia CR, Autore C, Romeo DM, Ciallella C, Aromatario MR, Lopez A, Pagannone E, Giordano C, Gallo P, d'Amati G. Sudden cardiac death in younger adults: autopsy diagnosis as a tool for preventive medicine. *Hum Pathol* 2006;37: 794–801.
37. Papadakis M, Sharma S, Cox S, Sheppard MN, Panoulas VF, Behr ER. The magnitude of sudden cardiac death in the young: a death certificate-based review in England and Wales. *Europace* 2009;11:1353–1358.
38. Morris VB, Keelan T, Leen E, Keating J, Magee H, O'Neill JO, Galvin J. Sudden cardiac death in the young: a 1-year post-mortem analysis in the Republic of Ireland. *Ir J Med Sci* 2009;178:257–261.
39. Lim Z, Gibbs K, Potts JE, Sanatani S. A review of sudden unexpected death in the young in British Columbia. *Can J Cardiol* 2010;26:22–26.
40. Winkel BG, Holst AG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, Bundgaard H, Svendsen JH, Haunso S, Tfelt-Hansen J. Nationwide study of sudden cardiac death in persons aged 1–35 years. *Eur Heart J* 2011;32:983–990.
41. Margey R, Roy A, Tobin S, O'Keane CJ, McGorrian C, Morris V, Jennings S, Galvin J. Sudden cardiac death in 14- to 35-year olds in Ireland from 2005 to 2007: a retrospective registry. *Europace* 2011;13:1411–1418.
42. Pilmer CM, Porter B, Kirsh JA, Hicks AL, Gledhill N, Jamnik V, Faught BE, Hildebrandt D, McCartney N, Gow RM, Goodman J, Krahn AD. Scope and nature of sudden cardiac death before age 40 in Ontario: a report from the cardiac death advisory committee of the office of the chief coroner. *Heart Rhythm* 2013;10: 517–523.
43. de Noronha SV, Behr ER, Papadakis M, Ohta-Ogo K, Banya W, Wells J, Cox S, Cox A, Sharma S, Sheppard MN. The importance of specialist cardiac histopathological examination in the investigation of young sudden cardiac deaths. *Europace* 2014;16:899–907.
44. Risgaard B, Winkel BG, Jabbari R, Behr ER, Ingemann-Hansen O, Thomsen JL, Ottesen GL, Gislason GH, Bundgaard H, Haunso S, Holst AG, Tfelt-Hansen J. Burden of sudden cardiac death in persons aged 1 to 49 years: nationwide study in Denmark. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:205–211.
45. Winkel BG, Risgaard B, Sadjadjieh G, Bundgaard H, Haunso S, Tfelt-Hansen J. Sudden cardiac death in children (1–18 years): symptoms and causes of death in a nationwide setting. *Eur Heart J* 2014;35:868–875.
46. Pilmer CM, Kirsh JA, Hildebrandt D, Krahn AD, Gow RM. Sudden cardiac death in children and adolescents between 1 and 19 years of age. *Heart Rhythm* 2014;11: 239–245.
47. Vassalini M, Verzeletti A, Restori M, De Ferrari F. An autopsy study of sudden cardiac death in persons aged 1–40 years in Brescia (Italy). *J Cardiovasc Med* 2015;16: [Epub ahead of print].
48. Mazzanti A, O'Rourke S, Ng K, Miceli C, Borio G, Curcio A, Esposito F, Napolitano C, Priori SG. The usual suspects in sudden cardiac death of the young: a focus on inherited arrhythmogenic diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014;12: 499–519.
49. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 2003;349: 1064–1075.
50. Basso C, Carturan E, Pilichou K, Rizzo S, Corrado D, Thiene G. Sudden cardiac death with normal heart: molecular autopsy. *Cardiovasc Pathol* 2010;19:321–325.
51. Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsynegative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. *Mayo Clin Proc* 2012;87:524–539.
52. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollub M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Europace* 2011;13:1077–1109.
53. Wellens HJ, Schwartz PJ, Lindemans FVW, Buxton AE, Goldberger JJ, Hohnloser SH, Huikuri HV, Kaab S, La Rovere MT, Malik M, Myerburg

- RJ, Simoons ML, Swedberg K, Tijssen J, Voors AA, Wilde AA. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur Heart J* 2014;35:1642–1651.
54. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992;85:12–10.
 55. Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, Beiser A, Leip EP, D'Agostino RB, Levy D. Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2004;94:20–24.
 56. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Svanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. 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). *Eur Heart J* 2012;33:1635–1701.
 57. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999;99:1978–1983.
 58. Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, Austin MA, Psaty BM, Lemaitre RN, Arbogast P, Raghunathan TE, Cobb LA. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation* 1998;97:155–160.
 59. Dekker LR, Bezzina CR, Henriques JP, Tanck MW, Koch KT, Alings MV, Arnold AE, de Boer MJ, Gorgels AP, Michels HR, Verkerk A, Verheugt FW, Zijlstra F, Wilde AA. Familial sudden death is an important risk factor for primary ventricular fibrillation: a case-control study in acute myocardial infarction patients. *Circulation* 2006;114:1140–1145.
 60. Kaikkonen KS, Kortelainen ML, Linna E, Huikuri HV. Family history and the risk of sudden cardiac death as a manifestation of an acute coronary event. *Circulation* 2006;114:1462–1467.
 61. Bezzina CR, Pazoki R, Bardai A, Marsman RF, de Jong JS, Blom MT, Siccluna BR, Jukema JW, Bindraban NR, Lichtner P, Pfeufer A, Bishopric NH, Roden DM, Meitinger T, Chugh SS, Myerburg RJ, Jouven X, Kaab S, Dekker LR, Tan HL, Tanck MW, Wilde AA. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus at 21q21 for ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Nat Genet* 2010;42:688–691.
 62. Arking DE, Juntila MJ, Goyette P, Huertas-Vazquez A, Eijgelsheim M, Blom MT, Newton-Cheh C, Reinier K, Teodorescu C, Uy-Evanado A, Carter-Monroe N, Kaikkonen KS, Kortelainen ML, Boucher G, Lagace C, Moes A, Zhao X, Kolodgie F, Rivadeneira F, Hofman A, Witteman JC, Uitterlinden AG, Marsman RF, Pazoki R, Bardai A, Koster RW, Dehghan A, Hwang SJ, Bhatnagar P, Post W, Hilton G, Prineas RJ, Li M, Kottgen A, Ehret G, Boerwinkle E, Coresh J, Kao WH, Psaty BM, Tomaselli GF, Sotoodehnia N, Siscovick DS, Burke GL, Marban E, Spooner PM, Cupples LA, Jui J, Gunson K, Kesaniemi YA, Wilde AA, Tardif JC, O'Donnell CJ, Bezzina CR, Virmani R, Stricker BH, Tan HL, Albert CM, Chakravarti A, Rioux JD, Huikuri HV, Chugh SS. Identification of a sudden cardiac death susceptibility locus at 2q24.2 through genome-wide association in European ancestry individuals. *PLoS Genet* 2011;7:e1002158.
 63. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–883.
 64. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–237.
 65. Scott PA, Barry J, Roberts PR, Morgan JM. Brain natriuretic peptide for the prediction of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2009;11:958–966.
 66. Levine YC, Rosenberg MA, Mittleman M, Samuel M, Methachittiphan N, Link M, Josephson ME, Buxton AE. B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias. *Heart Rhythm* 2014;11:1109–1116.
 67. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, Vicentini A, Spazzolini C, Nastoli J, Bottelli G, Folli R, Cappelletti D. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1866–1874.
 68. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1778–1785.
 69. Barshesht A, Goldenberg I, O-Uchi J, Moss AJ, Jons C, Shimizu W, Wilde AA, McNitt S, Peterson DR, Zareba W, Robinson JL, Ackerman MJ, Cypress M, Gray DA, Hofman N, Kanters JK, Kaufman ES, Platonov PG, Qi M, Towbin JA, Vincent GM, Lopes CM. Mutations in cytoplasmic loops of the KCNQ1 channel and the risk of life-threatening events: implications for mutation-specific response to beta-blocker therapy in type 1 long-QT syndrome. *Circulation* 2012;125:1988–1996.
 70. Moss AJ, Zareba W, Kaufman ES, Gattman E, Peterson DR, Benhorin J, Towbin JA, Keating MT, Priori SG, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Andrews ML, Feng C, Hall WJ, Medina A, Zhang L, Wang Z. Increased risk of arrhythmic events in long-QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel. *Circulation* 2002;105:794–799.
 71. van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooij AJ, van Tintelen JP, van den Berg MP, Pilotto A, Pasotti M, Jenkins S, Rowland C, Aslam U, Wilde AA, Perrot A, Pankuweit S, Zwiderman AH, Charron P, Pinto YM. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/c mutation carriers: a European cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:493–500.
 72. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, Tauchi N, Horigome H, Takahashi H, Sumitomo N, Kucho Y, Shiraishi H, Nomura Y, Shimizu W, Nagashima M. Electrocardiographic screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:932–938.
 73. Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, Ninomiya Y, Horigome H, Ushinohama H, Shimizu W, Horie M. Genetic characteristics of children and adolescents with long-QT syndrome diagnosed by school-based electrocardiographic screening programs. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:107–112.
 74. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, Gabbarini F, Goulene K, Insolia R, Mannarino S, Mosca F, Nespoli L, Rimini A, Rosati E, Salice P, Spazzolini C. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009;120:1761–1767.
 75. Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH, Vanhees L, Biffi A, Borjesson M, Panhuyzen-Goedkoop N, Deligiannis A, Solberg E, Dugmore D, Mellwig KP, Assanelli D, Delise P, van-Buuren F, Anastasakis A, Heidebuchel H, Hoffmann E, Fagard R, Priori SG, Basso C, Arbustini E, Blomstrom-Lundqvist C, McKenna WJ, Thiene G. Cardiovascular preparticipation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:516–524.
 76. Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, Balady G, Berger S, Cohen D, Dimeff R, Douglas PS, Glover DW, Hutter AM Jr, Krauss MD, Maron MS, Mitten MJ, Roberts WO, Puffer JC. Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2007;115:1643–1655.
 77. Ljungqvist A, Jenouire P, Engebretsen L, Alonso JM, Bahr R, Clough A, De Bondt G, Dvorak J, Maloley R, Matheson G, Meeuwisse W, Meijboom E, Mountjoy M, Pelliccia A, Schwelun M, Sprumont D, Schamasch P, Gauthier JB, Dubi C, Stupp H, Thill C. The International Olympic Committee (IOC) consensus statement on periodic health evaluation of elite athletes, March 2009. *Br J Sports Med* 2009;43:631–643.
 78. Steinvil A, Chundadze T, Zeltser D, Rogowski O, Halkin A, Galily Y, Perluk H, Viskin S. Mandatory electrocardiographic screening of athletes to reduce their risk for sudden death proven fact or wishful thinking? *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1291–1296.
 79. Narain R, Dhutia H, Merghani A, Myers J, Malhotra A, Millar L, Sheikh N, Sharma S, Papadakis M. Preventing sudden cardiac death in the young: results from a population-based screening program in the UK. *European Journal of Preventive Cardiology* 2014;21:suppl S1–S6.
 80. Kaltman JR, Thompson PD, Lantos J, Berul CI, Botkin J, Cohen JT, Cook NR, Corrado D, Drezner J, Frick KD, Goldman S, Hlatky M, Kannankeril PJ, Leslie L, Priori S, Saul JP, Shapiro-Mendoza CK, Sisco-

- vick D, Vetter VL, Boineau R, Burns KM, Friedman RA. Screening for sudden cardiac death in the young: report from a national heart, lung, and blood institute working group. *Circulation* 2011; 123:1911–1918.
81. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, Tedford RJ, Judge DP, Calkins H. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1290–1297.
 82. Sawant AC, Bhonsale A, te Riele ASJM, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, Tedford RJ, Judge DP, Calkins H, James CA. Exercise has a disproportionate role in the pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy in patients without desmosomal mutations. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001471.
 83. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, Syrris P, Hughes S, Tome Esteban MT, Rowland E, Jeffery S, McKenna WJ. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J* 2008;29:1670–1680.
 84. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, Helio T, Keren A, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Perrot A, Rapezzi C, Ristic A, Seggewiss H, van Langen I, Tavazzi L, European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;31:2715–2726.
 85. Christiaans I, Birnie E, Bonsel GJ, Wilde AA, van Langen IM. Uptake of genetic counselling and predictive DNA testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet* 2008;16:1201–1207.
 86. Ormondroyd E, Oates S, Parker M, Blair E, Watkins H. Pre-symptomatic genetic testing for inherited cardiac conditions: a qualitative exploration of psychosocial and ethical implications. *Eur J Hum Genet* 2014;22:88–93.
 87. Ingles J, Yeates L, Hunt L, McGaughan J, Scuffham PA, Atherton J, Semsarian C. Health status of cardiac genetic disease patients and their at-risk relatives. *Int J Cardiol* 2013;165:448–453.
 88. Battista RN, Blancquaert I, Laberge AM, van Schendel N, Leduc N. Genetics in health care: an overview of current and emerging models. *Public Health Genomics* 2012;15:34–45.
 89. Ingles J, Lind JM, Phongsavan P, Semsarian C. Psychosocial impact of specialized cardiac genetic clinics for hypertrophic cardiomyopathy. *Genet Med* 2008;10:117–120.
 90. Christiaans I, van Langen IM, Birnie E, Bonsel GJ, Wilde AA, Smets EM. Quality of life and psychological distress in hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers: a cross-sectional cohort study. *Am J Med Genet A* 2009;149A:602–612.
 91. McGorrian C, Constant O, Harper N, O'Donnell C, Codd M, Keelan E, Green A, O'Neill J, Galvin J, Mahon NG. Family-based cardiac screening in relatives of victims of sudden arrhythmic death syndrome. *Europace* 2013;15:1050–1058.
 92. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, Deharo JC, Gajek J, Gjesdal K, Krahn A, Massin M, Pepi M, Pezawas T, Ruiz Granell R, Sarasin F, Ungar A, van Dijk JG, Walma EP, Wieling W. Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2009;30:2631–2671.
 93. George S, Rodriguez I, Ipe D, Sager PT, Gussak I, Vajdic B. Computerized extraction of electrocardiograms from continuous 12-lead Holter recordings reduces measurement variability in a thorough QT study. *J Clin Pharmacol* 2012;52:1891–1900.
 94. de Asmundis C, Conte G, Sieira J, Chierchia GB, Rodriguez-Manero M, Di Giovanni G, Ciconte G, Levinstein M, Baltogiannis G, Saitoh Y, Casado-Arroyo R, Brugada P. Comparison of the patient-activated event recording system vs. traditional 24 h Holter electrocardiography in individuals with paroxysmal palpitations or dizziness. *Europace* 2014;16:1231–1235.
 95. Volosin K, Stadler RW, Wyszynski R, Kirchhof P. Tachycardia detection performance of implantable loop recorders: results from a large 'real-life' patient cohort and patients with induced ventricular arrhythmias. *Europace* 2013;15:1215–1222.
 96. Kamath GS, Zareba W, Delaney J, Koneru JN, McKenna W, Gear K, Polonsky S, Sherrill D, Bluemke D, Marcus F, Steinberg JS. Value of the signal-averaged electrocardiogram in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm* 2011;8:256–262.
 97. Nava A, Folino AF, Bauce B, Turrini P, Buja GF, Daliento L, Thiene G. Signal-averaged electrocardiogram in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 2000;21:58–65.
 98. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1531–1540.
 99. Podrid PJ, Graboyes TB. Exercise stress testing in the management of cardiac rhythm disorders. *Med Clin North Am* 1984;68:1139–1152.
 100. Prastaro M, D'Amore C, Paolillo S, Losi M, Marciano C, Perrino C, Ruggiero D, Gargiulo P, Savarese G, Trimarco B, Perrone Filardi P. Prognostic role of transthoracic echocardiography in patients affected by heart failure and reduced ejection fraction. *Heart Fail Rev* 2015;20:305–316.
 101. Chiu DT, Shapiro NI, Sun BC, Mottley JL, Grossman SA. Are echocardiography, telemetry, ambulatory electrocardiography monitoring, and cardiac enzymes in emergency department patients presenting with syncope useful tests? A preliminary investigation. *J Emerg Med* 2014;47:113–118.
 102. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, Berman DS. Threshold, incidence, and predictors of prognostically high-risk silent ischemia in asymptomatic patients without prior diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2009;16:193–200.
 103. Kang X, Berman DS, Lewin H, Miranda R, Erel J, Friedman JD, Amanullah AM. Comparative ability of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography to detect coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am Heart J* 1999;137:949–957.
 104. Zelas A, Stepinska J, Andres J, Trabka-Zawicki A, Sadowski J, Zmudka K. Ten-year experience of an invasive cardiology centre with out-of-hospital cardiac arrest patients admitted for urgent coronary angiography. *Kardiologia Pol* 2014;72:687–699.
 105. Zaman S, Narayan A, Thiagalingam A, Sivagangabalan G, Thomas S, Ross DL, Kovoor P. Significance of repeat programmed ventricular stimulation at electrophysiology study for arrhythmia prediction after acute myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:795–802.
 106. Brembilla-Perrot B, Suty-Selton C, Houriez P, Claudon O, Beurrier D, de la Chaise AT. Value of non-invasive and invasive studies in patients with bundle branch block, syncope and history of myocardial infarction. *Europace* 2001;3:187–194.
 107. Decherer DG, Kochhauser S, Wasmer K, Zellerhoff S, Pott C, Kobe J, Spieker T, Piers SR, Bittner A, Monnig G, Breithardt G, Wichter T, Zepfenfeld K, Eckardt L. Electrophysiological characteristics of ventricular tachyarrhythmias in cardiac sarcoidosis versus arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2013;10:158–164.
 108. Marine JE, Shetty V, Chow GV, Wright JG, Gerstenblith G, Najjar SS, Lakatta EG, Fleg JL. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced nonsustained ventricular tachycardia in asymptomatic volunteers: BLSA (Baltimore Longitudinal Study of Aging). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:595–600.
 109. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kusmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:954–970.
 110. Summitt J, Rosenheck S, Kou WH, Schmaltz S, Kadish AH, Morady F. Effect of basic drive cycle length on the yield of ventricular tachycardia during programmed ventricular stimulation. *Am J Cardiol* 1990;65:49–52.
 111. Denes P, Uretz E, Ezri MD, Borbora J. Clinical predictors of electrophysiologic findings in patients with syncope of unknown origin. *Arch Intern Med* 1988;148:1922–1928.
 112. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Garcia-Civera R, Mont L, Alvarez M, Errazquin F, Beiras J, Bottoni N, Donato P. International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of

- syncope in patients with bundle branch block and negative electro-physiological test. *Circulation* 2001;104:2045–2050.
113. Roguin A, Bomma CS, Nasir K, Tandri H, Tichnell C, James C, Rutberg J, Crosson J, Spevak PJ, Berger RD, Halperin HR, Calkins H. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1843–1852.
 114. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Gagarin D, Philips B, Dalal D, Tedford R, Russell SD, Abraham T, Tandri H, Judge DP, Calkins H. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1485–1496.
 115. Goldberger JJ, Subacius H, Patel T, Cunnane R, Kadish AH. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1879–1889.
 116. Elliott PM, Anastakis A, Borgers MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014. ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733–2779.
 117. Bhandari AK, Shapiro WA, Morady F, Shen EN, Mason J, Scheinman MM. Electrophysiologic testing in patients with the long QT syndrome. *Circulation* 1985;71: 63–71.
 118. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, Probst V, Blanc JJ, Sbragia P, Dalmasso P, Borggrefe M, Gaita F. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:587–595.
 119. Mazzanti A, Kanthan A, Monteforte N, Memmi M, Bloise R, Novelli V, Miceli C, O'Rourke S, Borio G, Ziencuk-Krajka A, Curcio A, Surducian AE, Colombo M, Napolitano C, Priori SG. Novel insight into the natural history of short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1300–1308.
 120. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 2003;108:3092–3096.
 121. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:110–116.
 122. Surawicz B, Nilas T. Chou's Electrocardiography in Clinical Practice. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2008.
 123. Amiodarone Trials Meta Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997;350:1417–1424.
 124. Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ, Camm AJ, Cairns JA, Julian DG, Gent M, Janse MJ, Dorian P, Frangin G. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators. *Circulation* 1999;99:2268–2275.
 125. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004;351: 1089–1096.
 126. Mosholder AD, Mathew J, Alexander JJ, Smith H, Nambiar S. Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. *N Engl J Med* 2013;368: 1665–1668.
 127. Belardinelli L, Giles WR, Rajamani S, Karagueuzian HS, Shryock JC. Cardiac late Na(+) current: proarrhythmic effects, roles in long QT syndromes, and pathological relationship to CaMKII and oxidative stress. *Heart Rhythm* 2015;12: 440–448.
 128. Sarganas G, Garbe E, Klimpel A, Hering RC, Bronder E, Haverkamp W. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany. *Europace* 2014;16:101–108.
 129. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406–412.
 130. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute beta-blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDRW. *Am Heart J* 2011;161:864–870.
 131. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huther ML, Richardson DW, CAST Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781–788.
 132. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzeri D. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995;333:77–82.
 133. Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2009;30:1245–1253.
 134. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Raisch DW, Ezekowitz MD, Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861–1872.
 135. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD005049.
 136. Kuhlkamp V, Mewis C, Mermi J, Bosch RF, Seipel L. Suppression of sustained ventricular tachyarrhythmias: a comparison of d,l-sotalol with no antiarrhythmic drug treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:46–52.
 137. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, Pitt B, Pratt CM, Schwartz PJ, Veltri EP. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol*. *Lancet* 1996;348:7–12.
 138. Hohnloser SH, Dorian P, Roberts R, Gent M, Israel CW, Fain E, Champagne J, Connolly SJ. Effect of amiodarone and sotalol on ventricular defibrillation threshold: the optimal pharmacological therapy in cardioverter defibrillator patients (OPTIC) trial. *Circulation* 2006;114:104–109.
 139. Bunch TJ, Mahapatra S, Murdock D, Molden J, Weiss JP, May HT, Bair TL, Mader KM, Crandall BG, Day JD, Osborn JS, Muhlestein JB, Lappe DL, Anderson JL. Ranolazine reduces ventricular tachycardia burden and ICD shocks in patients with drug-refractory ICD shocks. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34: 1600–1606.
 140. Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, Tao B, Saksena S, Henry PD, Prystowsky EN. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. *N Engl J Med* 1999;340:1855–1862.
 141. Goyal A, Spertus JA, Gosch K, Venkitachalam L, Jones PG, Van den Berghe G, Kosiborod M. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA* 2012;307:157–164.
 142. Alberte C, Zipes DP. Use of nonantiarrhythmic drugs for prevention of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:587–595.
 143. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurler S, Kleiman J, Gatlin M, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–1321.
 144. Dries DL, Domanski MJ, Waclawiw MA, Gersh BJ. Effect of antithrombotic therapy on risk of sudden coronary death in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:909–913.
 145. Mitchell LB, Powell JL, Gillis AM, Kehi V, Hallstrom AP. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:81–87.
 146. Smith T, Jordaens L, Theuns DA, van Dessel PF, Wilde AA, Hunink MG. The cost-effectiveness of primary prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a European analysis. *Eur Heart J* 2013;34:211–219.
 147. Goldenberg I, Gillespie J, Moss AJ, Hall WJ, Klein H, McNitt S, Brown MW, Cygankiewicz I, Zareba W, Executive Committee of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the Multicenter

- Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation* 2010;122:1265–1271.
148. Goldenberg I, Kutiyafa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeiffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014;370:1694–1701.
149. Garnreiter JM, Pilcher TA, Etheridge SP, Saarel EV. Inappropriate ICD shocks in pediatrics and congenital heart disease patients: Risk factors and programming strategies. *Heart Rhythm* 2015;12:937–942.
150. van der Heijden AC, Borleffs CJ, Buiten MS, Thijssen J, van Rees JB, Cannegieter SC, Schaliij MJ, van Erven L. The clinical course of patients with implantable defibrillators: Extended experience on clinical outcome, device replacements, and device-related complications. *Heart Rhythm* 2015;12:1169–1176.
151. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297–1302.
152. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748–754.
153. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576–1583.
154. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000;21:2071–2078.
155. CASCADE Investigators. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE Study). *Am J Cardiol* 1993;72:280–287.
156. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, Thorpe K, Champagne J, Talajic M, Coutu B, Gronefeldt GC, Hohnloser SH, Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA* 2006;295:165–171.
157. Weiss R, Knight BP, Gold MR, Leon AR, Herre JM, Hood M, Rashtian M, Kremers M, Crozier I, Lee KL, Smith W, Burke MC. Safety and efficacy of a totally subcutaneous implantable-cardioverter defibrillator. *Circulation* 2013;128:944–953.
158. Lambiase PD, Barr C, Theuns DA, Knops R, Neuzil P, Johansen JB, Hood M, Pedersen S, Kaab S, Murgatroyd F, Reeve HL, Carter N, Boersma L. Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry. *Eur Heart J* 2014;35:1657–1665.
159. Bardy GH, Smith WM, Hood MA, Crozier IG, Melton IC, Jordaens L, Theuns D, Park RE, Wright DJ, Connelly DT, Fynn SP, Murgatroyd FD, Sperzel J, Neuzner J, Spitzer SG, Ardashv AV, Oduro A, Boersma L, Maass AH, Van Gelder IC, Wilde AA, van Dessel PF, Knops RE, Barr CS, Lupo P, Cappato R, Grace AA. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med* 2010;363:36–44.
160. Jarman JW, Lascelles K, Wong T, Markides V, Clague JR, Till J. Clinical experience of entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators in children and adults: cause for caution. *Eur Heart J* 2012;33:1351–1359.
161. Dabiri Abkenari L, Theuns DA, Valk SD, Van Belle Y, de Groot NM, Haitsma D, Muskens-Heemskerck A, Szili-Torok T, Jordaens L. Clinical experience with a novel subcutaneous implantable defibrillator system in a single center. *Clin Res Cardiol* 2011;100:737–744.
162. Olde Nordkamp LR, Dabiri Abkenari L, Boersma LV, Maass AH, de Groot JR, van Oostrom AJ, Theuns DA, Jordaens LJ, Wilde AA, Knops RE. The entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: initial clinical experience in a large Dutch cohort. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1933–1939.
163. Aydin A, Hartel F, Schluter M, Butter C, Kobe J, Seifert M, Gosau N, Hoffmann B, Hoffmann M, Vettorazzi E, Wilke I, Wegscheider K, Reichensperner H, Eckardt L, Steven D, Willems S. Shock efficacy of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator for prevention of sudden cardiac death: initial multicenter experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:913–919.
164. Jarman JW, Todd DM. United Kingdom national experience of entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator technology: important lessons to learn. *Europace* 2013;15:1158–1165.
165. Kobe J, Reinke F, Meyer C, Shin DI, Martens E, Kaab S, Loher A, Ammer S, Lichtenberg A, Winter J, Eckardt L. Implantation and follow-up of totally subcutaneous versus conventional implantable cardioverter-defibrillators: a multicenter case-control study. *Heart Rhythm* 2013;10:29–36.
166. Burke MC, Gold MR, Knight BP, Barr CS, Theuns DA, Boersma LV, Knops RE, Weiss R, Leon AR, Herre JM, Husby M, Stein KM, Lambiase PD. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1605–1615.
167. Adler A, Halkin A, Viskin S. Wearable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2013;127:854–860.
168. Auricchio A, Klein H, Geller CJ, Reek S, Heilman MS, Szymkiewicz SJ. Clinical efficacy of the wearable cardioverter-defibrillator in acutely terminating episodes of ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;81:1253–1256.
169. Chung MK, Szymkiewicz SJ, Shao M, Zishiri E, Niebauer MJ, Lindsay BD, Tchou PJ. Aggregate national experience with the wearable cardioverter-defibrillator: event rates, compliance, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:194–203.
170. Epstein AE, Abraham WT, Bianco NR, Kern KB, Mirro M, Rao SV, Rhee EK, Solomon SD, Szymkiewicz SJ. Wearable cardioverter-defibrillator use in patients perceived to be at high risk early post-myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2000–2007.
171. Klein HU, Goldenberg I, Moss AJ. Risk stratification for implantable cardioverter defibrillator therapy: the role of the wearable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J* 2013;34:2230–2242.
172. Kao AC, Krause SW, Handa R, Karia D, Reyes G, Bianco NR, Szymkiewicz SJ. Wearable defibrillator use in heart failure (WIF) Investigators. Wearable defibrillator use in heart failure (WIF): results of a prospective registry. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:123.
173. Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M, Travers A, Christenson J, McBurnie MA, Zalenski R, Becker LB, Schron EB, Prochan M. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2004;351:637–646.
174. Capucci A, Aschieri D, Piepoli MF, Bardy GH, Iconomu E, Arvedi M. Tripling survival from sudden cardiac arrest via early defibrillation without traditional education in cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 2002;106:1065–1070.
175. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJ, Houben LG, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990s: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1500–1505.
176. Moriawaki Y, Tahara Y, Iwashita M, Kosuge T, Suzuki N. Risky locations for out-of-hospital cardiopulmonary arrest in a typical urban city. *J Emerg Trauma Shock* 2014;7:285–294.
177. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Toff WD, Tonkin AM, Smith W, Dorian P, Yallop JJ, Packer DL, White RD, Longstreth W, Anderson J, Johnson G, Bischoff E, Munkers CD, Brown A, McNulty S, Ray LD, Clapp-Channing NE, Rosenberg Y, Salive M, Schron EB. Rationale and design of the Home Automatic External Defibrillator Trial (HAT). *Am Heart J* 2008;155:445–454.
178. Weisfeldt ML, Sitlani CM, Ornato JP, Rea T, Aufderheide TP, Davis D, Dreyer J, Hess EP, Jui J, Maloney J, Sopko G, Powell J, Nichol G, Morrison LJ. Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1713–1720.
179. Nolan JP, Soar J, Zidean DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, Koster RW, Wyllie J, Bottiger B, Group ERCGV. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section I. Executive summary. *Resuscitation* 2010;81:1219–1276.
180. Zafari AM, Zarter SK, Heggen V, Wilson P, Taylor RA, Reddy K, Backscheider AG, Dudley SC Jr. A program encouraging early defibrillation

- results in improved in-hospital resuscitation efficacy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:846–852.
181. Nolan JP, Hazinski MF, Billi JE, Boettiger BW, Bossaert L, de Caen AR, Deakin CD, Drajer S, Eigel B, Hickey RW, Jacobs I, Kleinman ME, Kloeck W, Koster RW, Lim SH, Mancini ME, Montgomery WH, Morley PT, Morrison LJ, Nadkarni VM, O'Connor RE, Okada K, Perlman JM, Sayre MR, Shuster M, Soar J, Sunde K, Travers AH, Wyllie J, Zideman D. Part 1: Executive summary: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2010;81(Suppl 1): e1–25.
182. Griffith MJ, Garratt CJ, Rowland E, Ward DE, Camm AJ. Effects of intravenous adenosine on verapamil-sensitive “idiopathic” ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994;73:759–764.
183. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, Maccabelli G, Giraldo F, Fasini G, Riva S, Moltrasio M, Cireddu M, Veglia F, Della Bella P. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation* 2008;117:462–469.
184. Calkins H, Epstein A, Packer D, Arria AM, Hummel J, Gilligan DM, Trusso J, Carlson M, Luceri R, Kopelman H, Wilber D, Wharton JM, Stevenson W. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease using cooled radiofrequency energy: results of a prospective multicenter study. Cooled RF Multi Center Investigators Group. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1905–1914.
185. Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, Jackman WM, Marchlinski FE, Talbert T, Gonzalez MD, Worley SJ, Daoud EG, Hwang C, Schuger C, Bump TE, Jazayeri M, Tomassoni GF, Kopelman HA, Soejima K, Nakagawa H. Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electro-anatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial. *Circulation* 2008;118:2773–2782.
186. Tanner H, Hindricks G, Volkmer M, Furniss S, Kuhlkamp V, Lacroix D, C DEC, Almendral J, Caponi D, Kuck KH, Kottkamp H. Catheter ablation of recurrent scar-related ventricular tachycardia using electro-anatomical mapping and irrigated ablation technology: results of the prospective multicenter Euro-VT-study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:47–53.
187. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K, Kralovec S, Sediva L, Ruskin JN, Josephson ME. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2007;357:2657–2665.
188. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacretaz E, Pitschner HF, Kautzner J, Schumacher B, Hansen PS. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:31–40.
189. Poole JE, Johnson GV, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, Reddy RK, Marchlinski FE, Yee R, Guarnieri T, Talajic M, Wilber DJ, Fishbein DP, Packer DL, Mark DB, Lee KL, Bardy GH. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1009–1017.
190. Kamphuis HC, de Leeuw JR, Derksen R, Hauer RN, Winnubst JA. Implantable cardioverter defibrillator recipients: quality of life in recipients with and without ICD shock delivery: a prospective study. *Europace* 2003;5:381–389.
191. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Tasseron S, Vermeulen JT, de Jonge N, Lahpor JR. Slow conduction in the infarcted human heart. ‘Zigzag’ course of activation. *Circulation* 1993;88:915–926.
192. de Chillou C, Lacroix D, Klug D, Magnin-Poull I, Marquie C, Messier M, Andronache M, Kouakam C, Sadoul N, Chen J, Aliot E, Kacet S. Isthmus characteristics of reentrant ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:726–731.
193. Littmann L, Svenson RH, Gallagher JJ, Selle JG, Zimmern SH, Fedor JM, Colavita PG. Functional role of the epicardium in postinfarction ventricular tachycardia. Observations derived from computerized epicardial activation mapping, entrainment, and epicardial laser photoablation. *Circulation* 1991;83:1577–1591.
194. Berruezo A, Mont L, Nava S, Chueca E, Bartholomay E, Brugada J. Electrocardiographic recognition of the epicardial origin of ventricular tachycardias. *Circulation* 2004;109:1842–1847.
195. Daniels DV, Lu YY, Morton JB, Santucci PA, Akar JG, Green A, Wilber DJ. Idiopathic epicardial left ventricular tachycardia originating remote from the sinus of Valsalva: electrophysiological characteristics, catheter ablation, and identification from the 12-lead electrocardiogram. *Circulation* 2006;113:1659–1666.
196. Bazan V, Gerstenfeld EP, Garcia FC, Bala R, Rivas N, Dixit S, Zado E, Callans DJ, Marchlinski FE. Site-specific twelve-lead ECG features to identify an epicardial origin for left ventricular tachycardia in the absence of myocardial infarction. *Heart Rhythm* 2007;4:1403–1410.
197. Valles E, Bazan V, Marchlinski FE. ECG criteria to identify epicardial ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:63–71.
198. Arenal A, Perez-David E, Avila P, Fernandez-Portales J, Crisostomo V, Baez C, Jimenez-Candil J, Rubio-Guivernau JL, Ledesma-Carbayo MJ, Loughlin G, Bermejo J, Sanchez-Margallo FM, Fernandez-Aviles F. Noninvasive identification of epicardial ventricular tachycardia substrate by magnetic resonance-based signal intensity mapping. *Heart Rhythm* 2014;11:1456–1464.
199. Perez-David E, Arenal A, Rubio-Guivernau JL, del Castillo R, Atea L, Arbelo E, Caballero E, Celorrio V, Datino T, Gonzalez-Torrecilla E, Atienza F, Ledesma-Carbayo MJ, Bermejo J, Medina A, Fernandez-Aviles F. Noninvasive identification of ventricular tachycardia-related conducting channels using contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chronic myocardial infarction: comparison of signal intensity scar mapping and endocardial voltage mapping. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:184–194.
200. Bansch D, Bocker D, Brunn J, Weber M, Breithardt G, Block M. Clusters of ventricular tachycardias signify impaired survival in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and implantable cardioverter defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:566–573.
201. Haissaguerre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, Jais P, Cabrera JA, Farre J, Leenhardt A, Sanders P, Scavee C, Hsu LF, Weerasooriya R, Shah DC, Frank R, Maury P, Delay M, Garrigue S, Clementy J. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation* 2003;108:925–928.
202. Berruezo A, Fernandez-Armenta J, Mont L, Zeljko H, Andreu D, Herczku C, Boussy T, Tolosana JM, Arbelo E, Brugada J. Combined endocardial and epicardial catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia incorporating scar dechanneling technique. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:111–121.
203. Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Zado E. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101:1288–1296.
204. Jais P, Maury P, Khairy P, Sacher F, Nault I, Komatsu Y, Hocini M, Forclaz A, Jadidi AS, Weerasooriya R, Shah A, Derval N, Cochet H, Knecht S, Miyazaki S, Linton N, Rivard L, Wright M, Wilton SB, Scherr D, Pascale P, Roten L, Pederson M, Bordachar P, Laurent F, Kim SJ, Ritter P, Clementy J, Haissaguerre M. Elimination of local abnormal ventricular activities: a new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. *Circulation* 2012;125:2184–2196.
205. Di Biase L, Santangeli P, Burkhardt DJ, Bai R, Mohanty P, Carbucicchio C, Dello Russo A, Casella M, Mohanty S, Pump A, Hongo R, Beheiry S, Pelargonio G, Santarelli P, Zucchetti M, Horton R, Sanchez JE, Elayi CS, Lakkireddy D, Tondo C, Natale A. Endo-epicardial homogenization of the scar versus limited substrate ablation for the treatment of electrical storms in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:132–141.
206. Cano O, Hutchinson M, Lin D, Garcia F, Zado E, Bala R, Riley M, Cooper J, Dixit S, Gerstenfeld E, Callans D, Marchlinski FE. Electroanatomic substrate and ablation outcome for suspected epicardial ventricular tachycardia in left ventricular nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:799–808.
207. Bai R, Di Biase L, Shivkumar K, Mohanty P, Tung R, Santangeli P, Saenz LC, Vacca M, Verma A, Khaykin Y, Mohanty S, Burkhardt JD, Hongo R, Beheiry S, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Santarelli P, Sanchez J, Tondo C, Natale A. Ablation of ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy: arrhythmia-free survival after endo-epicardial substrate based mapping and ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:478–485.
208. Dinov B, Fiedler L, Schonbauer R, Bollmann A, Rolf S, Piorkowski C, Hindricks G, Arya A. Outcomes in catheter ablation of ventricular tachycardia in dilated nonischemic cardiomyopathy compared with ischemic cardiomyopathy: results from the Prospective Heart Centre of Leipzig VT (HELP-VT) Study. *Circulation* 2014;129:728–736.

209. Kojodjojo P, Tokuda M, Bohnen M, Michaud GF, Koplán BA, Epstein LM, Albert CM, John RM, Stevenson WG, Tedrow UB. Electrocardiographic left ventricular scar burden predicts clinical outcomes following infarct-related ventricular tachycardia ablation. *Heart Rhythm* 2013;10:1119–1124.
210. Della Bella P, Baratto F, Tsiachris D, Trevisi N, Vergara P, Biscaglia C, Petracca F, Carbucicchio C, Benussi S, Maisano F, Alfieri O, Pappalardo F, Zangrillo A, Maccabelli G. Management of ventricular tachycardia in the setting of a dedicated unit for the treatment of complex ventricular arrhythmias: long-term outcome after ablation. *Circulation* 2013;127:1359–1368.
211. Peichl P, Wichterle D, Pavlu L, Cihak R, Aldhoon B, Kautzner J. Complications of catheter ablation of ventricular tachycardia: a single-center experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:684–690.
212. Mukaddirov M, Demaria RG, Perrault LP, Frapier JM, Albat B. Reconstructive surgery of postinfarction left ventricular aneurysms: techniques and unsolved problems. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:256–261.
213. Sartipy U, Albage A, Insulander P, Lindblom D. Surgery for ventricular tachycardia in patients undergoing surgical ventricular restoration: the Karolinska approach. *J Interv Card Electrophysiol* 2007;19:171–178.
214. Moran JM, Kehoe RF, Loeb JM, Lichtenthal PR, Sanders JH Jr, Michaelis LL. Extended endocardial resection for the treatment of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1982;34:538–552.
215. O'Neill JO, Starling RC, Khaykin Y, McCarthy PM, Young JB, Hail M, Albert NM, Smedira N, Chung MK. Residual high incidence of ventricular arrhythmias after left ventricular reconstructive surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1250–1256.
216. Rastegar H, Link MS, Foote CB, Wang PJ, Manolis AS, Estes NA 3rd. Perioperative and long-term results with mapping-guided subendocardial resection and left ventricular endoaneurysmorrhaphy. *Circulation* 1996;94:1041–1048.
217. Page PL, Cardinal R, Shenasa M, Kaltenbrunner W, Cossette R, Nadeau R. Surgical treatment of ventricular tachycardia. Regional cryoablation guided by computerized epicardial and endocardial mapping. *Circulation* 1989;80:1124–1134.
218. Josephson ME, Harken AH, Horowitz LN. Endocardial excision: a new surgical technique for the treatment of recurrent ventricular tachycardia. *Circulation* 1979;60:1430–1439.
219. Krishnan SC, Josephson ME. Surgery for postinfarction ventricular tachycardia: is it obsolete? *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1295–1301.
220. Iwa T, Misaki T, Kawasuji M, Matsunaga Y, Tsubota M, Matsumoto Y. Long-term results of surgery for non-ischemic ventricular tachycardia. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5:191–197.
221. Karamlou T, Silber I, Lao R, McCrindle BV, Harris L, Downar E, Webb GD, Colman JM, Van Arsdell GS, Williams WG. Outcomes after late reoperation in patients with repaired tetralogy of Fallot: the impact of arrhythmia and arrhythmia surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1786–1793.
222. Tiltz RR, Makimoto H, Lin T, Rillig A, Deiss S, Wissner E, Mathew S, Metzner A, Rausch P, Kuck KH, Ouyang F. Electrical isolation of a substrate after myocardial infarction: a novel ablation strategy for unmappable ventricular tachycardias: feasibility and clinical outcome. *Europace* 2014;16:1040–1052.
223. Schron EB, Exner DV, Yao Q, Jenkins LS, Steinberg JS, Cook JR, Kutalek SP, Friedman PL, Bubien RS, Page RL, Powell J. Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation* 2002;105:589–594.
224. Irvine J, Dorian P, Baker B, O'Brien BJ, Roberts R, Gent M, Newman D, Connolly SJ. Quality of life in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Am Heart J* 2002;144:282–289.
225. Koopman HM, Vrijmoet-Wiersma CM, Langius JN, van den Heuvel F, Clur SA, Blank CA, Blom NA, ten Harkel AD. Psychological functioning and disease-related quality of life in pediatric patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Pediatr Cardiol* 2012;33:569–575.
226. Berg SK, Higgins M, Reilly CM, Langberg JJ, Dunbar SB. Sleep quality and sleepiness in persons with implantable cardioverter defibrillators: outcome from a clinical randomized longitudinal trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:431–443.
227. Vazquez LD, Kuhl EA, Shea JB, Kirkness A, Lemon J, Whalley D, Conti JB, Sears SF. Age-specific differences in women with implantable cardioverter defibrillators: an international multi center study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:1528–1534.
228. Magyar-Russell G, Thoms BD, Cai JX, Baveja T, Kuhl EA, Singh PP, Montenegro Braga Barroso M, Arthurs E, Roseman M, Amin N, Marine JE, Ziegelstein RC. The prevalence of anxiety and depression in adults with implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. *J Psychosom Res* 2011;71:223–231.
229. Braunschweig F, Boriani G, Bauer A, Hatala R, Herrmann-Lingen C, Kautzner J, Pedersen SS, Pehrson S, Ricci R, Schali J. Management of patients receiving implantable cardiac defibrillator shocks: recommendations for acute and long-term patient management. *Europace* 2010;12:1673–1690.
230. Hoogwegt MT, Kupper N, Theuns DA, Zijlstra WP, Jordaens L, Pedersen SS. Undertreatment of anxiety and depression in patients with an implantable cardioverter-defibrillator: impact on health status. *Health Psychol* 2012;31:745–753.
231. Lang S, Becker R, Wilke S, Hartmann M, Herzog W, Lowe B. Anxiety disorders in patients with implantable cardioverter defibrillators: frequency, course, predictors, and patients' requests for treatment. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:35–47.
232. Kapa S, Rotondi-Trevisan D, Mariano Z, Aves T, Irvine J, Dorian P, Hayes DL. Psychopathology in patients with ICDs over time: results of a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:198–208.
233. Morken IM, Bru E, Norekval TM, Larsen AI, Idsoe T, Karlsen B. Perceived support from healthcare professionals, shock anxiety and post-traumatic stress in implantable cardioverter defibrillator recipients. *J Clin Nurs* 2014;23:450–460.
234. Versteeg H, Theuns DA, Erdman RA, Jordaens L, Pedersen SS. Posttraumatic stress in implantable cardioverter defibrillator patients: the role of preimplantation distress and shocks. *Int J Cardiol* 2011;146:438–439.
235. Morken IM, Isaksen K, Karlsen B, Norekval TM, Bru E, Larsen AI. Shock anxiety among implantable cardioverter defibrillator recipients with recent tachyarrhythmia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:1369–1376.
236. Pedersen SS, van den Broek KC, Erdman RA, Jordaens L, Theuns DA. Preimplantation implantable cardioverter defibrillator concerns and type D personality increase the risk of mortality in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Europace* 2010;12:1446–1452.
237. Mastenbroek MH, Versteeg H, Jordaens L, Theuns DA, Pedersen SS. Ventricular tachyarrhythmias and mortality in patients with an implantable cardioverter defibrillator: impact of depression in the MIDAS cohort. *Psychosom Med* 2014;76:58–65.
238. Dunbar SB, Dougherty CM, Sears SF, Carroll DL, Goldstein NE, Mark DB, McDaniel G, Pressler SJ, Schron E, Wang P, Zeigler VL. Educational and psychological interventions to improve outcomes for recipients of implantable cardioverter defibrillators and their families: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:2146–2172.
239. Vijgen J, Botto G, Camm J, Hoijer CJ, Jung W, Le Heuzey JY, Lubinski A, Norekval TM, Santomauro M, Schali J, Schmid JP, Vardas P. Consensus statement of the European Heart Rhythm Association: updated recommendations for driving by patients with implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2009;11:1097–1107.
240. Johansson I, Stromberg A. Experiences of driving and driving restrictions in recipients with an implantable cardioverter defibrillator—the patient perspective. *J Cardiovasc Nurs* 2010;25:E1–E10.
241. Steinke EE, Gill-Hopple K, Valdez D, Wooster M. Sexual concerns and educational needs after an implantable cardioverter defibrillator. *Heart Lung* 2005;34:299–308.
242. Steinke EE, Jaarsma T, Barnason SA, Byrne M, Doherty S, Dougherty CM, Fridlund B, Kautz DD, Martensson J, Mosack V, Moser DK. Sexual counselling for individuals with cardiovascular disease and their partners: a consensus document from the American Heart Association and the ESC Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP). *Eur Heart J* 2013;34:3217–3235.
243. Zeigler VL, Nels T. Almost normal: experiences of adolescents with implantable cardioverter defibrillators. *J Spec Pediatr Nurs* 2009;14:142–151.
244. Steg PG, Cambou JP, Goldstein P, Durand E, Sauval P, Kadri Z, Blanchard D, Lablanche JM, Gueret P, Cottin Y, Juliard JM, Hanania G, Vaur L, Danchin N. Bypassing the emergency room reduces delays and

- mortality in ST elevation myocardial infarction: the USIC 2000 registry. *Heart* 2006;92:1378–1383.
245. Soholm H, Wachtell K, Nielsen SL, Bro-Jeppesen J, Pedersen F, Wanscher M, Boesgaard S, Moller JE, Hassager C, Kjaergaard J. Tertiary centres have improved survival compared to other hospitals in the Copenhagen area after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:162–167.
 246. Xiao G, Guo Q, Shu M, Xie X, Deng J, Zhu Y, Wan C. Safety profile and outcome of mild therapeutic hypothermia in patients following cardiac arrest: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 2013;30:91–100.
 247. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348:771–775.
 248. Boersma E, Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779–788.
 249. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367:579–588.
 250. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen S, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation. *Eur Heart J* 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv320. Online publish-ahead-of-print 29 August 2015.
 251. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, Carli P. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629–1633.
 252. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, Grimaldi D, Vivien B, Rosenthaler J, Empana JP, Carli P, Mira JP, Jouven X, Spaulding C. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:200–207.
 253. Bowers TR, O'Neill WW, Grines C, Pica MC, Safian RD, Goldstein JA. Effect of reperfusion on biventricular function and survival after right ventricular infarction. *N Engl J Med* 1998;338:933–940.
 254. Reddy YM, Chinitz L, Mansour M, Bunch TJ, Mahapatra S, Swarup V, Di Biase L, Bommana S, Atkins D, Tung R, Shivkumar K, Burkhardt JD, Ruskin J, Natale A, Lakkireddy D. Percutaneous left ventricular assist devices in ventricular tachycardia ablation: multicenter experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:244–250.
 255. Lamhaut L, Jouffroy R, Soldan M, Philippe P, Deluze T, Jaffry M, Dagrón C, Vivien B, Spaulding C, An K, Carli P. Safety and feasibility of pre-hospital extra corporeal life support implementation by non-surgeons for out-of-hospital refractory cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:1525–1529.
 256. Wang CH, Chou NK, Becker LB, Lin JW, Yu HY, Chi NH, Hunag SC, Ko WJ, Wang SS, Tseng LJ, Lin MH, Wu IH, Ma MH, Chen YS. Improved outcome of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest—a comparison with that for extracorporeal rescue for in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:1219–1224.
 257. Piccini JP, Hranitzky PM, Kilaru R, Rouleau JL, White HD, Aylward PE, Van de Werf F, Solomon SD, Califf RM, Velazquez EJ. Relation of mortality to failure to prescribe beta blockers acutely in patients with sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following acute myocardial infarction (from the VALsartan In Acute myocardial infarction trial [VALIANT] Registry). *Am J Cardiol* 2008;102:1427–1432.
 258. Wolfe CL, Nibley C, Bhandari A, Chatterjee K, Scheinman M. Polymorphous ventricular tachycardia associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;84:1543–1551.
 259. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S, Mukherjee D. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome—a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2013;168:915–921.
 260. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, DiNicolantonio JJ, Devreux PJ, Alexander KP, Wetterslev J, Messerli FH. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127:939–953.
 261. Enjoi Y, Mizobuchi M, Muranishi H, Miyamoto C, Utsunomiya M, Funatsu A, Kobayashi T, Nakamura S. Catheter ablation of fatal ventricular tachyarrhythmias storm in acute coronary syndrome—role of Purkinje fiber network. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;26:207–215.
 262. Frankel DS, Mountantonakis SE, Robinson MR, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE. Ventricular tachycardia ablation remains treatment of last resort in structural heart disease: argument for earlier intervention. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:1123–1128.
 263. Peichl P, Cihak R, Kozeluhova M, Wichterle D, Vancura V, Kautzner J. Catheter ablation of arrhythmic storm triggered by monomorphic ectopic beats in patients with coronary artery disease. *J Interv Card Electrophysiol* 2010;27:51–59.
 264. Deneke T, Lemke B, Mugge A, Shin DI, Grewe PH, Horlitz M, Balta O, Bosche L, Lawo T. Catheter ablation of electrical storm. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9:1051–1058.
 265. Deneke T, Shin DI, Lawo T, Bosche L, Balta O, Anders H, Bunz K, Horlitz M, Grewe PH, Lemke B, Mugge A. Catheter ablation of electrical storm in a collaborative hospital network. *Am J Cardiol* 2011;108:233–239.
 266. Gorenk B, Blomstrom Lundqvist C, Brugada Terradellas J, Camm AJ, Hindricks G, Huber K, Kirchhof P, Kuck KH, Kudaiberdieva G, Lin T, Ravele A, Santini M, Tilz RR, Valgimigli M, Vos MA, Vrints C, Zeymer U, Lip GY, Potpara T, Fauchier L, Stichlerling C, Roffi M, Widimsky P, Mehilli J, Lettino M, Schiele F, Sinnaeve P, Boriani G, Lane D, Saveleva I. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *Europace* 2014;16:1655–1673.
 267. Shaw DJ, Davidson JE, Smilde RI, Sondozi T, Agan D. Multidisciplinary team training to enhance family communication in the ICU. *Crit Care Med* 2014;42:265–271.
 268. Piccini JP, Schulte PJ, Pieper KS, Mehta RH, White HD, Van de Werf F, Ardissino D, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Alexander JH. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2011;39:78–83.
 269. Huijuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345:1473–1482.
 270. Hine LK, Laird N, Hewitt P, Chalmers TC. Meta-analytic evidence against prophylactic use of lidocaine in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989;149:2694–2698.
 271. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–2619.
 272. Borne RT, Varosy PD, Masoudi FA. Implantable cardioverter-defibrillator shocks: epidemiology, outcomes, and therapeutic approaches. *JAMA Intern Med* 2013;173:859–865.
 273. Liang JJ, Hodge DO, Mehta RA, Russo AM, Prasad A, Cha YM. Outcomes in patients with sustained ventricular tachyarrhythmias occurring within 48 h of acute myocardial infarction: when is ICD appropriate? *Europace* 2014;16:1759–1766.
 274. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ, Investigators D. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481–2488.
 275. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, Kornacewicz-Jach Z, Sredniawa B, Lupkovic G, Hofgartner F, Lubinski A, Rosenqvist M, Habets A, Wegscheider K, Senges J, IRIS Investigators. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:1427–1436.
 276. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, MacCarthy P, Olivecrona GK, Windecker S, Spaulding C. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)/Stent for Life (SFL) groups. *EuroIntervention* 2014;10:31–37.
 277. Bougouin W, Marjion E, Puymirat E, Defaye P, Celermajer DS, Le Heuzey JY, Boveda S, Kacet S, Mabo P, Barnay C, Da Costa A, Deharo JC, Daubert JC, Ferrieres J, Simon T, Danchin N. Incidence of sudden cardiac death after ventricular fibrillation complicating acute myocardial

- dial infarction: a 5-year cause-of-death analysis of the FAST-MI 2005 registry. *Eur Heart J* 2014;35:116–122.
278. Avezum A, Piegas LS, Goldberg RJ, Brieger D, Stiles MK, Paolini R, Huang W, Gore JM. Magnitude and prognosis associated with ventricular arrhythmias in patients hospitalized with acute coronary syndromes (from the GRACE Registry). *Am J Cardiol* 2008;102:1577–1582.
279. Piccini JP, White JA, Mehta RH, Lokhnygina Y, Al-Khatib SM, Tricoci P, Pollack CV Jr, Montalescot G, Van de Werf F, Gibson CM, Giugliano RP, Califf RM, Harrington RA, Newby LK. Sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation complicating non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2012;126:41–49.
280. Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, Gold MR, Greer GS, Prystowsky EN, O'Toole MF, Tang A, Fisher JD, Coromilas J, Talajic M, Hafley G. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1937–1945.
281. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, Pires LA, Fisher JD, Gold MR, Josephson ME, Lehmann MH, Prystowsky EN. Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1150–1157.
282. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, Archontakis S, Dilaveris P, Voulgiotis A, Sideris S, Skiadas I, Kallikazaros I, Stefanadis C. Prognostic value of programmed ventricular stimulation for sudden death in selected high risk patients with structural heart disease and preserved systolic function. *Int J Cardiol* 2014;176:1449–1451.
283. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, Mitchell LB, Ramadan D, Aggarwal SG, Noullett C, Van Schaik A, Mitchell RT, Shibata MA, Gulamhussein S, McMeekin J, Tymchak VV, Schnell G, Gillis AM, Sheldon RS, Fick GH, Duff HJ. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2275–2284.
284. Malik M, Camm AJ, Janse MJ, Julian DG, Frangin GA, Schwartz PJ. Depressed heart rate variability identifies postinfarction patients who might benefit from prophylactic treatment with amiodarone: a substudy of EMIAT (the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1263–1275.
285. Zaman S, Narayan A, Thiagalingam A, Sivagangabalan G, Thomas S, Ross DL, Kovoov P. Long-term arrhythmia-free survival in patients with severe left ventricular dysfunction and no inducible ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 2014;129:848–854.
286. Soholm H, Lonborg J, Andersen MJ, Vejstrup N, Engstrom T, Moller JE, Hassager C. Repeated echocardiography after first ever ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention— is it necessary? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014 Oct 15. pii: 2048872614556000 [Epub ahead of print].
287. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151–1158.
288. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau JL, Moye LA, Dagenais GR, Lamas GA, Klein M, Sussex B, Goldman S. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation* 1994;89:68–75.
289. Kelly P, Ruskin JN, Vlahakes GJ, Buckley MJ Jr, Freeman CS, Garan H. Surgical coronary revascularization in survivors of prehospital cardiac arrest: its effect on inducible ventricular arrhythmias and long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:267–273.
290. van der Burg AE, Bax JJ, Boersma E, Pauwels EK, van derWall EE, Schalij MJ. Impact of viability, ischemia, scar tissue, and revascularization on outcome after aborted sudden death. *Circulation* 2003;108:1954–1959.
291. Bax JJ, Visser FC, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E, van Lingen A, Fioretti PM, Visser CA. Time course of functional recovery of stunned and hibernating segments after surgical revascularization. *Circulation* 2001;104:1314–1318.
292. Funaro S, La Torre G, Madonna M, Galiuto L, Scara A, Labbadia A, Canali E, Mattatelli A, Fedele F, Alessandrini F, Crea F, Agati L. Incidence, determinants, and prognostic value of reverse left ventricular remodeling after primary percutaneous coronary intervention: results of the Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging (AMICI) multicenter study. *Eur Heart J* 2009;30:566–575.
293. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997;349:675–682.
294. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997;349:667–674.
295. Solomon SD, Wang D, Finn P, Skali H, Zornoff L, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Pocock S, Pfeffer MA. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2004;110:2180–2183.
296. Cleland JG, Massie BM, Packer M. Sudden death in heart failure: vascular or electrical? *Eur J Heart Fail* 1999;1:41–45.
297. Gradman A, Deedwania P, Cody R, Massie B, Packer M, Pitt B, Goldstein S. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:564–570.
298. Szabo BM, van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Wiesfeld AC, Hillege HL, Lie KI. Value of ambulatory electrocardiographic monitoring to identify increased risk of sudden death in patients with left ventricular dysfunction and heart failure. *Eur Heart J* 1994;15:928–933.
299. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Corrado G, Dubner S, Scapin O, Perrone SV. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICAGEMA Investigators. *Circulation* 1996;94:3198–3203.
300. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S, Kukin ML, Eichhorn EJ, Francis G, Packer M, Massie BM. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. *Circulation* 2000;101:40–46.
301. Aljaroudi VVA, Refaat MM, Habib RH, Al-Shaar L, Singh M, Gutmann R, Bloom HL, Dudley SC, Ellinor PT, Saba SF, Shalaby AA, Weiss R, McNamara DM, Halder I, London B, Genetic Risk Assessment of Defibrillator Events Investigators. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers on appropriate implantable cardiac defibrillator shock in patients with severe systolic heart failure (from the GRADE Multicenter Study). *Am J Cardiol* 2015;115:924–931.
302. Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, Gheorghide M, Aschermann M, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Krum H, Mukherjee R, Vincent J, EPHE-SUS Investigators. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:425–431.
303. Peck KY, Lim YZ, Hopper I, Krum H. Medical therapy versus implantable cardioverter-defibrillator in preventing sudden cardiac death in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure: a meta-analysis of .35,000 patients. *Int J Cardiol* 2014;173:197–203.
304. Chatterjee S, Udell JA, Sardar P, Lichstein E, Ryan JJ. Comparable benefit of betablocker therapy in heart failure across regions of the world: meta-analysis of randomized clinical trials. *Can J Cardiol* 2014;30:898–903.
305. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450–1456.
306. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235–2243.
307. Kotecha D, Altman DG, Manzano L, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. beta blockers in patients with heart failure and atrial fibrillation— authors' reply. *Lancet* 2015;385:1618–1619.
308. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in

- patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
309. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
 310. Bapojé SR, Bahia A, Hokanson JE, Peterson PN, Heidenreich PA, Lindenfeld J, Allen LA, Masoudi FA. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with left ventricular systolic dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Heart Fail* 2013;6:166–173.
 311. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;32:670–679.
 312. Chan MM, Lam CS. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? *Eur J Heart Fail* 2013;15:604–613.
 313. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM, Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.
 314. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549.
 315. van Veldhuisen DJ, Maass AH, Priori SG, Stolt P, van Gelder IC, Dickstein K, Swedberg K. Implementation of device therapy (cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator) for patients with heart failure in Europe: changes from 2004 to 2008. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1143–1151.
 316. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151–2158.
 317. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;292:2874–2879.
 318. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Hall WJ, Andrews ML, Wilber DJ, Klein HU. Time dependence of defibrillator benefit after coronary revascularization in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1811–1817.
 319. Packer DL, Prutkin JM, Hellkamp AS, Mitchell LB, Bernstein RC, Wood F, Boehmer JP, Carlson MD, Frantz RP, McNulty SE, Rogers JG, Anderson J, Johnson GW, Walsh MN, Poole JE, Mark DB, Lee KL, Bardy GH. Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial. *Circulation* 2009;120:2170–2176.
 320. Frohlich GM, Holzmeister J, Hubler M, Hubler S, Wolfrum M, Enseleit F, Seifert B, Hurlimann D, Lehmkühl HB, Noll G, Steffel J, Falk V, Luscher TF, Hetzer R, Ruschitzka F. Prophylactic implantable cardioverter defibrillator treatment in patients with end-stage heart failure awaiting heart transplantation. *Heart* 2013;99:1158–1165.
 321. Sandner SE, Wieselthaler G, Zuckermann A, Taghavi S, Schmidinger H, Pacher R, Ploner M, Laufer G, Wolner E, Grimm M. Survival benefit of the implantable cardioverter-defibrillator in patients on the waiting list for cardiac transplantation. *Circulation* 2001;104:1171–1176.
 322. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, Cannon D, Daubert JP, Eldar M, Gold MR, Goldberger JJ, Goldenberg I, Lichstein E, Pitschner H, Rashtian M, Solomon S, Viskin S, Wang P, Moss AJ, Investigators M-C. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial—Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011;123:1061–1072.
 323. Birnie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, Green M, Philippon F, Thibault B, Wells G, Tang A. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail* 2013;6:1190–1198.
 324. Nery PB, Ha AC, Keren A, Birnie DH. Cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction and right bundle branch block: a systematic review. *Heart Rhythm* 2011;8:1083–1087.
 325. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2012;163:260–267.
 326. Bilchick KC, Kamath S, DiMarco JP, Stukenborg GJ. Bundle-branch block morphology and other predictors of outcome after cardiac resynchronization therapy in Medicare patients. *Circulation* 2010;122:2022–2030.
 327. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL, Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–2395.
 328. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2011;171:1454–1462.
 329. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–1338.
 330. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo JC, Alonso C, Walker S, Brunschweig F, Bailleul C, Daubert JC. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MUSTIC STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111–118.
 331. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA, PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1160–1165.
 332. Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Kalman JM, Sanders P. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:719–726.
 333. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, Landolina M, Auricchio A, Santini M, Boriani G, Lamp B, Proclemer A, Curnis A, Klersy C, Leyva F. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: the CERTIFY study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). *JACC Heart Fail* 2013;1:500–507.
 334. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang AS. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:3547–3556.
 335. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928–1932.
 336. Gold MR, Thebault C, Linde C, Abraham WT, Gerritse B, Ghio S, St John Sutton M, Daubert JC. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation* 2012;126:822–829.
 337. Cunnington C, Kwok CS, Satchithananda DK, Patwala A, Khan MA, Zaidi A, Ahmed FZ, Mamas MA. Cardiac resynchronization therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalisation in patients with nonleft bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2015 Feb 12. doi:10.1136/heartjnl-2014-306811 [Epub ahead of print].
 338. Magee CD, Byars LA, DeZee KJ. Limitations of subgroup analyses in meta-analysis of cardiac resynchronization therapy by QRS duration. *Arch Intern Med* 2012;172:
 339. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, Echo CRTSG. Cardiac-resynchronization therapy in heart

- failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013;369:1395–1405.
340. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–2429.
341. Deyell MW, Park KM, Han Y, Frankel DS, Dixit S, Cooper JM, Hutchinson MD, Lin D, Garcia F, Bala R, Riley MP, Gerstenfeld E, Callans DJ, Marchlinski FE. Predictors of recovery of left ventricular dysfunction after ablation of frequent ventricular premature depolarizations. *Heart Rhythm* 2012;9:1465–1472.
342. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, Gupta SK, Liu TY, Alguire C, Armstrong VW, Good E, Chugh A, Jongnarangsin K, Pelosi F Jr., Crawford T, Ebinger M, Oral H, Morady F, Bogun F. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm* 2010;7:865–869.
343. Ban JE, Park HC, Park JS, Nagamoto Y, Choi JI, Lim HE, Park SW, Kim YH. Electrocardiographic and electrophysiological characteristics of premature ventricular complexes associated with left ventricular dysfunction in patients without structural heart disease. *Europace* 2013;15:735–741.
344. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, Rovelli F, Santoro E, Staszewsky L, Tavazzi L, Tognoni G. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* 1993;87:312–322.
345. Blanck Z, Dhala A, Deshpande S, Sra J, Jazayeri M, Akhtar M. Bundle branch reentrant ventricular tachycardia: cumulative experience in 48 patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:253–262.
346. Caceres J, Jazayeri M, McKinnie J, Avitall B, Denker ST, Tchou P, Akhtar M. Sustained bundle branch reentry as a mechanism of clinical tachycardia. *Circulation* 1989;79:256–270.
347. Tchou P, Jazayeri M, Denker S, Dongas J, Caceres J, Akhtar M. Transcatheter electrical ablation of right bundle branch. A method of treating macroreentrant ventricular tachycardia attributed to bundle branch reentry. *Circulation* 1988;78:246–257.
348. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kuhl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270–276.
349. Taylor MR, Carniel E, Mestroni L. Familial dilated cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:27.
350. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, Messerle J, Cox GF, Lurie PR, Hsu D, Canter C, Wilkinson JD, Lipshultz SE. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;296:1867–1876.
351. Petretta M, Pirozzi F, Sasso L, Paglia A, Bonaduce D. Review and meta-analysis of the frequency of familial dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011;108:1171–1176.
352. Haas J, Frese KS, Peil B, Kloos W, Keller A, Nietsch R, Feng Z, Muller S, Kayvanpour E, Vogel B, Sedaghat-Hamedani F, Lim WK, Zhao X, Fradkin D, Kohler D, Fischer S, Franke J, Marquart S, Barb I, Li DT, Amr A, Ehlermann P, Mereles D, Weis T, Hassel S, Kremer A, King V, Wirsz E, Isnard R, Komajda M, Serio A, Grasso M, Syrris P, Wicks E, Plagnol V, Lopes L, Gadgaard T, Eiskjaer H, Jorgensen M, Garcia-Giustiniani D, Ortiz-Genga M, Crespo-Leiro MG, Deprez RH, Christiaans I, van Rijnsingen IA, Wilde AA, Waldenström A, Bolognesi M, Bellazzi R, Morner S, Bermejo JL, Monserrat L, Villard E, Mogensen J, Pinto YM, Charron P, Elliott P, Arbustini E, Katus HA, Meder B. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2015;36:1123–1135.
353. Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman CE, Taylor MR, Towbin JA. Genetic evaluation of cardiomyopathy—a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail* 2009;15:83–97.
354. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, Bitar C, Morady F, Investigators A. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic non-sustained ventricular tachycardia—AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1707–1712.
355. Proietti R, Essebag V, Beardsall J, Hache P, Pantano A, Wulffhart Z, Jura R, Tsang B, Joza J, Nascimento T, Pegoraro V, Khaykin Y, Verma A. Substrate-guided ablation of haemodynamically tolerated and intolerated ventricular tachycardia in patients with structural heart disease: effect of cardiomyopathy type and acute success on long-term outcome. *Europace* 2015;17:461–467.
356. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amle J, Carlsen J, Dronedrone Study G. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678–2687.
357. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanus F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsanyi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH. Dronedrone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268–2276.
358. Castelli G, Fornaro A, Ciaccheri M, Dolara A, Troiani V, Tomberli B, Olivotto I, Gensini GF. Improving survival rates of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Tuscany over 3 decades: impact of evidence-based management. *Circ Heart Fail* 2013;6:913–921.
359. Alexander PM, Daubney PE, Nugent AW, Lee KJ, Turner C, Colan SD, Robertson T, Davis AM, Ramsay J, Justo R, Sholler GF, King I, Weintraub RG. Long-term outcomes of dilated cardiomyopathy diagnosed during childhood: results from a national population-based study of childhood cardiomyopathy. *Circulation* 2013;128:2039–2046.
360. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM, Salerno M. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:250–258.
361. Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, Block M, Gietzen F, Berger J, Kuck KH. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453–1458.
362. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013–1022.
363. Chamberlain DA, Jewitt DE, Julian DG, Campbell RW, Boyle DM, Shanks RG. Oral mexiletine in high-risk patients after myocardial infarction. *Lancet* 1980;2:1324–1327.
364. Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, Shah J, Ward D, Dickie S, Tome Esteban MT, McKenna WJ. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2006;92:785–791.
365. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, Omar RZ, Elliott PM. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:2010–2020.
366. Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, Biffi A, Borjesson M, Carre F, Corrado D, Delise P, Dorwarth U, Hirth A, Heidbuchel H, Hoffmann E, Mellwig KP, Panhuyzen-Goedkoop N, Pisani A, Solberg EE, van-Buuren F, Vanhees L, Blomstrom-Lundqvist C, Deligiannis A, Dugmore D, Glikson M, Hoff PI, Hoffmann A, Horstkotte D, Nordrehaug JE, Oudhof J, McKenna WJ, Penco M, Priori S, Reybrouck T, Senden J, Spataro A, Thiene G. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1422–1445.
367. O'Mahony C, Tome-Esteban M, Lambiase PD, Pantazis A, Dickie S, McKenna WJ, Elliott PM. A validation study of the 2003 American College of Cardiology/European Society of Cardiology and 2011 American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association risk stratification and treatment algorithms for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2013;99:534–541.
368. O'Mahony C, Lambiase PD, Quarta G, Cardona M, Calcagnino M, Tsovolas K, Al-Shaikh S, Rahman SM, Arnous S, Jones S, McKenna WJ,

- Elliott P. The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012;98:116–125.
369. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, Poloniecki J, Rowland E, McKenna WJ. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1596–1601.
370. Cecchi F, Maron BJ, Epstein SE. Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1283–1288.
371. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, Epstein AE, Almqvist AK, Daubert JP, Lawrenz T, Boriani G, Estes NA 3rd, Favale S, Piccinino M, Winters SL, Santini M, Betocchi S, Arribas F, Sherrid MV, Buja G, Semsarian C, Bruzzi P. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007;298:405–412.
372. Syska P, Przybylski A, Chojnowska L, Lewandowski M, Sterlinski M, Maciag A, Gepner K, Pytkowski M, Kowalik I, Maczynska-Mazuruk R, Ruzyllo W, Szwed H. Implantable cardioverter-defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy: efficacy and complications of the therapy in long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:883–889.
373. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Nonsustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 873–879.
374. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:697–704.
375. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, Webb J, Kulkarni M, Dawson D, Sulaibeek L, Chandrasekaran B, Bucciarelli-Ducci C, Pasquale F, Cowie MR, McKenna WJ, Sheppard MN, Elliott PM, Pennell DJ, Prasad SK. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:867–874.
376. Gimeno JR, Tome-Esteban M, Lofiego C, Hurtado J, Pantazis A, Mist B, Lambiase P, McKenna WJ, Elliott PM. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009; 30:2599–2605.
377. Inada K, Seiler J, Roberts-Thomson KC, Steven D, Rosman J, John RM, Sobieszczyk P, Stevenson WG, Tedrow UB. Substrate characterization and catheter ablation for monomorphic ventricular tachycardia in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:41–48.
378. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shah PM, Spencer WH 3rd, Spirito P, Ten Cate FJ, Wigle ED. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2003;24:1965–1991.
379. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, Naidu SS, Nishimura RA, Ommen SR, Rakowski H, Seidman CE, Towbin JA, Udelson JE, Yancy CV, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124: e783–e831.
380. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM, Goodwin JF. Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985;53:412–416.
381. Melacini P, Maron BJ, Bobbo F, Basso C, Tokajuk B, Zucchetto M, Thiene G, Illiceto S. Evidence that pharmacological strategies lack efficacy for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2007;93:708–710.
382. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Eur Heart J* 2010;31:806–814.
383. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet* 2009;373:1289–1300.
384. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, Pennell DJ, McKenna WJ. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2175–2187.
385. Basso C, Corrado D, Thiene G. Cardiovascular causes of sudden death in young individuals including athletes. *Cardiol Rev* 1999;7:127–135.
386. Tabib A, Loire R, Chalabreysse L, Meyronnet D, Miras A, Malicier D, Thivolet F, Chevalier P, Bouvagnet P. Circumstances of death and gross and microscopic observations in a series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and/or dysplasia. *Circulation* 2003;108: 3000–3005.
387. Schinkel AF. Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:562–568.
388. Ruwald AC, Marcus F, Estes NA 3rd, Link M, McNitt S, Polonsky B, Calkins H, Towbin JA, Moss AJ, Zareba W. Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2015;36:1735–43.
389. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, Salerno JU, Iqbalbhashian D, Raviele A, Disertori M, Zanolto G, Verlato R, Vergara G, Delise P, Turrini P, Basso C, Naccarella F, Maddalena F, Estes NA 3rd, Buja G, Thiene G. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003;108:3084–3091.
390. Marcus GM, Glidden DV, Polonsky B, Zareba W, Smith LM, Cannom DS, Estes NA 3rd, Marcus F, Scheinman MM. Multidisciplinary Study of Right Ventricular Dysplasia Investigators. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a report from the North American ARVC Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:609–615.
391. Wichter T, Borggrefe M, Haverkamp W, Chen X, Breithardt G. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation* 1992;86:29–37.
392. Philips B, Madhavan S, James C, Tichnell C, Murray B, Dalal D, Bhonsale A, Nazarian S, Judge DP, Russell SD, Abraham T, Calkins H, Tandri H. Outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:499–505.
393. Dalal D, Jain R, Tandri H, Dong J, Eid SM, Prakasa K, Tichnell C, James C, Abraham T, Russell SD, Sinha S, Judge DP, Bluemke DA, Marine JE, Calkins H. Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:432–440.
394. Dalal D, Molin LH, Piccini J, Tichnell C, James C, Bomma C, Prakasa K, Towbin JA, Marcus FI, Spevak PJ, Bluemke DA, Abraham T, Russell SD, Calkins H, Judge DP. Clinical features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in plakophilin-2. *Circulation* 2006;113:1641–1649.
395. Wichter T, Paul M, Wollmann C, Acil T, Gerdes P, Ashraf O, Tjan TD, Soeparwata R, Block M, Borggrefe M, Scheld HH, Breithardt G, Bocker D. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation* 2004;109:1503–1508.
396. Nava A, Bauce B, Basso C, Muriago M, Rampazzo G, Villanova C, Daliento L, Buja G, Corrado D, Danieli G, Thiene G. Clinical profile and long-term followup of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2226–2233.
397. Nasir K, Bomma C, Tandri H, Roguin A, Dalal D, Prakasa K, Tichnell C, James C, Spevak PJ, Marcus F, Calkins H. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy

- according to disease severity: a need to broaden diagnostic criteria. *Circulation* 2004;110:1527–1534.
398. Hamid MS, Norman M, Quraishi A, Firoozi S, Thaman R, Gimeno JR, Sachdev B, Rowland E, Elliott PM, McKenna WJ. Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1445–1450.
399. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sevdalis E, McKenna WJ. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. *Circulation* 2007;115:1710–1720.
400. Hoffmayer KS, Machado ON, Marcus GM, Yang Y, Johnson CJ, Ermakov S, Vittinghoff E, Pandurang U, Calkins H, Cannon D, Gear KC, Tichnell C, Park Y, Zareba W, Marcus FI, Scheinman MM. Electrocardiographic comparison of ventricular arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and right ventricular outflow tract tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:831–838.
401. Link MS, Laidlaw D, Polonsky B, Zareba W, McNitt S, Gear K, Marcus F, Estes NA 3rd. Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: predictors, characteristics, and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:119–125.
402. Ouyang F, Fotuhi P, Goya M, Volkmer M, Ernst S, Cappato R, Kuck K. Ventricular tachycardia around the tricuspid annulus in right ventricular dysplasia. *Circulation* 2001;103:913–914.
403. Heidbuchel H, Hoogsteen J, Fagard R, Vanhees L, Ector H, Willems R, Van Lierde J. High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias. Role of an electrophysiologic study in risk stratification. *Eur Heart J* 2003;24:1473–1480.
404. Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, Basso C, Ward D, Boriani G, Ricci R, Piccini JP, Dalal D, Santini M, Buja G, Iliceto S, Estes NA 3rd, Wichter T, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 2010;122:1144–1152.
405. Peters S. Long-term follow-up and risk assessment of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: personal experience from different primary and tertiary centres. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007;8:521–526.
406. Lemola K, Brunckhorst C, Helfenstein U, Oechslin E, Jenni R, Duru F. Predictors of adverse outcome in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: long term experience of a tertiary care centre. *Heart* 2005;91:1167–1172.
407. Rigato I, Bauce B, Rampazzo A, Zorzi A, Pilichou K, Mazzotti E, Migliore F, Marra MP, Lorenzon A, De Bortoli M, Calore M, Nava A, Daliento L, Gregori D, Iliceto S, Thiene G, Basso C, Corrado D. Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;6:533–542.
408. Kristen AV, Dengler TJ, Heigenbart U, Schonland SO, Goldschmidt H, Sack FU, Voss F, Becker R, Katus HA, Bauer A. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2008;5:235–240.
409. Palladini G, Malamani G, Co F, Pistorio A, Recusani F, Anesi E, Garini P, Merlini G. Holter monitoring in AL amyloidosis: prognostic implications. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1228–1233.
410. Dubrey SW, Bilazarian S, LaValley M, Reisinger J, Skinner M, Falk RH. Signal-averaged electrocardiography in patients with AL (primary) amyloidosis. *Am Heart J* 1997;134:994–1001.
411. Reisinger J, Dubrey SW, Lavalley M, Skinner M, Falk RH. Electrophysiologic abnormalities in AL (primary) amyloidosis with cardiac involvement. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1046–1051.
412. Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, Edwards WD, Tajik AJ. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101:2490–2496.
413. Dubrey SW. Amyloid heart disease: a brief review of treatment options. *Postgrad Med J* 2012;88:700–705.
414. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012;126:1286–1300.
415. Jaccard A, Comenzo RL, Hari P, Hawkins PN, Roussel M, Morel P, Macro M, Pellegrin JL, Lazaro E, Mohty D, Mercie P, Decaux O, Gillmore J, Lavergne D, Bridoux F, Wechalekar AD, Venner CP. Efficacy of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in treatment-naïve patients with high-risk cardiac AL amyloidosis (Mayo Clinic stage III). *Haematologica* 2014;99:1479–1485.
416. Falk RH, Rubinow A, Cohen AS. Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: correlation with echocardiographic abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:107–113.
417. Maskatia SA, Decker JA, Spinner JA, Kim JJ, Price JF, Jefferies JL, Dreyer WJ, Smith EO, Rossano JW, Denfield SW. Restrictive physiology is associated with poor outcomes in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2012;33:141–149.
418. Rivenes SM, Kearney DL, Smith EO, Towbin JA, Denfield SW. Sudden death and cardiovascular collapse in children with restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000;102:876–882.
419. Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD, Towbin JA, Messere JE, Lowe AM, Sleeper LA, Cox GF, Hsu DT, Canter CE, Hunter JA, Colan SD. Risk stratification at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Lancet* 2013;382:1889–1897.
420. Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA, Lu M, Wilkinson JD, Addonizio LJ, Canter CE, Colan SD, Everitt MD, Jefferies JL, Kantor PF, Lamour JM, Margossian R, Pahl E, Rusconi PG, Towbin JA. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2012;126:1237–1244.
421. Kaski JP, Syrris P, Burch M, Tome-Esteban MT, Fenton M, Christiansen M, Andersen PS, Sebire N, Ashworth M, Deanfield JE, McKenna WJ, Elliott PM. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children is caused by mutations in cardiac sarcomere protein genes. *Heart* 2008;94:1478–1484.
422. Bhatia NL, Tajik AJ, Wilansky S, Steidley DE, Mookadam F. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium in adults: a systematic overview. *J Card Fail* 2011;17:771–778.
423. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J* 2011;32:1446–1456.
424. Lofiego C, Biagini E, Pasquale F, Ferlito M, Rocchi G, Perugini E, Bacchi Reggiani L, Boriani G, Leone O, Caliskan K, ten Cate FJ, Picchio FM, Branzi A, Rapezzi C. Wide spectrum of presentation and variable outcomes of isolated left ventricular noncompaction. *Heart* 2007;93:65–71.
425. Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, Ward D, Sevdalis E, Papra E, Kiotseoglou A, Tome MT, Pellerin D, McKenna WJ, Elliott PM. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 2005;26:187–192.
426. Muratore CA, Batista Sa LA, Chiale PA, Eloy R, Tentori MC, Escudero J, Lima AM, Medina LE, Garillo R, Maloney J. Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease: results of the ICD Registry Latin America. *Europace* 2009;11:164–168.
427. Martinelli M, de Siqueira SF, Sternick EB, Rassi A Jr, Costa R, Ramires JA, Kalil Filho R. Long-term follow-up of implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention in Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 2012;110:1040–1045.
428. Cardinalli-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, Rodrigues VC. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1236–1240.
429. Barbosa MP, da Costa Rocha MO, de Oliveira AB, Lombardi F, Ribeiro AL. Efficacy and safety of implantable cardioverter-defibrillators in patients with Chagas disease. *Europace* 2013;15:957–962.
430. Gali WL, Sarabanda AV, Baggio JM, Ferreira LG, Gomes GG, Marin-Neto JA, Junqueira LF. Implantable cardioverter-defibrillators for treatment of sustained ventricular arrhythmias in patients with Chagas' heart disease: comparison with a control group treated with amiodarone alone. *Europace* 2014;16:674–680.
431. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993;88:782–784.
432. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, Hall WJ, Weitkamp L, Vincent GM, Garson A Jr. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991;84:1136–1144.
433. Nguyen HL, Pieper GH, Wilders R. Andersen-Tawil syndrome: clinical and molecular aspects. *Int J Cardiol* 2013;170:1–16.
434. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, Denjoy I, Guicheney P, Breithardt G, Keating MT, Towbin JA, Beggs AH, Brink P, Wilde AA, Toivonen L, Zareba W, Robinson JL, Timothy

- KW, Corfield V, Wattanasirichaigoon D, Corbett C, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Lehmann MH, Schwartz K, Coumel P, Bloise R. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;103:89–95.
435. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, Moncalvo C, Tulipani C, Veia A, Bottelli G, Nastoli J. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA* 2004;292: 1341–1344.
436. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, Vincent GM, Locati EH, Priori SG, Napolitano C, Medina A, Zhang L, Robinson JL, Timothy K, Towbin JA, Andrews ML. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000;101:616–623.
437. Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, Hall WJ, Robinson JL, Andrews M. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:337–341.
438. Schwartz PJ, Spazzolini C, Priori SG, Crotti L, Vicentini A, Landolina M, Gasparini M, Wilde AA, Knops RE, Denjoy I, Toivonen L, Monnig G, Al-Fayadh M, Jordaens L, Borggrefe M, Holmgren C, Brugada P, De Roy L, Hohnloser SH, Brink PA. Who are the long-QT syndrome patients who receive an implantable cardioverter-defibrillator and what happens to them?: data from the European Long-QT Syndrome Implantable Cardioverter-Defibrillator (LQTS ICD) Registry. *Circulation* 2010;122:1272–1282.
439. Jons C, Moss AJ, Goldenberg I, Liu J, McNitt S, Zareba W, Qi M, Robinson JL. Risk of fatal arrhythmic events in long QT syndrome patients after syncope. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:783–788.
440. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Odero A, Napolitano C, Bloise R, De Ferrari GM, Klersy C, Moss AJ, Zareba W, Robinson JL, Hall WJ, Brink PA, Toivonen L, Epstein AE, Li C, Hu D. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation* 2004;109:1826–1833.
441. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantu F, Towbin JA, Keating MT, Hammoude H, Brown AM, Chen LS. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation* 1995;92:3381–3386.
442. Moss AJ, Windle JR, Hall WJ, Zareba W, Robinson JL, McNitt S, Severski P, Rosero S, Daubert JP, Qi M, Cieciora M, Manalan AS. Safety and efficacy of flecainide in subjects with Long QT-3 syndrome (DeltaKQP mutation): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10:59–66.
443. Moss AJ, Zareba W, Schwarz KQ, Rosero S, McNitt S, Robinson JL. Ranolazine shortens repolarization in patients with sustained inward sodium current due to type-3 long-QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:1289–1293.
444. Liu JF, Jons C, Moss AJ, McNitt S, Peterson DR, Qi M, Zareba W, Robinson JL, Barsheshet A, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Locati EH, Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Towbin J, Vincent M, Zhang L, Goldenberg I. Risk factors for recurrent syncope and subsequent fatal or near-fatal events in children and adolescents with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:941–950.
445. Seth R, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Qi M, Robinson JL, Goldenberg I, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Locati EH, Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Zhang L. Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1092–1098.
446. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Robinson JL, Locati EH, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Napolitano C, Platonov PG, Priori SG, Qi M, Schwartz PJ, Shimizu W, Towbin JA, Vincent GM, Wilde AA, Zhang L. Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:51–59.
447. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, Grossi S, Richiardi E, Borggrefe M. Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003;108:965–970.
448. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Schimpf R, Haissaguerre M, Calo L, Brugada R, Antzelevitch C, Borggrefe M, Wolpert C. Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1494–1499.
449. Fowler SJ, Priori SG. Clinical spectrum of patients with a Brugada ECG. *Curr Opin Cardiol* 2009;24:74–81.
450. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:577–583.
451. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, Bloise R, Giustetto C, De Nardis R, Grillo M, Ronchetti E, Faggiano G, Nastoli J. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105:1342–1347.
452. Fauchier L, Isorni MA, Clementy N, Pierre B, Simeon E, Babuty D. Prognostic value of programmed ventricular stimulation in Brugada syndrome according to clinical presentation: an updated meta-analysis of worldwide published data. *Int J Cardiol* 2013;168:3027–3029.
453. Maury P, Hocini M, Haissaguerre M. Electrical storms in Brugada syndrome: review of pharmacologic and ablative therapeutic options. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2005;5:25–34.
454. Marquez MF, Bonny A, Hernandez-Castillo E, De Sisti A, Gomez-Flores J, Nava S, Hidden-Lucet F, Iturralde P, Cardenas M, Tonet J. Long-term efficacy of low doses of quinidine on malignant arrhythmias in Brugada syndrome with an implantable cardioverter-defibrillator: a case series and literature review. *Heart Rhythm* 2012;9:1995–2000.
455. Nademane K, Veerakul G, Chandanamatha P, Chaothawe L, Ariyachaiapanich A, Jirasirojanakorn K, Likittanasombat K, Bhuripanyo K, Ngarmukos T. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation* 2011;123:1270–1279.
456. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, Giordano U, Pappone C, Mascioli G, Rossetti G, De Nardis R, Colombo M. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed Electrical stimulation preDictive value) registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:37–45.
457. Coumel P. Catecholamine-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: a report of four cases. *Br Heart J* 1978;40:28–37.
458. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, DeSimone L, Coltorti F, Bloise R, Keegan R, Cruz Filho FE, Vignati G, Benatar A, DeLogu A. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002;106:69–74.
459. Marjamaa A, Hiippala A, Arrhenius B, Lahtinen AM, Kontula K, Toivonen L, Happonen JM, Swan H. Intravenous epinephrine infusion test in diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:194–199.
460. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995;91:1512–1519.
461. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff JM, Klug D, Takatsuki S, Villain E, Kamblock J, Messali A, Guicheney P, Lunardi J, Leenhardt A. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2009;119:2426–2434.
462. van der Werf C, Nederend I, Hofman N, van Geloven N, Ebink C, Frohn-Mulder IM, Alings AM, Bosker HA, Bracke FA, van den Heuvel F, Waalewijn RA, Bikker H, van Tintelen JP, Bhuiyan ZA, van den Berg MP, Wilde AA. Familial evaluation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: disease penetrance and expression in cardiac ryanodine receptor mutation-carrying relatives. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:748–756.
463. Watanabe H, Chopra N, Laver D, Hwang HS, Davies SS, Roach DE, Duff HJ, Roden DM, Wilde AA, Knollmann BC. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med* 2009;15:380–383.
464. Olde Nordkamp LR, Driessen AH, Odero A, Blom NA, Koolbergen DR, Schwartz PJ, Wilde AA. Left cardiac sympathetic denervation in the Netherlands for the treatment of inherited arrhythmia syndromes. *Neth Heart J* 2014;22:160–166.
465. Hofferberth SC, Cecchin F, Loberman D, Fynn-Thompson F. Left thoracoscopic sympathectomy for cardiac denervation in patients with life-threatening ventricular arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:404–409.
466. Roses-Noguer F, Jarman JW, Clague JR, Till J. Outcomes of defibrillator therapy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2014;11:58–66.

467. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L, Pasquie JL, Nogami A, Babuty D, Yli-Mayry S, De Chillou C, Scanu P, Mabo P, Matsuo S, Probst V, Le Scouarnec S, Defaye P, Schlaepfer J, Rostock T, Lacroix D, Lamaison D, Lavergne T, Aizawa Y, Englund A, Anselme F, O'Neill M, Hocini M, Lim KT, Knecht S, Veenhuyzen GD, Bordachar P, Chauvin M, Jais P, Coureau G, Chene G, Klein GJ, Clementy J. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2016–2023.
468. Rosso R, Kogan A, Belhassen B, Rozovski U, Scheinman MM, Zeltser D, Halkin A, Steinvil A, Heller K, Glikson M, Katz A, Viskin S. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1231–1238.
469. Paul T, Marchal C, Garson A Jr. Ventricular couplets in the young: prognosis related to underlying substrate. *Am Heart J* 1990;119:577–582.
470. Beaufort-Krol GC, Dijkstra SS, Bink-Boelkens MT. Natural history of ventricular premature contractions in children with a structurally normal heart: does origin matter? *Europace* 2008;10:998–1003.
471. Pfammatter JP, Paul T. Idiopathic ventricular tachycardia in infancy and childhood: a multicenter study on clinical profile and outcome. Working Group on Dysrhythmias and Electrophysiology of the Association for European Pediatric Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2067–2072.
472. Wang S, Zhu W, Hamilton RM, Kirsh JA, Stephenson EA, Gross GJ. Diagnosis-specific characteristics of ventricular tachycardia in children with structurally normal hearts. *Heart Rhythm* 2010;7:1725–1731.
473. Collins KK, Schaffer MS, Liberman L, Saarel E, Knecht M, Tanel RE, Bradley D, Dubin AM, Paul T, Salerno J, Bar-Cohen Y, Sreeram N, Sanatani S, Law IH, Blaufox A, Batra A, Moltedo JM, van Hare GF, Reed J, Ro PS, Kugler J, Anderson C, Triedman JK. Fascicular and nonfascicular left ventricular tachycardias in the young: an international multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:640–648.
474. Schneider HE, Kriebel T, Jung K, Gravenhorst VD, Paul T. Catheter ablation of idiopathic left and right ventricular tachycardias in the pediatric population using noncontact mapping. *Heart Rhythm* 2010;7:731–739.
475. Blaufox AD, Felix GL, Saul JP. Radiofrequency catheter ablation in infants ≤ 18 months old: when is it done and how do they fare?: short-term data from the pediatric ablation registry. *Circulation* 2001;104:2803–2808.
476. Lapage MJ, Bradley DJ, Dick M 2nd. Verapamil in infants: an exaggerated fear? *Pediatr Cardiol* 2013;34:1532–1534.
477. Nagashima M, Matsushima M, Ogawa A, Ohsuga A, Kaneko T, Yazaki T, Okajima M. Cardiac arrhythmias in healthy children revealed by 24-hour ambulatory ECG monitoring. *Pediatr Cardiol* 1987;8:103–108.
478. Southall DP, Richards J, Mitchell P, Brown DJ, Johnston PG, Shinebourne EA. Study of cardiac rhythm in healthy newborn infants. *Br Heart J* 1980;43:14–20.
479. Jacobsen JR, Garson A Jr, Gillette PC, McNamara DG. Premature ventricular contractions in normal children. *J Pediatr* 1978;92:36–38.
480. Tsuji A, Nagashima M, Hasegawa S, Nagai N, Nishibata K, Goto M, Matsushima M. Long-term follow-up of idiopathic ventricular arrhythmias in otherwise normal children. *Jpn Circ J* 1995;59:654–662.
481. Van Hare GF, Stanger P. Ventricular tachycardia and accelerated ventricular rhythm presenting in the first month of life. *Am J Cardiol* 1991;67:42–45.
482. Iwamoto M, Niimura I, Shibata T, Yasui K, Takigiku K, Nishizawa T, Akaike T, Yokota S. Long-term course and clinical characteristics of ventricular tachycardia detected in children by school-based heart disease screening. *Circ J* 2005;69: 273–276.
483. Roggen A, Pavlovic M, Pfammatter JP. Frequency of spontaneous ventricular tachycardia in a pediatric population. *Am J Cardiol* 2008; 101:852–854.
484. Garson A Jr, Smith RT Jr, Moak JP, Kearney DL, Hawkins EP, Titus JL, Cooley DA, Ott DA. Incessant ventricular tachycardia in infants: myocardial hamartomas and surgical cure. *J Am Coll Cardiol* 1987;10: 619–626.
485. Paul T, Bokenkamp R, Mahnert B, Trappe HJ. Coronary artery involvement early and late after radiofrequency current application in young pigs. *Am Heart J* 1997; 133:436–440.
486. Khairy P, Guerra PG, Rivard L, Tanguay JF, Landry E, Guertin MC, Macle L, Thibault B, Tardif JC, Talajic M, Roy D, Dubuc M. Enlargement of catheter ablation lesions in infant hearts with cryothermal versus radiofrequency energy: an animal study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:211–217.
487. Saul JP, Hulse JE, Papagiannis J, Van Praagh R, Walsh EP. Late enlargement of radiofrequency lesions in infant lambs. Implications for ablation procedures in small children. *Circulation* 1994;90:492–499.
488. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, Viswanathan S, Barlow A, Gatzoulis MA, Fernandes SM, Beauchesne L, Therrien J, Chetaille P, Gordon E, Vonder Muhll I, Cecchin F. Implantable cardioverter-defibrillators in tetralogy of Fallot. *Circulation* 2008;117:363–370.
489. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, Fernandes SM, Barlow A, Mercier LA, Viswanathan S, Chetaille P, Gordon E, Dore A, Cecchin F. Sudden death and defibrillators in transposition of the great arteries with intra-atrial baffles: a multicenter study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1:250–257.
490. Berul CI, Van Hare GF, Kertesz NJ, Dubin AM, Cecchin F, Collins KK, Cannon BC, Alexander ME, Triedman JK, Walsh EP, Friedman RA. Results of a multicenter retrospective implantable cardioverter-defibrillator registry of pediatric and congenital heart disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1685–1691.
491. Koyak Z, de Groot JR, Van Gelder IC, Bouma BJ, van Dessel PF, Budts W, van Erven L, van Dijk AP, Wilde AA, Pieper PG, Sieswerda GT, Mulder BJ. Implantable cardioverter defibrillator therapy in adults with congenital heart disease: who is at risk of shocks? *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:101–110.
492. Zeppenfeld K, Schalij MJ, Bartelings MM, Tedrow UB, Koplan BA, Soejima K, Stevenson WG. Catheter ablation of ventricular tachycardia after repair of congenital heart disease: electroanatomic identification of the critical right ventricular isthmus. *Circulation* 2007;116:2241–2252.
493. Gallego P, Gonzalez AE, Sanchez-Recalde A, Peinado R, Polo L, Gomez-Rubin C, Lopez-Sendon JL, Oliver JM. Incidence and predictors of sudden cardiac arrest in adults with congenital heart defects repaired before adult life. *Am J Cardiol* 2012; 110:109–117.
494. Ghai A, Silversides C, Harris L, Webb GD, Siu SC, Therrien J. Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1675–1680.
495. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, Rosenthal M, Nakazawa M, Moller JH, Gillette PC, Webb GD, Redington AN. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 2000;356:975–981.
496. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, Lucron H, Lambert J, Marcon F, Alexander ME, Walsh EP. Value of programmed ventricular stimulation after tetralogy of fallot repair: a multicenter study. *Circulation* 2004;109:1994–2000.
497. Koyak Z, Harris L, de Groot JR, Silversides CK, Oechslin EN, Bouma BJ, Budts W, Zwinderman AH, Van Gelder IC, Mulder BJ. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation* 2012;126:1944–1954.
498. Kammeraad JA, van Deurzen CH, Sreeram N, Bink-Boelkens MT, Ottenkamp J, Helbing WA, Lam J, Sobotka-Plojhar MA, Daniels O, Balaji S. Predictors of sudden cardiac death after Mustard or Senning repair for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1095–1102.
499. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58: 2241–2247.
500. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation* 2007;115:163–172.
501. Silka MJ, Hardy BG, Menashe VD, Morris CD. A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:245–251.
502. Oechslin EN, Harrison DA, Connelly MS, Webb GD, Siu SC. Mode of death in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000;86:1111–1116.
503. Nieminen HP, Jokinen EV, Sairanen HI. Causes of late deaths after pediatric cardiac surgery: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1263–1271.
504. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, McGoon DC, Kirklin JW, Danielson GK. Long-term outcome in pa-

- tients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med* 1993;329:593–599.
505. Moons P, Gewillig M, Sluysmans T, Verhaaren H, Viart P, Massin M, Suys B, Budts W, Pasquet A, De Wolf D, Vliers A. Long term outcome up to 30 years after the Mustard or Senning operation: a nationwide multicentre study in Belgium. *Heart* 2004;90:307–313.
 506. Brown DW, Dipilato AE, Chong EC, Gauvreau K, McElhinney DB, Colan SD, Lock JE. Sudden unexpected death after balloon valvuloplasty for congenital aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1939–1946.
 507. Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE Jr, Triedman JK, Walsh EP, Lock JE, Landzberg MJ. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation* 2008;117:85–92.
 508. Heersche JH, Blom NA, van de Heuvel F, Blank C, Reimer AG, Clur SA, Witsenburg M, ten Harkel AD. Implantable cardioverter defibrillator therapy for prevention of sudden cardiac death in children in the Netherlands. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:179–185.
 509. Silka MJ, Kron J, Dunnigan A, Dick M 2nd. Sudden cardiac death and the use of implantable cardioverter-defibrillators in pediatric patients. *The Pediatric Electrophysiology Society. Circulation* 1993;87:800–807.
 510. Etheridge SP, Sanatani S, Cohen MI, Albaro CA, Saarel EV, Bradley DJ. Long QT syndrome in children in the era of implantable defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1335–1340.
 511. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, Casey SA, Semsarian C, Estes NA 3rd, Shannon KM, Ashley EA, Day SM, Pacileo G, Formisano F, DeVoto E, Anastakis A, Bos JM, Woo A, Autore C, Pass RH, Boriani G, Garberich RF, Almquist AK, Russell MW, Boni L, Berger S, Maron MS, Link MS. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61: 1527–1535.
 512. Radbill AE, Triedman JK, Berul CI, Fynn-Thompson F, Atallah J, Alexander ME, Walsh EP, Cecchin F. System survival of nontransvenous implantable cardioverter-defibrillators compared to transvenous implantable cardioverter-defibrillators in pediatric and congenital heart disease patients. *Heart Rhythm* 2010;7:193–198.
 513. Burns KM, Evans F, Kaltman JR. Pediatric ICD utilization in the United States from 1997 to 2006. *Heart Rhythm* 2011;8:23–28.
 514. Pahl E, Sleeper LA, Canter CE, Hsu DT, Lu M, Webber SA, Colan SD, Kantor PF, Everitt MD, Towbin JA, Jefferies JL, Kaufman BD, Wilkinson JD, Lipshultz SE. Pediatric Cardiomyopathy Registry I. Incidence and risk factors for sudden cardiac death in children with dilated cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:607–615.
 515. Dimas VV, Denfield SW, Friedman RA, Cannon BC, Kim JJ, Smith EO, Clunie SK, Price JF, Towbin JA, Dreyer WJ, Kertesz NJ. Frequency of cardiac death in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;104:1574–1577.
 516. Hamilton RM, Dorian P, Gow RM, Williams WG. Five-year experience with implantable defibrillators in children. *Am J Cardiol* 1996;77:524–526.
 517. Chatrath R, Porter CB, Ackerman MJ. Role of transvenous implantable cardioverter-defibrillators in preventing sudden cardiac death in children, adolescents, and young adults. *Mayo Clin Proc* 2002;77:226–231.
 518. Lawrence D, Von Bergen N, Law IH, Bradley DJ, Dick M 2nd, Frias PA, Streiper MJ, Fischbach PS. Inappropriate ICD discharges in single-chamber versus dual-chamber devices in the pediatric and young adult population. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:287–290.
 519. Celiker A, Olgun H, Karagoz T, Ozer S, Ozkutu S, Alehan D. Midterm experience with implantable cardioverter-defibrillators in children and young adults. *Europace* 2010;12:1732–1738.
 520. Shah MJ. Implantable cardioverter defibrillator-related complications in the pediatric population. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32(Suppl 2):S71–S74.
 521. Janson CM, Patel AR, Bonney WJ, Smoots K, Shah MJ. Implantable cardioverter-defibrillator lead failure in children and young adults: a matter of lead diameter or lead design? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:133–140.
 522. Atallah J, Erickson CC, Cecchin F, Dubin AM, Law IH, Cohen MI, Lepage MJ, Cannon BC, Chun TU, Freedberg V, Gierdalski M, Berul CI, Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES). Multi-institutional study of implantable defibrillator lead performance in children and young adults: results of the Pediatric Lead Extractability and Survival Evaluation (PLEASE) study. *Circulation* 2013;127:2393–2402.
 523. Janousek J, Gebauer RA, Abdul-Khaliq H, Turner M, Kornyei L, Grollmuss O, Rosenthal E, Villain E, Fruh A, Paul T, Blom NA, Happonen JM, Bauersfeld U, Jacobsen JR, van den Heuvel F, Delhaas T, Papagiannis J, Trigo C, Working Group for Cardiac Dysrhythmias and Electrophysiology of the Association for European Paediatric Cardiology. Cardiac resynchronisation therapy in paediatric and congenital heart disease: differential effects in various anatomical and functional substrates. *Heart* 2009;95:1165–1171.
 524. van der Hulst AE, Delgado V, Blom NA, van de Veire NR, Schalij MJ, Bax JJ, Roest AA, Holman ER. Cardiac resynchronization therapy in paediatric and congenital heart disease patients. *Eur Heart J* 2011;32:2236–2246.
 525. Morady F, Kadish AH, DiCarlo L, Kou WH, Winston S, deBuitler M, Calkins H, Rosenheck S, Sousa J. Long-term results of catheter ablation of idiopathic right ventricular tachycardia. *Circulation* 1990;82:2093–2099.
 526. Yamashina Y, Yagi T, Namekawa A, Ishida A, Sato H, Nakagawa T, Sakuramoto M, Sato E, Yambe T. Distribution of successful ablation sites of idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:727–733.
 527. Ventura R, Steven D, Klemm HU, Lutomsky B, Mullerleile K, Rostock T, Servatius H, Risisis T, Meinertz T, Kuck KH, Willems S. Decennial follow-up in patients with recurrent tachycardia originating from the right ventricular outflow tract: electrophysiologic characteristics and response to treatment. *Eur Heart J* 2007;28:2338–2345.
 528. Krittayaphong R, Sritanasathavorn C, Dumavibhat C, Pumprueg S, Boonyapisit W, Pooranawattanukul S, Phrudprisan S, Kangkagate C. Electrocardiographic predictors of long-term outcomes after radiofrequency ablation in patients with right-ventricular outflow tract tachycardia. *Europace* 2006;8:601–606.
 529. Steven D, Roberts-Thomson KC, Seiler J, Inada K, Tedrow UB, Mitchell RN, Sobieszczyk PS, Eisenhauer AC, Couper GS, Stevenson WG. Ventricular tachycardia arising from the aortomitral continuity in structural heart disease: characteristics and therapeutic considerations for an anatomically challenging area of origin. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:660–666.
 530. Hachiya H, Hirao K, Sasaki T, Higuchi K, Hayashi T, Tanaka Y, Kawabata M, Isobe M. Novel ECG predictor of difficult cases of outflow tract ventricular tachycardia: peak deflection index on an inferior lead. *Circ J* 2010;74:256–261.
 531. Sacher F, Roberts-Thomson K, Maury P, Tedrow U, Nault I, Steven D, Hocini M, Koplan B, Leroux L, Derval N, Seiler J, Wright MJ, Epstein L, Haissaguerre M, Jais P, Stevenson WG. Epicardial ventricular tachycardia ablation a multicenter safety study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 2366–2372.
 532. Ouyang F, Mathew S, Wu S, Kamioka M, Metzner A, Xue Y, Ju W, Yang B, Zhan X, Rillig A, Lin T, Rausch P, Deiss S, Lemes C, Tonnis T, Wissner E, Tilz RR, Kuck KH, Chen M. Ventricular arrhythmias arising from the left ventricular outflow tract below the aortic sinus cusps: mapping and catheter ablation via transseptal approach and electrocardiographic characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7: 445–455.
 533. Kamakura S, Shimizu W, Matsuo K, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Ohe T, Shimomura K. Localization of optimal ablation site of idiopathic ventricular tachycardia from right and left ventricular outflow tract by body surface ECG. *Circulation* 1998;98:1525–1533.
 534. Callans DJ, Menz V, Schwartzman D, Gottlieb CD, Marchlinski FE. Repetitive monomorphic tachycardia from the left ventricular outflow tract: electrocardiographic patterns consistent with a left ventricular site of origin. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1023–1027.
 535. Tada H, Hiratsugu T, Naito S, Kurosaki K, Ueda M, Ito S, Shinbo G, Hoshizaki H, Oshima S, Nogami A, Taniguchi K. Prevalence and characteristics of idiopathic outflow tract tachycardia with QRS alteration following catheter ablation requiring additional radiofrequency ablation at a different point in the outflow tract. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:1240–1249.
 536. Yamada T, McElderry HT, Doppalapudi H, Murakami Y, Yoshida Y, Yoshida N, Okada T, Tsuboi N, Inden Y, Murohara T, Epstein AE, Plumb VJ, Singh SP, Kay GN. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the aortic root prevalence, electrocardiographic and electrophysiologic characteristics, and results of radiofrequency catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:139–147.

537. Kanagaratnam L, Tomassoni G, Schweikert R, Pavia S, Bash D, Beheiry S, Neibauer M, Saliba W, Chung M, Tchou P, Natale A. Ventricular tachycardias arising from the aortic sinus of valsalva: an under-recognized variant of left outflow tract ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1408–1414.
538. Ouyang F, Fotuhi P, Ho SY, Hebe J, Volkmer M, Goya M, Burns M, Antz M, Ernst S, Cappato R, Kuck KH. Repetitive monomorphic ventricular tachycardia originating from the aortic sinus cusp: electrocardiographic characterization for guiding catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:500–508.
539. Tada H, Nogami A, Naito S, Fukazawa H, Horie Y, Kubota S, Okamoto Y, Hoshizaki H, Oshima S, Taniguchi K. Left ventricular epicardial outflow tract tachycardia: a new distinct subgroup of outflow tract tachycardia. *Jpn Circ J* 2001;65:723–730.
540. Yamada T, Litovsky SH, Kay GN. The left ventricular ostium: an anatomic concept relevant to idiopathic ventricular arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1:396–404.
541. Yamada T, McElderry HT, Doppalapudi H, Okada T, Murakami Y, Yoshida Y, Yoshida N, Inden Y, Murohara T, Plumb VJ, Kay GN. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the left ventricular summit: anatomic concepts relevant to ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:616–623.
542. Ouyang F, Bansch D, Schaumann A, Ernst S, Linder C, Falk P, Hachiya H, Kuck KH, Antz M. Catheter ablation of subepicardial ventricular tachycardia using electroanatomic mapping. *Herz* 2003;28:591–597.
543. Kumagai K, Yamauchi Y, Takahashi A, Yokoyama Y, Sekiguchi Y, Watanabe J, Iesaka Y, Shirato K, Aonuma K. Idiopathic left ventricular tachycardia originating from the mitral annulus. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1029–1036.
544. Tada H, Tadokoro K, Miyaji K, Ito S, Kurosaki K, Kaseno K, Naito S, Nogami A, Oshima S, Taniguchi K. Idiopathic ventricular arrhythmias arising from the pulmonary artery: prevalence, characteristics, and topography of the arrhythmia origin. *Heart Rhythm* 2008;5:419–426.
545. Sekiguchi Y, Aonuma K, Takahashi A, Yamauchi Y, Hachiya H, Yokoyama Y, Iesaka Y, Isobe M. Electrocardiographic and electrophysiologic characteristics of ventricular tachycardia originating within the pulmonary artery. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:887–895.
546. Timmermans C, Rodriguez LM, Crijns HJ, Moorman AF, Wellens HJ. Idiopathic left bundle-branch block-shaped ventricular tachycardia may originate above the pulmonary valve. *Circulation* 2003;108:1960–1967.
547. Krittayaphong R, Saiviroonporn P, Boonyasirinant T, Nakyen S, Thanapiboonpol P, Watanaparakarnchai W, Ruksakul K, Kangkagate C. Magnetic resonance imaging abnormalities in right ventricular outflow tract tachycardia and the prediction of radiofrequency ablation outcome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:837–845.
548. Proclemer A, Basadonna PT, Slavich GA, Miani D, Fresco C, Fioretti PM. Cardiac magnetic resonance imaging findings in patients with right ventricular outflow tract premature contractions. *Eur Heart J* 1997;18:2002–2010.
549. Lerman BB, Belardinelli L, West GA, Berne RM, DiMarco JP. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: evidence suggesting cyclic AMP-mediated triggered activity. *Circulation* 1986;74:270–280.
550. Lerman BB. Response of nonreentrant catecholamine-mediated ventricular tachycardia to endogenous adenosine and acetylcholine. Evidence for myocardial receptor-mediated effects. *Circulation* 1993;87:382–390.
551. Sung RJ, Keung EC, Nguyen NX, Huycke EC. Effects of beta-adrenergic blockade on verapamil-responsive and verapamil-irresponsive sustained ventricular tachycardias. *J Clin Invest* 1988;81:688–699.
552. Wilber DJ, Baerman J, Olshansky B, Kall J, Kopp D. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia. Clinical characteristics and response to catheter ablation. *Circulation* 1993;87:126–134.
553. Marchlinski FE, Deely MP, Zado ES. Sex-specific triggers for right ventricular outflow tract tachycardia. *Am Heart J* 2000;139:1009–1013.
554. O'Donnell D, Cox D, Bourke J, Mitchell L, Furniss S. Clinical and electrophysiological differences between patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia and right ventricular outflow tract tachycardia. *Eur Heart J* 2003;24:801–810.
555. Khasnis A, Jongnarangsin K, Abela G, Veerareddy S, Reddy V, Thakur R. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of literature. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:710–721.
556. Ho YS. Overview of cardiac anatomy relevant to catheter ablation. In: Wilber D, Packer D, Stevenson W, eds. *Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias*, 3rd edn. Cambridge, MA: Blackwell Scientific; 2008:3–17.
557. McAlpine WA. *Heart and Coronary Arteries*. New York: Springer-Verlag; 1975.
558. Ito S, Tada H, Naito S, Kurosaki K, Ueda M, Hoshizaki H, Miyamori I, Oshima S, Taniguchi K, Nogami A. Development and validation of an ECG algorithm for identifying the optimal ablation site for idiopathic ventricular outflow tract tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1280–1286.
559. Pons M, Beck L, Leclercq F, Ferriere M, Albat B, Davy JM. Chronic left main coronary artery occlusion: a complication of radiofrequency ablation of idiopathic left ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:1874–1876.
560. Koruth JS, Aryana A, Dukkupati SR, Pak HN, Kim YH, Sosa EA, Scana-vacca M, Mahapatra S, Ailawadi G, Reddy VY, d'Avila A. Unusual complications of percutaneous epicardial access and epicardial mapping and ablation of cardiac arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:882–888.
561. Roberts-Thomson KC, Steven D, Seiler J, Inada K, Koplan BA, Tedrow UB, Epstein LM, Stevenson WG. Coronary artery injury due to catheter ablation in adults: presentations and outcomes. *Circulation* 2009;120:1465–1473.
562. Makimoto H, Zhang Q, Tilz RR, Wissner E, Cuneo A, Kuck KH, Ouyang F. Aborted sudden cardiac death due to radiofrequency ablation within the coronary sinus and subsequent total occlusion of the circumflex artery. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:929–932.
563. Klein LS, Shih HT, Hackett FK, Zipes DP, Miles WM. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients without structural heart disease. *Circulation* 1992;85:1666–1674.
564. Lin D, Hsia HH, Gerstenfeld EP, Dixit S, Callans DJ, Nayak H, Russo A, Marchlinski FE. Idiopathic fascicular left ventricular tachycardia: linear ablation lesion strategy for noninducible or nonsustained tachycardia. *Heart Rhythm* 2005;2:934–939.
565. Crijns HJ, Smeets JL, Rodriguez LM, Meijer A, Wellens HJ. Cure of inter fascicular reentrant ventricular tachycardia by ablation of the anterior fascicle of the left bundle branch. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:486–492.
566. Ohe T, Shimomura K, Aihara N, Kamakura S, Matsuhisa M, Sato I, Nakagawa H, Shimizu A. Idiopathic sustained left ventricular tachycardia: clinical and electrophysiologic characteristics. *Circulation* 1988;77:560–568.
567. Ouyang F, Cappato R, Ernst S, Goya M, Volkmer M, Hebe J, Antz M, Vogtmann T, Schaumann A, Fotuhi P, Hoffmann-Riem M, Kuck KH. Electroanatomic substrate of idiopathic left ventricular tachycardia: unidirectional block and macroreentry within the Purkinje network. *Circulation* 2002;105:462–469.
568. Nogami A, Naito S, Tada H, Taniguchi K, Okamoto Y, Nishimura S, Yamauchi Y, Aonuma K, Goya M, Iesaka Y, Hiroe M. Demonstration of diastolic and presystolic Purkinje potentials as critical potentials in a macroreentry circuit of verapamil-sensitive idiopathic left ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:811–823.
569. Ma FS, Ma J, Tang K, Han H, Jia YH, Fang PH, Chu JM, Pu JL, Zhang S. Left posterior fascicular block: a new endpoint of ablation for verapamil-sensitive idiopathic ventricular tachycardia. *Chin Med J (Engl)* 2006;119:367–372.
570. Kottkamp H, Chen X, Hindricks G, Willems S, Haverkamp W, Wichter T, Breithardt G, Borggrefe M. Idiopathic left ventricular tachycardia: new insights into electrophysiological characteristics and radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995;18:1285–1297.
571. Nogami A, Naito S, Tada H, Oshima S, Taniguchi K, Aonuma K, Iesaka Y. Verapamil-sensitive left anterior fascicular ventricular tachycardia: results of radiofrequency ablation in six patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1269–1278.
572. Reithmann C, Hahnfeld A, Ulbrich M, Matis T, Steinbeck G. Different forms of ventricular tachycardia involving the left anterior fascicle in nonischemic cardiomyopathy: critical sites of the reentrant circuit in low-voltage areas. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:841–849.
573. Bogun F, El-Atassi R, Daoud E, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Radiofrequency ablation of idiopathic left anterior fascicular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:1113–1116.
574. Mizusawa Y, Sakurada H, Nishizaki M, Ueda-Tatsumoto A, Fukamizu S, Hiraoka M. Characteristics of bundle branch reentrant ventricular

- tachycardia with a right bundle branch block configuration: feasibility of atrial pacing. *Europace* 2009;11: 1208–1213.
575. Nogami A. Purkinje-related arrhythmias part I: monomorphic ventricular tachycardias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:624–650.
 576. Doppalapudi H, Yamada T, McElderry HT, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Ventricular tachycardia originating from the posterior papillary muscle in the left ventricle: a distinct clinical syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1:23–29.
 577. Crawford T, Mueller G, Good E, Jongnarangsin K, Chugh A, Pelosi F Jr, Ebinger M, Oral H, Morady F, Bogun F. Ventricular arrhythmias originating from papillary muscles in the right ventricle. *Heart Rhythm* 2010;7:725–730.
 578. Bogun F, Desjardins B, Crawford T, Good E, Jongnarangsin K, Oral H, Chugh A, Pelosi F, Morady F. Post-infarction ventricular arrhythmias originating in papillary muscles. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1794–1802.
 579. Yeh SJ, Wen MS, Wang CC, Lin FC, Wu D. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia from the anterobasal left ventricle. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1339–1345.
 580. Kondo K, Watanabe I, Kojima T, Nakai T, Yanagawa S, Sugimura H, Shindo A, Oshikawa N, Masaki R, Saito S, Ozawa Y, Kanmatsuse K. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia from the anterobasal left ventricle. *Jpn Heart J* 2000;41:215–225.
 581. Tada H, Ito S, Naito S, Kurosaki K, Kubota S, Sugiyasu A, Tsuchiya T, Miyaji K, Yamada M, Kutsumi Y, Oshima S, Nogami A, Taniguchi K. Idiopathic ventricular arrhythmia arising from the mitral annulus: a distinct subgroup of idiopathic ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:877–886.
 582. Prystowsky EN, Padanilam BJ, Joshi S, Fogel RI. Ventricular arrhythmias in the absence of structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1733–1744.
 583. Meissner MD, Lehman MH, Steinman RT, Mosteller RD, Akhtar M, Calkins H, Cannom DS, Epstein AE, Fogoros RN, Liem LB, Marchlinski FE, Myerburg RJ, Veltri EP. Ventricular fibrillation in patients without significant structural heart disease: a multicenter experience with implantable cardioverter-defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1406–1412.
 584. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, Shoda M, Kautzner J, Arentz T, Kalushe D, Kadish A, Griffith M, Gaita F, Yamane T, Garrigue S, Hocini M, Clementy J. Role of Purkinje conducting system in triggering of idiopathic ventricular fibrillation. *Lancet* 2002;359:677–678.
 585. Bogun F, Good E, Reich S, Elmouchi D, Igic P, Tschopp D, Dey S, Wimmer A, Jongnarangsin K, Oral H, Chugh A, Pelosi F, Morady F. Role of Purkinje fibers in post-infarction ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2500–2507.
 586. Knecht S, Sacher F, Wright M, Hocini M, Nogami A, Arentz T, Petit B, Franck R, De Chillou C, Lamaison D, Farre J, Lavergne T, Verbeet T, Nault I, Matsuo S, Leroux L, Weerasooriya R, Cauchemez B, Lelouche N, Derval N, Narayan SM, Jais P, Clementy J, Haissaguerre M. Long-term follow-up of idiopathic ventricular fibrillation ablation: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:522–528.
 587. Nogami A, Sugiyasu A, Kubota S, Kato K. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation from the Purkinje system. *Heart Rhythm* 2005;2:646–649.
 588. Haissaguerre M, Shoda M, Jais P, Nogami A, Shah DC, Kautzner J, Arentz T, Kalushe D, Lamaison D, Griffith M, Cruz F, de Paola A, Gaita F, Hocini M, Garrigue S, Macle L, Weerasooriya R, Clementy J. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation* 2002;106:962–967.
 589. Wever EF, Robles de Medina EO. Sudden death in patients without structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1137–1144.
 590. Leenhardt A, Glaser E, Burguera M, Nurnberg M, Maison-Blanche P, Coumel P. Short-coupled variant of torsade de pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1994;89:206–215.
 591. Eisenberg SJ, Scheinman MM, Dullet NK, Finkbeiner WE, Griffin JC, Eldar M, Franz MR, Gonzalez R, Kadish AH, Lesh MD. Sudden cardiac death and polymorphous ventricular tachycardia in patients with normal QT intervals and normal systolic cardiac function. *Am J Cardiol* 1995;75:687–692.
 592. Van den Branden B, Wever E, Boersma L. Torsade de pointes with short coupling interval. *Acta Cardiol* 2010;65:345–346.
 593. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Helio T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636–2648.
 594. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009): digest version. *Circ J* 2011;75:734–743.
 595. Aoyama N, Izumi T, Hiramori K, Isobe M, Kawana M, Hiroe M, Hishida H, Kitaura Y, Imaizumi T. National survey of fulminant myocarditis in Japan: therapeutic guidelines and long-term prognosis of using percutaneous cardiopulmonary support for fulminant myocarditis (special report from a scientific committee). *Circ J* 2002;66:133–144.
 596. Liberman L, Anderson B, Silver ES, Singh R, Richmond ME. Incidence and characteristics of arrhythmias in pediatric patients with myocarditis: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:A483.
 597. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bultmann B, Muller T, Lindinger A, Bohm M. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008;118:639–648.
 598. Prochnau D, Surber R, Kuehnert H, Heinke M, Klein HU, Figulla HR. Successful use of a wearable cardioverter-defibrillator in myocarditis with normal ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2010;99:129–131.
 599. Chung MK. The role of the wearable cardioverter defibrillator in clinical practice. *Cardiol Clin* 2014;32:253–270.
 600. Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, Raisanen-Sokolowski A, Lommi J, Kupari M. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Circ Heart Fail* 2013;6:15–22.
 601. Schumm J, Greulich S, Wagner A, Grun S, Ong P, Bentz K, Klingel K, Kandolf R, Bruder O, Schneider S, Sechtem U, Mahrholdt H. Cardiovascular magnetic resonance risk stratification in patients with clinically suspected myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:14.
 602. Rosenheck S, Weiss A, Sharon Z. Therapy success and survival in patients with valvular heart disease and implantable cardioverter defibrillator. *Int J Cardiol* 2010;144:103–104.
 603. Yang F, Shah B, Iwai S, Markowitz SM, Lerman BB, Stein KM. ICD implantation and arrhythmia-free survival in patients with depressed LV function following surgery for valvular heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:1419–1424.
 604. Valles AG, Khawaja FJ, Gersh BJ, Enriquez-Sarano M, Friedman PA, Park SJ, Hodge DO, Cha YM. Implantable cardioverter defibrillators in patients with valvular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:1326–1332.
 605. Aranki SF, Santini F, Adams DH, Rizzio RJ, Couper GS, Kinchla NM, Gillede J, Collins JJ Jr, Cohn LH. Aortic valve endocarditis. Determinants of early survival and late morbidity. *Circulation* 1994;90:1175–1182.
 606. Johnson LL, Sciacca RR, Ellis K, Weiss MB, Cannon PJ. Reduced left ventricular myocardial blood flow per unit mass in aortic stenosis. *Circulation* 1978;57:582–590.
 607. Martinez-Rubio A, Schwammenthal Y, Schwammenthal E, Block M, Reinhardt L, Garcia-Alberola A, Sierra G, Shenasa M, Haverkamp W, Scheld HH, Breithardt G, Borggrefe M. Patients with valvular heart disease presenting with sustained ventricular tachyarrhythmias or syncope: results of programmed ventricular stimulation and long-term follow-up. *Circulation* 1997;96:500–508.
 608. Narasimhan C, Jazayeri MR, Sra J, Dhala A, Deshpande S, Biehler M, Akhtar M, Blanck Z. Ventricular tachycardia in valvular heart disease: facilitation of sustained bundle-branch reentry by valve surgery. *Circulation* 1997;96:4307–4313.
 609. Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr. Myocarditis. *Lancet* 2012;379:738–747.
 610. Liu QN, Reddy S, Sayre JW, Pop V, Graves MC, Fiala M. Essential role of HIV type 1-infected and cyclooxygenase 2-activated macrophages and T cells in HIV type 1 myocarditis. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001;17:1423–1433.
 611. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olson E, Thiene G, Goodwin J, Gyrfas I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841–842.
 612. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Bohm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2011;13:398–405.
 613. Kohno K, Aoyama N, Shimohama T, Yoshida M, Machida Y, Fukuda N, Aizaki T, Suzuki K, Kurosawa T, Izumi T. Resuscitation from fulminant

- myocarditis associated with refractory ventricular fibrillation. *Jpn Circ J* 2000;64:139–143.
614. McCarthy RE 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, Baughman KL. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000;342:690–695.
615. Phillips M, Robinowitz M, Higgins JR, Boran KJ, Reed T, Virmani R. Sudden cardiac death in Air Force recruits. A 20-year review. *JAMA* 1986;256:2696–2699.
616. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Myocarditis: an underestimated cause of sudden cardiac death. In: Aliot E, Clementy J, Prystowsky EN, eds. *Fighting Sudden Cardiac Death: A Worldwide Challenge*. Armonk, NY: Futura; 2000:447–458.
617. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res* 2001;50:290–300.
618. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart* 2006;92:316–320.
619. Wesslen L, Pahlson C, Lindquist O, Hjelm E, Gnarpe J, Larsson E, Baandrup U, Eriksson L, Fohlman J, Engstrand L, Linglof T, Nystrom-Rosander C, Gnarpe H, Magnius L, Rolf C, Friman G. An increase in sudden unexpected cardiac deaths among young Swedish orienteers during 1979–1992. *Eur Heart J* 1996;17:902–910.
620. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Sinagra G, Di Lenarda A, Silvestri F, Di Sciascio G. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 2001;85:499–504.
621. Kuhl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005;112:1965–1970.
622. Mazzone P, Tsiachris D, Della Bella P. Epicardial management of myocarditis-related ventricular tachycardia. *Eur Heart J* 2013;34:244.
623. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002;88:53–60.
624. Kumar S, Barbhuiya C, Nagashima K, Choi EK, Epstein LM, John RM, Maytin M, Albert CM, Miller AL, Koplan BA, Michaud GF, Tedrow UB, Stevenson WG. Ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis: characterization of ventricular substrate and outcomes of catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:87–93.
625. Birnie DH, Sauer WH, Bogun J, Cooper JM, Culver DA, Duvernoy CS, Judson MA, Kron J, Mehta D, Cosedis Nielsen J, Patel AR, Ohe T, Raatikainen P, Soejima K. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* 2014;11:1305–1323.
626. von Olshausen K, Schwarz F, Apfelbach J, Rohrig N, Kramer B, Kubler W. Determinants of the incidence and severity of ventricular arrhythmias in aortic valve disease. *Am J Cardiol* 1983;51:1103–1109.
627. Hochreiter C, Niles N, Devereux RB, Kligfield P, Borer JS. Mitral regurgitation: relationship of noninvasive descriptors of right and left ventricular performance to clinical and hemodynamic findings and to prognosis in medically and surgically treated patients. *Circulation* 1986;73:900–912.
628. Chizner MA, Pearle DL, deLeon AC Jr. The natural history of aortic stenosis in adults. *Am Heart J* 1980;99:419–424.
629. Sorgato A, Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C, Gaasch WH. Ventricular arrhythmias in adult aortic stenosis: prevalence, mechanisms, and clinical relevance. *Chest* 1998;113:482–491.
630. Delahaye JP, Gare JP, Viguier E, Delahaye F, De Gevigney G, Milon H. Natural history of severe mitral regurgitation. *Eur Heart J* 1991;12(Suppl B):5–9.
631. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Ling LH, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ, Frye RL. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2078–2085.
632. Olafiranye O, Hochreiter CA, Borer JS, Supino PG, Herrold EM, Budzikowski AS, Hai OY, Bouraad D, Kligfield PD, Girardi LN, Krieger KH, Isom OW. Nonischemic mitral regurgitation: prognostic value of nonsustained ventricular tachycardia after mitral valve surgery. *Cardiology* 2013;124:108–115.
633. Groves P. Valve disease: Surgery of valve disease: late results and late complications. *Heart* 2001;86:715–721.
634. Blackstone EH, Kirklin JW. Death and other time-related events after valve replacement. *Circulation* 1985;72:753–767.
635. Hwang MH, Burchfiel CM, Sethi GK, Oprian C, Grover FL, Hender-son WG, Hammermeister K. Comparison of the causes of late death following aortic and mitral valve replacement. VA Co-operative Study on Valvular Heart Disease. *J Heart Valve Dis* 1994;3:17–24.
636. Burke AP, Farb A, Sessums L, Virmani R. Causes of sudden cardiac death in patients with replacement valves: an autopsy study. *J Heart Valve Dis* 1994;3:10–16.
637. Food and Drug Administration. International Conference on Harmonisation; guidance on E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs; availability. Notice. *Fed Reg* 2005;70:61134–61135.
638. Watanabe J, Suzuki Y, Fukui N, Ono S, Sugai T, Tsuneyama N, Someya T. Increased risk of antipsychotic-related QT prolongation during nighttime: a 24-hour Holter electrocardiogram recording study. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:18–22.
639. Wu CS, Tsai YT, Tsai HJ. Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: a nation-wide case-crossover study. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001568.
640. Sala M, Vicentini A, Brambilla P, Montomoli C, Jogia JR, Caverzasi E, Bonzano A, Piccinelli M, Barale F, De Ferrari GM. QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy. *Ann Gen Psychiatry* 2005;4:1.
641. Fanoë S, Kristensen D, Fink-Jensen A, Jensen HK, Toft E, Nielsen J, Videbech P, Pehrson S, Bundgaard H. Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: a proposal for clinical management. *Eur Heart J* 2014;35:1306–1315.
642. Girardin FR, Gex-Fabry M, Berney P, Shah D, Gaspoz JM, Dayer P. Drug-induced long QT in adult psychiatric inpatients: the 5-year cross-sectional ECG Screening Outcome in Psychiatry study. *Am J Psychiatry* 2013;170:1468–1476.
643. Murray-Thomas T, Jones ME, Patel D, Brunner E, Shatapathy CC, Motsko S, Van Staa TP. Risk of mortality (including sudden cardiac death) and major cardiovascular events in atypical and typical antipsychotic users: a study with the general practice research database. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2013;2013:247486.
644. Appleby L, Thomas S, Ferrier N, Lewis G, Shaw J, Amos T. Sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2000;176:405–406.
645. Roden DM, Lazzara R, Rosen M, Schwartz PJ, Towbin J, Vincent GM. Multiple mechanisms in the long-QT syndrome. Current knowledge, gaps, and future directions. The SADS Foundation Task Force on LQTS. *Circulation* 1996;94:1868–1876.
646. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1161–1167.
647. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225–235.
648. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002;62:1649–1671.
649. Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:85–95.
650. Devinsky O. Sudden, unexpected death in epilepsy. *N Engl J Med* 2011;365:1801–1811.
651. Annegers JF. United States perspective on definitions and classifications. *Epilepsia* 1997;38(Suppl):S9–S12.
652. Dasheiff RM. Sudden unexpected death in epilepsy: a series from an epilepsy surgery program and speculation on the relationship to sudden cardiac death. *J Clin Neurophysiol* 1991;8:216–222.
653. Donner EJ, Smith CR, Snead OC 3rd. Sudden unexplained death in children with epilepsy. *Neurology* 2001;57:430–434.
654. Ficker DM, So EL, Shen WK, Annegers JF, O'Brien PC, Cascino GD, Belau PG. Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology* 1998;51:1270–1274.
655. Nashef L, Fish DR, Garner S, Sander JW, Shorvon SD. Sudden death in epilepsy: a study of incidence in a young cohort with epilepsy and learning difficulty. *Epilepsia* 1995;36:1187–1194.
656. Nilsson L, Ahlbom A, Farahmand BY, Tomson T. Mortality in a population-based cohort of epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2003;44:575–581.
657. Sperling MR, Feldman H, Kinman J, Liporace JD, O'Connor MJ. Seizure control and mortality in epilepsy. *Ann Neurol* 1999;46:45–50.
658. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol* 2008;7:1021–1031.

659. Tomson T, Walczak T, Sillanpaa M, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 11):54–61.
660. Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M, Rarick J, So E, Ahman P, Ruggles K, Cascino GD, Annegers JF, Hauser WA. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology* 2001;56: 519–525.
661. Sandorfi G, Clemens B, Csanadi Z. Electrical storm in the brain and in the heart: epilepsy and Brugada syndrome. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1167–1173.
662. Johnson JN, Hofman N, Haglund CM, Cascino GD, Wilde AA, Ackerman MJ. Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. *Neurology* 2009;72:224–231.
663. Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrell M, Holdright DR, Duncan JS. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet* 2004;364: 2212–2219.
664. Rylvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, Boon P, Crespel A, Dworetzky BA, Hogenhaven H, Lerche H, Maillard L, Malter MP, Marchal C, Murthy JM, Nitsche M, Pataraja E, Rabben T, Rheims S, Sadzot B, Schulze-Bonhage A, Seyal M, So EL, Spitz M, Szucs A, Tan M, Tao JX, Tomson T. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013;12: 966–977.
665. Lund M, Diaz LJ, Ranthe MF, Petri H, Duno M, Juncker I, Eiberg H, Vissing J, Bundgaard H, Wohlfahrt J, Melbye M. Cardiac involvement in myotonic dystrophy: a nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2014;35:2158–2164.
666. Groh WJ. Arrhythmias in the muscular dystrophies. *Heart Rhythm* 2012;9: 1890–1895.
667. Petri H, Vissing J, Witting N, Bundgaard H, Kober L. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol* 2012;160:82–88.
668. Lallemand B, Clementy N, Bernard-Brunet A, Pierre B, Corcia P, Fauchier L, Raynaud M, Pellioux S, Babuty D. The evolution of infrahisian conduction time in myotonic dystrophy patients: clinical implications. *Heart* 2012;98:291–296.
669. Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Simmons Z, Ciafaloni E, Pourmand R, Otten RF, Bhakta D, Nair GV, Marashdeh MM, Zipes DP, Pascuzzi RM. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* 2008;358:2688–2697.
670. Roberts NK, Perloff JK, Kark RA. Cardiac conduction in the Kearns-Sayre syndrome (a neuromuscular disorder associated with progressive external ophthalmoplegia and pigmentary retinopathy). Report of 2 cases and review of 17 published cases. *Am J Cardiol* 1979;44:1396–1400.
671. Boriani G, Gallina M, Merlini L, Bonne G, Toniolo D, Amati S, Biffi M, Martignani C, Frabetti L, Bonvicini M, Rapezzi C, Branzi A. Clinical relevance of atrial fibrillation/ flutter, stroke, pacemaker implant, and heart failure in Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a long-term longitudinal study. *Stroke* 2003;34:901–908.
672. Wahbi K, Meune C, Porcher R, Becane HM, Lazarus A, Laforet P, Stojkovic T, Behin A, Radvanyi-Hoffmann H, Eymard B, Duboc D. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. *JAMA* 2012;307:1292–1301.
673. Laurent V, Pellioux S, Corcia P, Magro P, Pierre B, Fauchier L, Raynaud M, Babuty D. Mortality in myotonic dystrophy patients in the area of prophylactic pacing devices. *Int J Cardiol* 2011;150:54–58.
674. Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, Bonne G, Pinto YM, Duboc D. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med* 2006;354:209–210.
675. European Society of Gynecology (ESG), Association for European Paediatric Cardiology (AEP), German Society for Gender Medicine (DGesGM), Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:3147–3197.
676. Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, Hall WJ, Robinson J, Locati EH, Schwartz PJ, Andrews M. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. LQTS Investigators. *Circulation* 1998;97: 451–456.
677. Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003;24:761–781.
678. Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 2002;346:884–890.
679. Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, Kells CM, Bergin ML, Kiess MC, Marcotte F, Taylor DA, Gordon EP, Spears JC, Tam JW, Amankwah KS, Smallhorn JF, Farine D, Sorensen S. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001;104: 515–521.
680. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, van Lottum WA, Voors AA, Mulder BJ, van Dijk AP, Vliegen HW, Yap SC, Moons P, Ebels T, van Veldhuisen DJ. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2303–2311.
681. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JL, Thilen U, Webb GD, Niwa K, Kaemmerer H, Baumgartner H, Budts W, Maggioni AP, Tavazzi L, Taha N, Johnson MR, Hall R. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34: 657–665.
682. Wolbrette D, Naccarelli G, Curtis A, Lehmann M, Kadish A. Gender differences in arrhythmias. *Clin Cardiol* 2002;25:49–56.
683. Rodriguez-Manero M, Casado-Arroyo R, Sarkozy A, Leysen E, Seira JA, Namdar M, Conte G, Levinstein M, Chierchia GB, de Asmundis C, Brugada P. The clinical significance of pregnancy in Brugada syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67:176–180.
684. Benito B, Berrueto A. Brugada syndrome and pregnancy: delving into the role of sex hormones in ion channelopathies. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67:165–167.
685. Shotan A, Ostrzega E, Mehra A, Johnson JV, Elkayam U. Incidence of arrhythmias in normal pregnancy and relation to palpitations, dizziness, and syncope. *Am J Cardiol* 1997;79:1061–1064.
686. Widerhorn J, Widerhorn AL, Rahimtoola SH, Elkayam U. WPW syndrome during pregnancy: increased incidence of supraventricular arrhythmias. *Am Heart J* 1992;123:796–798.
687. Tawam M, Levine J, Mendelson M, Goldberger J, Dyer A, Kadish A. Effect of pregnancy on paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1993;72:838–840.
688. Lee SH, Chen SA, Wu TJ, Chiang CE, Cheng CC, Tai CT, Chiou CW, Ueng KC, Chang MS. Effects of pregnancy on first onset and symptoms of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1995;76:675–678.
689. Brodsky M, Doria R, Allen B, Sato D, Thomas G, Sada M. New-onset ventricular tachycardia during pregnancy. *Am Heart J* 1992;123:933–941.
690. Silversides CK, Harris L, Haberer K, Sermer M, Colman JM, Siu SC. Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes. *Am J Cardiol* 2006;97:1206–1212.
691. Sharif-Kazemi MB, Emkanjoo Z, Tavoosi A, Kafi M, Kheirkhah J, Alizadeh A, Sadr-Ameli MA. Electrical storm in Brugada syndrome during pregnancy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:e18–e21.
692. Joglar JA, Page RL. Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf* 1999;20:85–94.
693. Cox JL, Gardner MJ. Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy. *Prog Cardiovasc Dis* 1993;36:137–178.
694. Tan HL, Lie KI. Treatment of tachyarrhythmias during pregnancy and lactation. *Eur Heart J* 2001;22:458–464.
695. Abello M, Peinado R, Merino JL, Gnoatto M, Mateos M, Silvestre J, Dominguez JL. Cardioverter defibrillator implantation in a pregnant woman guided with transesophageal echocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1913–1914.
696. Natale A, Davidson T, Geiger MJ, Newby K. Implantable cardioverter-defibrillators and pregnancy: a safe combination? *Circulation* 1997;96:2808–2812.
697. Piper JM, Berkus M, Ridgway LE 3rd. Pregnancy complicated by chronic cardiomyopathy and an automatic implantable cardioverter defibrillator. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:506–507.
698. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petric MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, van Veldhu-

- isen DJ, Watkins H, Shah AJ, Seferovic PM, Elkayam U, Pankuweit S, Papp Z, Mouquet F, McMurray JJ. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010;12:767–778.
699. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443–2451.
700. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Lung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:3147–3197.
701. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006;368:687–693.
702. Gunderson EP, Croen LA, Chiang V, Yoshida CK, Walton D, Go AS. Epidemiology of peripartum cardiomyopathy: incidence, predictors, and outcomes. *Obstet Gynecol* 2011;118:583–591.
703. Felker GM, Jaeger CJ, Klodas E, Thiemann DR, Hare JM, Hruban RH, Kasper EK, Baughman KL. Myocarditis and long-term survival in peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 2000;140:785–791.
704. van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, van den Berg MP, Hilfiker-Kleiner D, Bollen IA, Sliwa K, Alders M, Almomani R, van Langen IM, van der Meer P, Sinke RJ, van der Velden J, Van Veldhuisen DJ, van Tintelen JP, Jongbloed JD. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014;35:2165–2173.
705. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Mebazaa A, Petrie MC, Maggioni AP, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Roos-Hesselink JW, Shah AJ, Seferovic PM, Elkayam U, van Spaendonck-Zwarts K, Bachelier-Valenta K, Mouquet F, Kraigher-Krainer E, Hall R, Ponikowski P, McMurray JJ, Pieske B. EURObservational Research Programme: a worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM) in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on PPCM. *Eur J Heart Fail* 2014;16:583–591.
706. Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac arrhythmias in pregnancy: clinical and therapeutic considerations. *Int J Cardiol* 2003;88:129–133.
707. Schaefer C. Angiotensin II-receptor-antagonists: further evidence of fetotoxicity but not teratogenicity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:591–594.
708. Trappe HJ, Pfitzner P. [Cardiac arrhythmias in pregnancy]. *Z Kardiol* 2001;90(Suppl 4):36–44.
709. Mirshahi M, Ayani E, Nicolas C, Golestaneh N, Ferrari P, Valamanesh F, Agarwal MK. The blockade of mineralocorticoid hormone signaling provokes dramatic teratogenesis in cultured rat embryos. *Int J Toxicol* 2002;21:191–199.
710. Habli M, O'Brien T, Nowack E, Khoury S, Barton JR, Sibai B. Peripartum cardiomyopathy: prognostic factors for long-term maternal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:415.e1–415.e5.
711. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, Chrysostomakis SI, Chlouverakis GI, Klapsinos NC, Sifakas NS, Vardas PE. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J* 2004;25:1070–1076.
712. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, Herges RM, Howard DE, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:610–616.
713. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230–1235.
714. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knudman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 2008;31:1079–1085.
715. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep-disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008;31:1071–1078.
716. Kreuz J, Skowasch D, Horlbeck F, Atzinger C, Schrickel JW, Lorenzen H, Nickenig G, Schwab JO. Usefulness of sleep-disordered breathing to predict occurrence of appropriate and inappropriate implantable-cardioverter defibrillator therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention of sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 2013;111:1319–1323.
717. Bitter T, Westerheide N, Prinz C, Hossain MS, Vogt J, Langer C, Horstkotte D, Oldenburg O. Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2011;32:61–74.
718. Roche F, Xuong AN, Court-Fortune I, Costes F, Pichot V, Duverney D, Vergnon JM, Gaspoz JM, Barthelemy JC. Relationship among the severity of sleep apnea syndrome, cardiac arrhythmias, and autonomic imbalance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:669–677.
719. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490–494.
720. Becker HF, Koehler U, Stammnitz A, Peter JH. Heart block in patients with sleep apnoea. *Thorax* 1998;53(Suppl 3):S29–S32.
721. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Kohler U, Heitmann J, Peter JH, Maisch B. Electrophysiologic evaluation of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with prolonged ventricular asystole during obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1996;77:1310–1314.
722. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:910–916.
723. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest* 1994;106:466–471.
724. Tilkin AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 1977;63:348–358.
725. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005;60:781–785.
726. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005;352:1206–1214.
727. Gonzalez-Rothi RJ, Foresman GE, Block AJ. Do patients with sleep apnea die in their sleep? *Chest* 1988;94:531–538.
728. Seppala T, Partinen M, Penttila A, Aspholm R, Tiainen E, Kaukianen A. Sudden death and sleeping history among Finnish men. *J Intern Med* 1991;229:23–28.
729. Zeidan-Shwiri T, Aronson D, Atalla K, Blich M, Suleiman M, Marai I, Gepstein L, Lavie L, Lavie P, Boulos M. Circadian pattern of life-threatening ventricular arrhythmia in patients with sleep-disordered breathing and implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm* 2011;8:657–662.
730. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000;118:591–595.
731. Grimm W, Koehler U, Fus E, Hoffmann J, Menz V, Funck R, Peter JH, Maisch B. Outcome of patients with sleep apnea-associated severe bradyarrhythmias after continuous positive airway pressure therapy. *Am J Cardiol* 2000;86:688–692.
732. Koehler U, Fus E, Grimm W, Pankow W, Schafer H, Stammnitz A, Peter JH. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. *Eur Respir J* 1998;11:434–439.
733. Stegman SS, Burroughs JM, Henthorn RV. Asymptomatic bradyarrhythmias as a marker for sleep apnea: appropriate recognition and treatment may reduce the need for pacemaker therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:899–904.
734. Garrigue S, Pepin JL, Defaye P, Murgatroyd F, Poezevara Y, Clementy J, Levy P. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation* 2007;115:1703–1709.
735. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005;127:2076–2084.

736. Garrigue S, Bordier P, Pais P, Shah DC, Hocini M, Raheison C, Tunon De Lara M, Haissaguerre M, Clementy J. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:404–412.
737. Simantirakis EN, Vardas PE. Cardiac pacing in sleep apnoea: diagnostic and therapeutic implications. *Europace* 2006;8:984–987.
738. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046–1053.
739. Defaye P, de la Cruz I, Marti-Almor J, Villuendas R, Bru P, Senechal J, Tamsier R, Pepin JL. A pacemaker transthoracic impedance sensor with an advanced algorithm to identify severe sleep apnoea: the DREAM European study. *Heart Rhythm* 2014;11:842–848.
740. Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, Hanson RD, Padhya TA, Steward DL, Gillespie MB, Woodson BT, Van de Heyning PH, Goetting MG, Vanderveken OM, Feldman N, Knaack L, Strohl KP. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnoea. *N Engl J Med* 2014;370:139–149.
741. Wyse DG, Friedman PL, Brodsky MA, Beckman KJ, Carlson MD, Curtis AB, Hallstrom AP, Raitt MH, Wilkoff BL, Greene HL. Life-threatening ventricular arrhythmias due to transient or correctable causes: high risk for death in follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1718–1724.
742. Monnig G, Kobe J, Loher A, Wasmer K, Milberg P, Zellerhoff S, Pott C, Zumhagen S, Radu R, Scheld HH, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Eckardt L. Role of implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with acquired long QT syndrome: a long-term follow-up. *Europace* 2012;14:396–401.
743. Wolbrette DL. Risk of proarrhythmia with class III antiarrhythmic agents: sex-based differences and other issues. *Am J Cardiol* 2003;91:39D–44D.
744. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1216–1231.
745. Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, Bennett CL, Nahhas G, Sutton SS, Jacob S, Strayer SM. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med* 2014;12:121–127.
746. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366:1881–1890.
747. Lapi F, Wilchesky M, Kezouh A, Benisty JI, Ernst P, Suissa S. Fluoroquinolones and the risk of serious arrhythmia: a population-based study. *Clin Infect Dis* 2012;55:1457–1465.
748. Svanstrom H, Pasternak B, Hviid A. Use of clarithromycin and roxithromycin and risk of cardiac death: cohort study. *BMJ* 2014;349:g4930.
749. Fralick M, Macdonald EM, Gomes T, Antoniou T, Hollands S, Mamdani MM, Juurlink DN, Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network (CDSERN). Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. *BMJ* 2014;349:g6196.
750. Tada H, Sticherling C, Oral H, Morady F. Brugada syndrome mimicked by tricyclic antidepressant overdose. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:275.
751. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, Orav EJ, Gelber RD, Colan SD. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995;332:1738–1743.
752. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan C. Cardiac failure and dysrhythmias 6–19 years after anthracycline therapy: a series of 15 patients. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:352–361.
753. Anand AJ. Fluorouracil cardiotoxicity. *Ann Pharmacother* 1994;28:374–378.
754. Gorgulu S, Celik S, Tezel T. A case of coronary spasm induced by 5-fluorouracil. *Acta Cardiol* 2002;57:381–383.
755. Pinter A, Dorian P, Newman D. Cesium-induced torsades de pointes. *N Engl J Med* 2002;346:383–384.
756. Gowda RM, Cohen RA, Khan IA. Toad venom poisoning: resemblance to digoxin toxicity and therapeutic implications. *Heart* 2003;89:e14.
757. Bain RJ. Accidental digitalis poisoning due to drinking herbal tea. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1624.
758. Eddleston M, Ariaratnam CA, Sjostrom L, Jayalath S, Rajakanthan K, Rajapakse S, Colbert D, Meyer WP, Perera G, Attapattu S, Kularatne SA, Sheriff MR, Warrell DA. Acute yellow oleander (*Thevetia peruviana*) poisoning: cardiac arrhythmias, electrolyte disturbances, and serum cardiac glycoside concentrations on presentation to hospital. *Heart* 2000;83:301–306.
759. Schnetzler B, Popova N, Collao Lamb C, Sappino AP. Coronary spasm induced by capecitabine. *Ann Oncol* 2001;12:723–724.
760. Welch KM, Saiers J, Salonen R. Triptans and coronary spasm. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:337–338.
761. Qasim A, Townend J, Davies MK. Ecstasy induced acute myocardial infarction. *Heart* 2001;85:E10.
762. Tzivoni D, Banai S, Schuger C, Benhorin J, Keren A, Gottlieb S, Stern S. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation* 1988;77:392–397.
763. Hondeghem LM. Antiarrhythmic agents: modulated receptor applications. *Circulation* 1987;75:514–520.
764. Siebels J, Kuck KH. Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg). *Am Heart J* 1994;127:1139–1144.
765. Hellestrand KJ, Burnett PJ, Milne JR, Bexton RS, Nathan AW, Camm AJ. Effect of the antiarrhythmic agent flecainide acetate on acute and chronic pacing thresholds. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983;6:892–899.
766. Echt DS, Black JN, Barbey JT, Coxo DR, Cato E. Evaluation of antiarrhythmic drugs on defibrillation energy requirements in dogs. Sodium channel block and action potential prolongation. *Circulation* 1989;79:1106–1117.
767. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, Kober L, Sandoe E, Egstrup K, Agner E, Carlsen J, Videbaek J, Marchant B, Camm AJ. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:857–865.
768. Lazzara R. Antiarrhythmic drugs and torsade de pointes. *Eur Heart J* 1993;14(Suppl H):88–92.
769. Khan IA, Gowda RM. Novel therapeutics for treatment of long-QT syndrome and torsade de pointes. *Int J Cardiol* 2004;95:1–6.
770. Barra S, Agarwal S, Begley D, Providencia R. Post-acute management of the acquired long QT syndrome. *Postgrad Med J* 2014;90:348–358.
771. Borron SW, Bismuth C, Muszynski J. Advances in the management of digoxin toxicity in the older patient. *Drugs Aging* 1997;10:18–33.
772. Solomon RJ. Ventricular arrhythmias in patients with myocardial infarction and ischaemia. Relationship to serum potassium and magnesium. *Drugs* 1984;28(Suppl 1):66–76.
773. Sjogren A, Edvinsson L, Fallgren B. Magnesium deficiency in coronary artery disease and cardiac arrhythmias. *J Intern Med* 1989;226:213–222.
774. Rasmussen HS, McNair P, Norregard P, Backer V, Lindeneg O, Balslev S. Intravenous magnesium in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:234–236.
775. Abraham AS, Rosenmann D, Kramer M, Balkin J, Zion MM, Farbstein H, Eylath U. Magnesium in the prevention of lethal arrhythmias in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1987;147:753–755.
776. Rajs J, Rajs E, Lundman T. Unexpected death in patients suffering from eating disorders. A medico-legal study. *Acta Psychiatr Scand* 1986;74:587–596.
777. Iseri LT, Freed J, Bures AR. Magnesium deficiency and cardiac disorders. *Am J Med* 1975;58:837–846.
778. Zwerling HK. Does exogenous magnesium suppress myocardial irritability and tachyarrhythmias in the nondigitalized patient? *Am Heart J* 1987;113:1046–1053.
779. Rosenqvist M, Beyer T, Block M, den Dulk K, Minten J, Lindemans F. Adverse events with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: a prospective multicenter study. European 7219 Jewel ICD investigators. *Circulation* 1998;98:663–670.
780. Martinez Sanchez J, Garcia Alberol A, Almendral Garrote J, Castellanos E, Perez Castellanos N, Ortiz Paton M, Sanchez Munoz JJ, Llamas Lazaro C, Ruiperez Abizanda JA, Valdes Chavarri M. [Ventricular arrhythmias induced by appropriate antibradycardia pacing in patients with implantable defibrillators]. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:845–850.
781. Callans DJ, Hook BG, Kleiman RB, Mitra RL, Flores BT, Marchlinski FE. Unique sensing errors in third-generation implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1135–1140.
782. Chantranuwat C, Blakey JD, Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Laks H, Vassilakis ME, Fishbein MC. Sudden, unexpected death in cardiac

- transplant recipients: an autopsy study. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23:683–689.
783. Vakil K, Taimeh Z, Sharma A, Abidi KS, Colvin M, Luepker R, Levy WC, Adabag S. Incidence, predictors, and temporal trends of sudden cardiac death after heart transplantation. *Heart Rhythm* 2014; 11:1684–1690.
784. Tsai VW, Cooper J, Garan H, Natale A, Ptaszek LM, Ellinor PT, Hickey K, Downey R, Zei P, Hsia H, Wang P, Hunt S, Haddad F, Al-Ahmad A. The efficacy of implantable cardioverter-defibrillators in heart transplant recipients: results from a multicenter registry. *Circ Heart Fail* 2009; 2:197–201.
785. Menafoglio A, Di Valentino M, Porretta AP, Foglia P, Segatto JM, Siragusa P, Pezzoli R, Maggi M, Romano GA, Moschovitis G, Gallino A. Cardiovascular evaluation of middle-aged individuals engaged in high-intensity sport activities: implications for workload, yield and economic costs. *Br J Sports Med* 2014 Nov 13. doi:10.1136/bjsports-2014-093857 [Epub ahead of print].
786. Borjesson M, Serratos L, Carre F, Corrado D, Drezner J, Dugmore DL, Heidbuchel HH, Mellwig KP, Panhuyzen-Goedkoop NM, Papadakis M, Rasmussen H, Sharma S, Solberg EE, van Buuren F, Pelliccia A, writing group on behalf of the EACPR Section of Sports Cardiology. Consensus document regarding cardiovascular safety at sports arenas: position stand from the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR), section of Sports Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32:2119–2124.
787. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM, SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987–1003.
788. Harmon KG, Drezner JA, Wilson MG, Sharma S. Incidence of sudden cardiac death in athletes: a state-of-the-art review. *Heart* 2014; 100:1227–1234.
789. Schmied C, Borjesson M. Sudden cardiac death in athletes. *J Intern Med* 2014; 275:93–103.
790. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006; 296:1593–1601.
791. Maron BJ, Araujo CG, Thompson PD, Fletcher GF, de Luna AB, Fleg JL, Pelliccia A, Balady GJ, Furlanello F, Van Camp SP, Elosua R, Chaitman BR, Bazzarre TL. Recommendations for preparticipation screening and the assessment of cardiovascular disease in masters athletes: an advisory for healthcare professionals from the working groups of the World Heart Federation, the International Federation of Sports Medicine, and the American Heart Association Committee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2001; 103:327–334.
792. Borjesson M, Urhausen A, Kouidi E, Dugmore D, Sharma S, Halle M, Heidbuchel H, Bjornstad HH, Gielen S, Mezzani A, Corrado D, Pelliccia A, Vanhees L. Cardiovascular evaluation of middle-aged/senior individuals engaged in leisure-time sport activities: position stand from the sections of exercise physiology and sports cardiology of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18:446–458.
793. Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, Saviano M, Baldi M, Pappone A, Ciaccio C, Giannelli L, Ionescu B, Petretta A, Vitale R, Cuko A, Calovic Z, Fundaliotis A, Moscaticello M, Tavazzi L, Santinelli V. Wolff–Parkinson–White syndrome in the era of catheter ablation: insights from a registry study of 2169 patients. *Circulation* 2014; 130:811–819.
794. Obeyesekere MN, Leong-Sit P, Massel D, Manlucu J, Modi S, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Gula LJ, Klein GJ. Risk of arrhythmia and sudden death in patients with asymptomatic preexcitation: a meta-analysis. *Circulation* 2012; 125:2308–2315.
795. Munger TM, Packer DL, Hammill SC, Feldman BJ, Bailey KR, Ballard DJ, Holmes DR Jr, Gersh BJ. A population study of the natural history of Wolff–Parkinson–White syndrome in Olmsted County, Minnesota, 1953–1989. *Circulation* 1993; 87:866–873.
796. Cohen MI, Triedman JK, Cannon BC, Davis AM, Drago F, Janousek J, Klein GJ, Law IH, Morady FJ, Paul T, Perry JC, Sanatani S, Tanel RE. PACES/HRS expert consensus statement on the management of the asymptomatic young patient with a Wolff–Parkinson–White (WPW, ventricular preexcitation) electrocardiographic pattern: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology Foundation (ACCF), the American Heart Association (AHA), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS). *Heart Rhythm* 2012; 9:1006–1024.
797. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, Hertzmark E, Thibault G, Goldman L. Adverse outcomes of underuse of beta-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA* 1997; 277:115–121.
798. Kong MH, Al-Khatib SM, Sanders GD, Hasselblad V, Peterson ED. Use of implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention in older patients: a systematic literature review and meta-analysis. *Cardiol J* 2011; 18:503–514.
799. Santangeli P, Di Biase L, Dello Russo A, Casella M, Bartoletti S, Santarelli P, Pelargonio G, Natale A. Meta-analysis: age and effectiveness of prophylactic implantable cardioverter-defibrillators. *Ann Intern Med* 2010; 153:592–599.
800. Healey JS, Hallstrom AP, Kuck KH, Nair G, Schron EP, Roberts RS, Morillo CA, Connolly SJ. Role of the implantable defibrillator among elderly patients with a history of life-threatening ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 2007; 28:1746–1749.
801. Chan PS, Nallamothu BK, Spertus JA, Masoudi FA, Bartone C, Kereiakes DJ, Chow T. Impact of age and medical comorbidity on the effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2:16–24.
802. Brullmann S, Dichtl W, Paoli U, Haegeli L, Schmied C, Steffel J, Brunchhorst C, Hintringer F, Seifert B, Duru F, Wolber T. Comparison of benefit and mortality of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients aged ≥ 75 years versus those < 75 years. *Am J Cardiol* 2012; 109:712–717.
803. Noyes K, Corona E, Zwanziger J, Hall WJ, Zhao H, Wang H, Moss AJ, Dick AW. Health-related quality of life consequences of implantable cardioverter defibrillators: results from MADIT II. *Med Care* 2007; 45:377–385.
804. Lunney JR, Lynn J, Foley DJ, Lipson S, Guralnik JM. Patterns of functional decline at the end of life. *JAMA* 2003; 289:2387–2392.
805. Padeletti L, Arnar DO, Boncinelli L, Brachman J, Camm JA, Daubert JC, Hassam SK, Deliens L, Glikson M, Hayes D, Israel C, Lampert R, Lobban T, Raatikainen P, Siegal G, Vardas P, Reviewers, Kirchhof P, Becker R, Cosio F, Loh P, Cobbe S, Grace A, Morgan J. EHRA Expert Consensus Statement on the management of cardiovascular implantable electronic devices in patients nearing end of life or requesting withdrawal of therapy. *Europace* 2010; 12:1480–1489.
806. Jaarsma T, Beattie JM, Ryder M, Rutten FH, McDonagh T, Mohacs P, Murray SA, Grodzicki T, Bergh I, Metra M, Ekman I, Angermann C, Leventhal M, Pitsis A, Anker SD, Gavazzi A, Ponikowski P, Dickstein K, Delacretaz E, Blue L, Strasser F, McMurray J. Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:433–443.
807. Goldstein NE, Lampert R, Bradley E, Lynn J, Krumholz HM. Management of implantable cardioverter defibrillators in end-of-life care. *Ann Intern Med* 2004; 141:835–838.
808. Wright GA, Klein GJ, Gula LJ. Ethical and legal perspective of implantable cardioverter defibrillator deactivation or implantable cardioverter defibrillator generator replacement in the elderly. *Curr Opin Cardiol* 2013; 28:43–49.
809. Lampert R, Hayes DL, Annas GJ, Farley MA, Goldstein NE, Hamilton RM, Kay GN, Kramer DB, Mueller PS, Padeletti L, Pozuelo L, Schoenfeld MH, Vardas PE, Wiegand DL, Zellner R. HRS Expert Consensus Statement on the Management of Cardiovascular Implantable Electronic Devices (CIEDs) in patients nearing end of life or requesting withdrawal of therapy. *Heart Rhythm* 2010; 7:1008–1026.