

Ani kalp ölümü: Birincil koruma

Sudden cardiac death: primary prevention

Dr. Bülent Özin,¹ Dr. Erdem Diker²

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara;

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Kalp kökenli ani ölüm (ani kalp ölümü), en sık gözlenen ölüm şeklidir. Kardiyovasküler hastalıklar sonucu olan ölümlerin yaklaşık yarısı ani ölüm şeklinde olmaktadır. Ventrikül taşiaritmileri, özellikle ventrikül fibrilasyonuna dönüşen monomorfik ventrikül taşikardileri, ani ölümün en sık nedenleridir. Hastaların %80'inde eşlik eden koroner arter hastalığı ani ölüm açısından en önemli risk faktörüdür. Bazı hastalarda ani ölüm koroner arter hastalığının ilk ve son belirtisi olarak ortaya çıkar. İmplant edilen kardiyoverter defibrilatörlerin ani ölümü önlemedeki başarısı, bu durumun önlenmesinin mümkün olduğunu göstermiştir. Bu yazıda ani ölüm risk faktörleri ile çeşitli hastalıklarda ani ölümün önlenmesi konusunda yapılan birincil koruma çalışmaları değerlendirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Amiodaron/terapötik kullanım; kardiomyopati, hipertrofik; ölüm, ani, kalp nedeni/etioloji; önleme ve koruma; defibrilatör, implantabl; birincil koruma; risk faktörü; taşikardi; ventrikül disfonksiyonu, sol.

Kalp kökenli ani ölüm (ani kalp ölümü), kalple ilişkili semptomların başlamasını izleyen bir saat içinde hastanın kalple ilişkili bir nedenle yaşamını kaybettiği ani ve beklenmeyen ölüm halidir. Bu yazının bundan sonraki bölümünde, bu durum ani ölüm olarak anılacaktır.

Ani ölüm tüm dünyada ve ülkemizde çok önemli bir sağlık sorunudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 300-400 bin kişinin bu nedenle kaybedildiği düşünülmektedir.^[1-3] Bu, tüm ölümlerin %12-15'ine karşılık gelmekte^[4] ve AIDS, meme kanseri, akciğer kanseri ve inme gibi önemli ölüm nedenlerinden kaybedilen hastaların toplamını geçmektedir.^[5] Kardiyovasküler ölümlerin yaklaşık yarısı ani ölüm şeklinde olmaktadır.^[4] Ülkemizde ani ölüm sıklığı kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, Türk Erişkinlerinde Kalp Has-

Sudden cardiac death is the most common mode of death, accounting for approximately half of the mortality from cardiovascular diseases. Ventricular tachyarrhythmias, especially sustained monomorphic ventricular tachycardia degenerating to ventricular fibrillation are the most common cause of sudden death. About 80% of the victims have coronary artery disease and sudden death is the first manifestation of the disease in a substantial number of patients. Implantable cardioverter defibrillators have been shown to be effective in preventing sudden cardiac death in various situations. In this article, the risk factors for sudden cardiac death, and the results of relevant studies on its primary prevention in certain diseases are reviewed.

Key words: Amiodarone/therapeutic use; cardiomyopathy, hypertrophic/drug therapy; death, sudden, cardiac/etiology/prevention & control; defibrillators, implantable; primary prevention; risk factors; tachycardia; ventricular dysfunction, left.

talığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre, 2000 yılında koroner kalp hastalığı nedeniyle 153 bin hastanın kaybedildiği tahmin edilmektedir.^[6]

Ani ölüm hemen her zaman altta yatan yapısal ya da elektriksel bir kalp hastalığı sonucu oluşmaktadır. Koroner arter hastalığının (KAH), olguların yaklaşık %80'inde ölümcül aritmilerin nedeni olduğu düşünülmektedir.^[4,7,8] Dilate kardiomyopati ve hipertrofik kardiomyopatinin de olguların %10-15'inden sorumlu olduğu sanılmaktadır.^[4] Bunların dışında kalan olgularda ise,, genellikle nadir görülen ve çoğunluğunu genetik elektriksel ya da yapısal bozuklukların oluşturduğu bazı özel durumlar bulunmaktadır. Bunlar arasında uzun QT sendromları, Brugada sendromu, aritmojenik sağ ventrikül displazisi, katekolaminerjik ventrikül taşikardisi ve idiyopatik ventrikül fibrilasyonu sayılabilir.

Geliş tarihi: 07.04.2005 Kabul tarihi: 14.06.2005

Yazışma adresi: Dr. Bülent Özin, Başkent Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 10. Sok., No: 45, 06490 Bahçelievler, Ankara. Tel: 0312 - 212 68 68 Faks: 0312 - 295 96 47 e-posta: bozin@tr.net

Uzun süreli ambulatuvar elektrokardiyografik izlemlerden elde edilen veriler, ani ölümlerin %82'sinden taşiaritmilerin, %18'inden ise bradiaritmilerin sorumlu olduğunu göstermektedir.^[9] Taşiaritmiler arasında en sık rastlanan şeklin ise ventrikül fibrilasyonuna dejenere olan uzamış monomorfik ventrikül taşikardisi (VT) olduğu ve bunun hastaların %43'ünde gözlemlendiği bildirilmektedir.^[9] Polimorfik VT, *tor-sades de pointes*, primer ventrikül fibrilasyonu ve atriyal fibrilasyon ani ölüme neden olabilen diğer ritim bozukluklarıdır.

Ani ölümün etkin bir şekilde önlenmesi, bu açıdan yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve uygun bir şekilde tedavi edilmesi, yani ani ölüm gelişecek olan bireylerin önceden saptanması ile mümkündür. Bazı özel hasta gruplarında ani ölüm riskini belirleyecek bazı yöntemler saptanmış olmakla birlikte, yüksek riskli olan tüm bireyleri etkin bir şekilde saptayacak bir yöntem bulunmamaktadır. Myerburg ve ark.^[10] bu alanda kilometre taşı sayılan değerlendirmelerinde, miyokard infarktüsü (Mİ) geçiren, ejeksiyon fraksiyonu (EF) düşük olan ve uzamış VT olan hastalarda yıllık ani ölüm riskinin %30'un üzerinde olduğunu; ancak, bu hasta grubunun tüm ani ölümlerin yaklaşık %10'unu oluşturduğunu; dolayısıyla, sadece bu hastalarda etkin olarak yapılacak bir ani ölüm korumasının hastaların %90'ında koruyucu bir etkisinin olmayacağını belirlemişlerdir. Öte yandan, 35 yaş üstü tüm erişkinlerin ani ölümden korunması için yapılacak etkin girişimler ise, yıllık ani ölüm insidansı %1-2 arasında olan bu gruptaki tüm ani ölümleri önlemekle beraber, tedavi komplikasyonları ve maliyet sorunları nedeniyle başarılı olmayacaktır. Bu nedenle, ani ölümden birincil korumada, olabildiğince geniş bir hasta grubunu içeren ve ani ölüm riskini belirlemede etkin olan özel risk belirteçlerine gereksinim vardır.

Ani ölüm risk faktörleri

Koroner arter hastalığı risk faktörleri. Ani ölümün en sık nedeni KAH olduğu için, bu açıdan risk oluşturan tüm faktörlerin ani ölüm için de bir risk oluşturduğu söylenebilir. Yaş, ani ölüm için önemli bir risk faktörüdür.^[4,11] İlerleyen yaşla, risk hem kadınlar, hem de erkekler için belirgin olarak artmaktadır. Ancak, KAH olan bireylerde, yaşın ilerlemesiyle ani ölümlerin tüm ölümlere oranı giderek azalır.^[4] Ayrıca, yüksek kolesterol düzeyleri, hipertansiyon, sigara ve diyabetes mellitus da önemli risk faktörlerindedir. Framingham çalışmasında EKG anormallikleri, serum kolesterol düzeyleri, vital kapasite, günlük sigara miktarı, obezite ve kalp hızının ani ölüm üzerine etkileri değerlendirilmiştir.^[12]

Tüm bu faktörlerin tek başlarına ani ölüm açısından bir risk oluşturduğu; ayrıca, bu risk faktörlerinin birlikte bulunması durumunda riskin geometrik bir oranda arttığı izlenmiştir.

Fizik aktivite ile ani ölüm ilişkisi konusunda veriler ise çelişkilidir. Bir yandan, ağır egzersizin trombosit agregasyonunu artırarak ani ölüme yol açabilmesine ilişkin veriler, öte yandan orta ağırlıktaki egzersizlerin trombosit agregasyonunu azaltarak koruyucu olabileceğine ilişkin veriler bulunmaktadır.^[13-15]

Her ne kadar ani ölüm ile ilişkileri gösterilmiş olsa da, bu risk faktörleri temel olarak KAH gelişimini belirlemektedir ve ani ölümü öngörmedeki değerleri düşüktür.

Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu. Kalp yetersizliği ve bunun şiddeti ile sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun derecesi, ani ölüm açısından birbirinden bağımsız birer risk faktörüdür.^[16,17] Bu durum, basit olarak, yapısal kalp hastalığının şiddeti ve derecesinin ani ölüm ile doğrudan ilişkili olduğu şeklinde değerlendirilebilir. Ancak, çeşitli hasta gruplarında yapılan çalışmalar, kalp yetersizliğinin daha şiddetli ve EF'nin daha düşük olduğu hastalarda (hastalık ağırlaştıkça) ani ölümlerin diğer nedenlere bağlı ölümlere göre daha düşük oranda gerçekleştiğini göstermiştir.^[4] Bu nedenle, kardiyak fonksiyonları değerlendiren ölçütler, temel olarak tüm ölümler için önemli bir belirleyici olarak kabul edilmekte ve bunların aritmik ölümü belirlemedeki seçiciliklerinin çok yüksek olmadığı düşünülmektedir.

Ventrikül aritmileri. Ani ölüme neden olan taşiaritmilerin hemen hepsi ventrikül erken vuruları ile tetiklenmektedir.^[10] Bazı çalışmalarda, uzun süreli ambulatuvar elektrokardiyografik izlemlerde saptanan kompleks ventrikül aritmileri ile kısa ventrikül taşikardisi ataklarının ani ölüm açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu izlenmiştir.^[16,18-21] Ancak, ventrikül aritmilerinin baskılanmasının ani ölümleri önlediğine ilişkin bir kanıt bulunmamaktadır.^[22] Görece yeni olan bazı çalışmalarda, ventrikül aritmilerinin ani ölüm açısından bağımsız bir risk oluşturdukları savı desteklenmemiştir.^[23,24] Ventrikül kaynaklı aritmi sıklığının kardiyak fonksiyonlar bozuldukça arttığı bilinmektedir. Buna karşın, belirgin sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ani ölümlerin göreceli olarak daha az görülmesi de ventrikül aritmileri sıklığının belirleyici rolü konusunda şüphe uyandırmaktadır.

Yapısal kalp hastalığı zemininde gelişen uzamış VT'ler ise her durumda ani ölüm açısından büyük risk oluşturlar.^[25] Tekrarlama riski yüksek olan bu

ritim bozuklukları, bugüne kadar saptanan en önemli ani ölüm risk belirleyicilerindedir.^[26]

Sinyal ortalamalı EKG, kalp hızı değişkenliği, QT dispersiyonu ve T dalgası alternansı gibi elektrokardiyografi temelli bazı yöntemlerle de ani ölüm riski belirlenebilmektedir.^[11] Ancak, bu yöntemlerden hiçbiri, klinikte ani ölüm risk belirlemede kullanılabilecek şekilde duyarlılık ve özgüllüğe sahip bulunmamıştır.

Genetik faktörler. Genetik özellik gösteren uzun QT sendromlarının ani ölüme yol açabildikleri uzun yıllardır bilinmektedir.^[27] Günümüzde Brugada sendromu, aritmojenik sağ ventrikül displazisi, katekolaminergik ventrikül taşikardisi, idiyopatik ventrikül fibrilasyonu ve kısa QT sendromlarının da ani ölümün nadir rastlanan, ancak önemli nedenlerinden olduğu saptanmıştır. Genetik geçişlerinin yanı sıra bu hastalıkların birçoğunun ortak özelliği, yüzey EKG'si ile tanılabilmeleridir. Ayrıca, yine genetik özellikler gösteren hipertrofik kardiyomiopati ve dilate kardiyomiopati gibi sıkça gözlenen hastalıklarda ani ölüm önemli bir sorundur. Bu hastalıklar ile yapılan çalışmalar ve bazı epidemiyolojik çalışmalar, genetik özelliklerin ani ölüm gelişimindeki rolünün sanılandan daha fazla olabileceğini düşündürmektedir. Geniş kapsamlı epidemiyolojik bir çalışmada, yakın aile bireylerinden birinin ani ölüm ile kaybedilmiş olmasının ani ölüm açısından göreceli riski 1.57 kat artırdığı saptanmıştır.^[28] Paris Prospective Study çalışması ise, parental Mİ öyküsünün ölümcül miyokard infarktı riskini belirgin olarak artırırken, ani ölüm açısından bir risk oluşturmadığını; buna karşın, parental ani ölüm öyküsünün, ölümcül miyokard infarktı riskini artırmazken, ani ölüm riskini belirgin olarak artırdığını göstermiştir.^[29] Bu veriler, genel nüfusta ani ölüm riskini belirleyebilecek bazı genetik işaretleyiciler konusundaki araştırmaları hızlandırmıştır.

Sonuç olarak, yapılan birçok çalışmada ani ölüm açısından risk taşıyan çeşitli faktörler saptanmıştır. Bu faktörlerin bir kısmı, sadece özel bazı hasta gruplarındaki (örneğin ciddi yapısal kalp hastalığı) riski belirleyebilmektedir. Daha geniş hasta gruplarına uygulanabilecek diğerleri ise, risk belirlemedeki etkinliklerinin düşük olması nedeniyle klinik kullanım alanı bulamamaktadır. Gelecekte, tüm toplumda ani ölüm riskini belirleyebilecek yöntemlerin bulunması, bu alandaki birincil korumanın çok daha etkili olmasını sağlayacaktır.

Ani ölümün önlenmesi, tıp tarihi boyunca, başta implante edilen defibrilatörler alanında öncülük yapan Dr. Michel Mirowski olmak üzere birçok araştırmacının rüyalarını süslemiştir. Bu alanda değişik hasta gruplarında yapılan çalışmalar aşağıda sunulmuştur.

Koroner arter hastalığı

Ani ölümün en önemli nedeni KAH'dir. Akut miyokard infarktüsü (AMİ) sırasında oluşan elektriksel dengesizliklere bağlı olarak gelişen VT ve ventrikül fibrilasyonu, ani ölümün önemli bir nedenidir. Ani ölüm, hastaların önemli bir bölümünde KAH'nin ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Miyokard infarktüsü geçiren bireylerde, infarkt sonrası geç dönemde ortaya çıkan re-entran VT'ler ise ani ölümün en sık rastlanan nedenidir.

Koroner arter hastalığı nedeniyle olan ölümler, özellikle AMİ sonucu gelişen ölümler son yıllarda azalma göstermektedir. Koroner bakım ünitelerinin gelişmesi, trombolitik tedavi ve primer revaskülarizasyon uygulamalarının artması AMİ sonucu gelişen aritmik ve aritmik olmayan ölümlerin azalmasına neden olmuştur. Bunların dışında, koroner arter hastalarında ani ölümü azalttığı gösterilen ilk ajan beta-blokerlerdir. Çeşitli çalışmalarda, AMİ sonrasında uygulanan beta-blokerlerin hem toplam mortaliteyi hem de ani ölümü azalttığı gösterilmiştir.^[30-32] Bu etkinin, beta-blokerlerin anti-iskemik etkilerine, otonom dengeyi sağlayıcı özelliklerine ve antiaritmik etkilerine bağlı olabileceği düşünülmektedir.^[4] Ayrıca, otonom dengenin sağlanmasında yardımcı olan ve yeniden şekillenmenin önlenmesinde önemli rol oynayan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör antagonistleri ve aldosteron antagonistleri de yapısal kalp hastalığı olan bazı bireylerde kardiyovasküler mortaliteyi ve ani ölümü azaltmaktadır.^[33,34] Statinler de aterosklerotik plak yırtılmasını engelleyerek ani ölümden koruyucu rol oynamaktadır.^[4,35]

Sık ventrikül erken vuruları ve kısa VT ataklarının normal kalpte zararsız iken, yapısal kalp hastalığı olan kişilerde ani ölüm için önemli bir risk faktörü olabileceğinin gösterilmesi, bu aritmilerin baskılanması ile ani ölümlerin önlenebileceği fikrini doğurmuştur.^[20] Bu amaçla planlanan CAST çalışmasında (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), Mİ geçirmiş, EF %40'ın altında olan ve saatte altıdan fazla ventrikül erken atımları olan hastalarda bazı grup-1C antiaritmiklerin aritmileri baskılayarak mortaliteyi azaltabilecekleri hipotezi sınamıştır.^[22] Bu çalışmada, hastalarda önce test ilaçları (enkainid, flekainid) denenmiş ve sadece, aritmileri bu ilaçlarla baskılanan hastalar çalışmaya alınmıştır. Ancak, çalışma, denenen antiaritmiklerle aritmileri baskılanan hasta gruplarındaki mortalitenin plaseboya göre anlamlı olarak yüksek olması nedeniyle erken olarak sonlandırılmak zorunda kalınmıştır.^[22] Özellikle akut koroner sendromlu hastalarda belirgin olarak gözlenen bu proaritmik etkinin, antiaritm-

mik ilacın özellikle iskemik dokuda anizotropik iletiye ve erken atımlar sırasında tek yönlü bloğa neden olması ve repolarizasyon heterojenitesine yol açması sonucu geliştiği düşünülmektedir.^[36] Ayrıca, beta-blokerlerin CAST çalışmasında antiaritmik alan hastalarda belirgin olarak gözlenen koruyucu etkisi, otonom sinir sistemi aktivitesinin de proaritmik gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmektedir.^[37] CAST çalışması, tetikleyici aritmilerin baskılanması gibi basit bir mantığın aritmik ölümleri önlemede etkili olmadığını, durumun sanıldığından daha karmaşık olduğunu göstermiş ve antiaritmik tedavi konusundaki yaklaşımlarımızda büyük değişikliklere yol açmıştır.

Kapsamlı bir ikincil koruma çalışmasında amiodaronun ani ölümü önlemede diğer antiaritmiklere oranla etkili olduğunun gözlenmesi, birincil korumada da bu ajanın etkili olabileceği düşüncesini uyardır ve bu konuda bir dizi çalışma yapılmıştır.^[38] Bu çalışmaların ilki olan GESICA çalışmasında (Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina), sol ventrikül EF %35'in altında olan iskemik ve iskemik olmayan kalp yetersizliği ve kısa VT'si olan hastalarda amiodaronun mortalite üzerine etkisi araştırılmıştır.^[21,39] Arjantin'de yapılan ve çoğunlukla Chagas hastalığına bağlı iskemik olmayan kardiyomiopatisi olan hastaların değerlendirildiği bu çalışmada, ani ölüm ve toplam mortalitenin amiodaron grubunda belirgin olarak azaldığı izlenmiştir. Bu çalışmadan kısa bir süre sonra yayınlanan CHF-STAT çalışmasında (Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure), sol ventrikül EF %40 ya da altında olan ve saatte 10'dan fazla ventrikül erken vuruları olan hastalar amiodaron ve plaseboya randomize edilmiştir.^[40] Ağır ve orta dereceli iskemik kökenli sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastaların değerlendirildiği bu çalışmada amiodaronun toplam mortalite üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı izlenmiştir. Alt grup analizlerinde, denenen ajanın iskemik olmayan kardiyomiopatisi olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir mortalite azalmasına neden olduğu da saptanmıştır.^[40] Bu dönemde amiodaronun akut Mİ sonrası etkinliği ve güvenilirliği de sınanmıştır. Bu amaçla yapılan EMIAT çalışması (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) sol ventrikül EF %40'ın altında olan, Mİ geçirmiş hastalarda; CAMIAT çalışması (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial) ise Mİ geçirmiş, kısa VT saatte 10'dan fazla ventrikül erken vuruları olan hastalarda amiodaron ve plasebonun etkinliğini karşılaştırmıştır.^[41,42] Bu hasta gruplarında amiodaron tedavisiyle aritmik ölümlerin azaldığı, ancak toplam mortalite-

nin etkilenmediği izlenmiştir. Amiodaron ile ilgili olarak yapılan kapsamlı bir meta-analizde ise bu ilacın eski Mİ ya da kalp yetersizliği olan yüksek riskli hastalarda mortaliteyi %13 oranında azalttığı saptanmıştır.^[43] Tüm bu çalışmalar, amiodaronun KAH olan grupta ani ölümleri bir miktar azaltmakla birlikte toplam mortaliteyi azaltmadaki etkisinin kanıtlanmadığını; ancak, bu hasta grubunda gerektiğinde güvenle kullanılacak bir antiaritmik olduğunu gösteren önemli kanıtlar sağlamıştır.

Antiaritmik ilaç tedavisinin ani ölümü önlemede çok etkin olmadığına anlaşılmasıyla, diğer bir tedavi seçeneği olan implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) kullanımı ön plana çıkmıştır. Kardiyoverter defibrilatör tedavisinin amacı, VT ve ventrikül fibrilasyonu epizodlarını sonlandırarak aritmik ölümleri önlemek ve yaşam süresini uzatmaktır. Bu tedavinin, ani ölüm açısından yüksek riskli bireylerde ani ölüm ve toplam mortaliteyi önleme konusundaki etkinliği bazı çalışmalarla değerlendirilmiştir.

Koroner arter hastalığında ICD'lerin ani ölümü önlemedeki etkinliğini değerlendirmek üzere planlanan ilk çalışma CABG-Patch çalışmasıdır (Coronary Artery Bypass Graft Patch Trial).^[44] Bu çalışmada, koroner köprüleme ameliyatı yapılan, EF %35'in altında olan ve sinyal ortalamalı EKG'de geç potansiyelleri olan hastalar ICD ve kontrol gruplarına ayrılarak değerlendirilmiştir. Ortalama 32 aylık takip sonunda gruplar arasında mortalite açısından fark saptanmıştır.^[44] Kardiyoverter defibrilatörlerin koroner cerrahi sırasında takılmış olmasının ve revaskülarizasyonun uzun dönem etkilerinin bu çalışmanın olumsuz sonuçlanmasında etkili olduğu düşünülmektedir. MADIT çalışmasında (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial), EF %35'in altında olan, eski Mİ olan (en az 3 hafta), asemptomatik kısa VT atakları olan hastalara elektrofizyolojik çalışma yapılmıştır.^[45] Bu hastalardan taşikardi indüklenen ve intravenöz prokainamid ile baskılanamayan olgular ICD ve konvansiyonel tedavi kollarına randomize edilmiştir.^[45] Ortalama 27 aylık izlem sonrasında ICD'nin bu hastalarda çok etkili olduğu ve mortaliteyi %54 oranında azalttığı saptanmıştır.^[45] MUSTT çalışmasına (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial) ise Mİ geçirmiş, sol ventrikül EF %40'ın altında ve kısa VT atağı olan 2202 hasta alınmıştır.^[46] Elektrofizyolojik çalışma ile taşikardi indüklenen 704 hasta, beta-blokerler dışında antiaritmik ilaçların verilmediği standart tedavi ile elektrofizyoloji kılavuzluğunda saptanan antiaritmik ilaç ya da ICD'leri içeren özel tedavi grubuna randomize edilmişlerdir. Ortalama beş yıllık bir izlem sonrasında, ICD'nin mortaliteyi %50 oranında

azalttığı, elektrofizyoloji kılavuzluğunda verilen anti-aritmik ilaçların ise mortalite üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı saptanmıştır.^[46]

Özellikle MADIT ve MUSTT çalışmalarında ICD'lerin mortaliteyi belirgin olarak azaltabilmesi, ani ölümün önlenilebilir bir durum olduğu kanısının birçok çevrede yaygınlaşmasına neden olmuştur. Ayrıca, bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, hastalardaki ani ölüm riskini belirleyen en önemli faktörün EF olduğunu, indüklenebilir aritmi varlığının risk belirlemede önceden sanıldığı kadar önemli olmadığını düşündürmüştür. Bu nedenle, MADIT II çalışmasında oldukça basit bir protokol uygulanmıştır.^[47] Miyokard infarktüsü geçirmiş, EF %30'un altında olan tüm hastalar profilaktik defibrilatör ve kontrol gruplarına ayrılmıştır. Çalışma, ICD grubunda sağlanan yararın belirgin ölçüde fazla olması üzerine erken sonlandırılmıştır. Yirmi aylık takipte toplam mortalite medikal tedavi alan grupta %19.8 iken, ICD grubunda %14.2 olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.016).^[47] Aynı süre içinde, ICD ile göreceli risk azalması %30, mutlak risk azalması ise sadece %5.6 oranında bulunmuştur.^[47] Her ne kadar bu çalışma da ICD'lerin ani ölüm ve toplam mortaliteyi önlemedeki etkinliğini gösterse de, bu etkinin gücü, MADIT ve MUSTT çalışmalarından daha düşüktür. MADIT II çalışmasında bir hastanın yaşamını kurtarmak için 11 hastaya ICD takılması gerekli iken, MADIT çalışmasında dört hastaya, MUSTT çalışmasında ise üç hastaya ICD takılması gerekmektedir. MADIT II çalışmasının altgrup analizlerinde, ICD'nin mortalite üzerine faydalı etkisi en belirgin olarak QRS süresinin 120 milisaniyenin üzerinde olduğu gruplarda izlenmiştir.^[47]

MADIT II çalışmasının değerlendirdiği hasta grubu çok geniştir ve bu hastaların tümüne ICD takılması çok büyük bir ekonomik yüke neden olacaktır.^[48] Yapılan analizlerde, bu çalışma grubunda bir yaşam kurtarmasının yıllık maliyetinin 200-300 bin ABD doları arasında olduğu saptanmıştır.^[49] Bu nedenle, MADIT II hasta nüfusu içindeki daha yüksek riskli gruplar araştırılmaktadır. Mikrovolt T dalga alternansı ile yapılan çalışmalar, bu tekniğin yüksek riskli hastaları belirlemede çok değerli olabileceğini düşündürmektedir.^[50,51]

Yakın zamanlarda sonuçları yayınlanan SCD-HeFT çalışması (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) hem iskemik hem de iskemik olmayan kardiyomyopati hastaları içeren büyük bir çalışmadır. Çalışmaya, New York Kalp Derneği evresi II ve III olan ve sol ventrikül EF %35 ya da altında olan 2521 hasta alınmıştır.^[52] Hastalar optimal tıbbi tedavi, bu tedaviye ek amiodaron ya da ICD gruplarına randomize edilmişler-

dir. Ortalama dört yıllık izlemde mortalite oranları ICD grubunda %22, amiodaron grubunda %28, kontrol grubunda %29 olarak saptanmış; ICD grubunda, medikal tedavi grubuna göre tüm nedenlerden ölüme göreceli risk azalması %23, mutlak risk azalması %7.2 bulunmuştur (p=0.007). Hastaların %52'sini oluşturan iskemik kardiyomyopati grubunda da ICD ile %21 oranında göreceli risk azalması saptanmıştır.^[52] MADIT II çalışmasının aksine, SCD-HeFT çalışmasında QRS süresinin geniş veya dar olması ile ICD'nin yararı arasında ilişki bulunmamıştır.

Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetersizliği olan hastalarda kardiyak resenkronizasyon ümit veren bir tedavi yöntemidir. Bazı küçük çaplı çalışmalar ile bu yöntemin hastalarda sınırlı yararlar sağladığı gösterilmiştir.^[53,54] Defibrilatör fonksiyonu da olan resenkronizasyon cihazlarının ani ölümün önlenmesinde seçkin bir yere sahip olduğu COMPANION çalışması (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure) ile gösterilmiştir.^[55] Bu çalışmada iskemik ya da iskemik kökenli olmayan toplam 1520 hasta optimal tıbbi tedavi, kardiyak resenkronizasyon tedavisi ve defibrilatörlü kardiyak resenkronizasyon tedavisi kollarına randomize edilmiştir. Optimal tıbbi tedavi grubu ile karşılaştırıldığında, resenkronizasyon tedavisi grubunda mortalitede %24 (p=0.059), defibrilatörlü kardiyak resenkronizasyon tedavisi grubunda ise %36 (p=0.003) azalma sağlanmıştır. Bu çalışmada, kardiyak resenkronizasyon tedavisinin toplam mortalite üzerine olumlu etkisi istatistiksel sınır değerini aşmamıştır. Ancak, daha sonra yayınlanan CARE-HF çalışmasında (Cardiac Resynchronization-Heart Failure) bu yöntemin mortalite üzerinde de anlamlı etkilerinin gösterilmiş olması, COMPANION çalışmasında defibrilatör kolunda elde edilen olumlu sonuçlarda kardiyak resenkronizasyonun da önemli olduğunu düşündürmektedir.^[56]

Akut Mİ sonrası aritmik ölümün önlenmesi konusundaki son büyük çalışma defibrilatörlerle yapılmıştır. DINAMIT (Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial) akronimi ile bilinen bu çalışmada Mİ geçiren, ejeksiyon fraksiyonu %35 ya da altında olan ve otonom işlevleri bozulmuş olan toplam 674 hasta ICD ve kontrol gruplarına randomize edilmiştir. Ortalama 30 aylık izlem sonrasında toplam mortalitede gruplar arasında fark saptanmamıştır.^[57] Bu sonuçlar, Mİ geçirmiş olan bireylerin ICD'den büyük yarar gördüğü MADIT ve MADIT II çalışmaları sonuçlarına ters düşüyor gibi görünmektedir. Ancak, sadece Mİ geçirmiş olmak, birincil korumada ICD'lerin ya-

rarlı olduğunu gösteren bir durum değildir. DİNAMIT çalışmasında AMİ sonrasında profilaktik defibrilatörlerin yararı olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın MADIT ve MADIT II çalışmalarından en büyük farkı, Mİ ile çalışmaya alınma arasında geçen süredir. Bu süre birincil önleme çalışmalarında ortalama altı ay, DİNAMIT çalışmasında ise 6-40 gün arasındadır. Miyokard infarktüsü sonrasında en sık görülen önemli aritmi uzamış monomorfik VT'dir. Ani ölümün en önemli nedeni olan bu aritmi ise genellikle infarktüs sonrası geç dönemde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, infarktüs sonrası erken dönemde ICD'lerin koruyucu etkisi gözlenemeyebilmektedir. MADIT-II çalışmasının bir analizinde, mortalitenin konvansiyonel tedavi grubunda Mİ sonrası dönemde giderek arttığı, bu artışın ICD ile önlendiği ve ICD'nin yararının infarktüs sonrası geçen zamanla doğru orantılı olarak arttığı izlenmiştir.^[58] DİNAMIT çalışmasının uzun dönem izlemleri bize, ICD'lerin infarktüs sonrası primer korumadaki yeri konusunda daha ayrıntılı bilgi verecektir.

En son yayınlanan ACC/AHA/NASPE kılavuzunda, kısa VT'si, koroner arter hastalığı, eski infarktüsü, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan, elektrofizyolojik çalışmada uzamış VT ya da VF indüklenen ve sınıf Ia antiaritmiklerle baskılanamayan hastalarda (MADIT hasta grubu) ICD endikasyonu sınıf I olarak değerlendirilmiştir.^[59] Akut Mİ'den en az bir ay ve koroner revaskülarizasyon cerrahisinden en az üç ay sonra ölçülen sol ventrikül EF %30 ya da altında bulunan hastalarda (MADIT II hasta grubu) ICD endikasyonu sınıf IIa olarak değerlendirilmiştir. Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarında da, benzer şekilde, kısa VT, koroner arter hastalığı, eski infarktüsü, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu (EF %40'ın altında) olan, elektrofizyolojik çalışmada baskılanabilen uzamış VT ya da VF indüklenen hastalarda ICD endikasyonu sınıf I olarak değerlendirilmiştir.^[60]

İskemik olmayan dilate kardiyomiyopati

Erişkin yaşta olan ani ölümlerin yaklaşık %10'unda etyolojik neden, iskemik kökenli olmayan dilate kardiyomiyopatidir.^[4] Bu hastalarda yıllık mortalite, incelenen gruba bağlı olarak %10 ile %50 arasında değişmektedir. Toplam 1432 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde, dört yıllık izlemde hastaların %42'sinin kaybedildiği, ölümlerin %28'inin de ani ölüm şeklinde gerçekleştiği bildirilmiştir.^[61]

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, iskemik ya da iskemik olmayan dilate kardiyomiyopati hastalarda yaşamı uzatan ajanlardır. Ancak, yapılan çalışmalar bu ilaçların dilate kardiyomiyopati

hastalarda ani ölümü önlemede bir etkinliğinin olmadığını göstermiştir.

Beta-blokerlerin dilate kardiyomiyopati hastalarda denendiği ilk çalışma olan MDC çalışmasında (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy), metoprololün ani ölümü azalttığı; ancak, bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlenmiştir.^[62] Daha sonra yapılan ve iskemik kökenli hastaların da dahil edildiği daha geniş çalışmalarda ise, kalp yetersizliğinde beta-blokerlerin ani ölümü de istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı bildirilmiştir.^[63,64]

Amiodaronun da dilate kardiyomiyopati hastalarda ani ölümü önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardan, daha çok iskemik kökenli olmayan hastaların değerlendirildiği GESICA çalışmasında amiodaronun mortalite üzerinde olumlu etkisinin olduğu izlenmiştir.^[39] Daha çok iskemik kökenli hastaları içeren CHF-STAT çalışmasında ise, mortalite her iki grupta benzer bulunurken, iskemik olmayan kardiyomiyopati alt grubunda amiodaron alanlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmayacak şekilde düşük bulunmuştur.^[40]

Koroner arter hastalığı gibi, dilate kardiyomiyopati hastalarda da ICD'lerin birincil korumadaki rolü ile ilgili bazı çalışmalar yapılmıştır. CAT çalışmasında (Cardiomyopathy Trial) yeni gelişmiş noniske-mik kardiyomiyopatisi olan ve EF %30 ya da altında olan toplam 104 hasta ICD ve kontrol gruplarına ayrılmış; ortalama 5.5 yıllık bir takip sonrasında mortalite açısından gruplar arasında bir fark saptanmamıştır.^[65] Benzer şekilde, AMIOVIRT çalışmasında (Amiodarone versus Implantable Cardioverter-Defibrillator) da, iskemik olmayan kardiyomiyopatisi olan, EF %35 ya da altında olan ve asemptomatik kısa VT'leri olan 103 hasta amiodaron ve ICD'ye randomize edilmiştir.^[66] Ortalama iki yıllık takip sonrasında bu çalışmada da gruplar arasında mortalite açısından belirgin fark saptanmamıştır. Bahsedilen çalışmaların her ikisi de, hasta sayısının belirgin bir farkı ortaya koymada yetersiz olduğu yönünde önemli eleştiriler almıştır. İskemik kökenli olmayan dilate kardiyomiyopati hastalarda ICD'lerin etkinliğine ilişkin en önemli çalışma olan DEFINITE çalışmasında (Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation), EF %36'nın altında olan ve ventrikül aritmileri (kısa VT ya da uzun süreli ambulatuar elektrokardiyografik monitörizasyonda saatte ortalama 10 ya da daha fazla ventrikül erken atımı) olan hastalarda ICD'lerin etkisi değerlendirilmiştir.^[67] Ortalama 29 ay izlem sonunda, ICD ile toplam mortalitede istatistiksel olarak anlamlı olmayan

bir azalma (%14.1'e %7.9, p=0.08), ani kalp ölümünde ise anlamlı bir azalma (p=0.006) saptanmıştır. Ancak, randomize edilen hastaların yaklaşık yarısını iskemik olmayan kardiyomyopati hastalarının oluşturduğu SCD-HeFT çalışmasında, ICD'lerin sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yaşamı uzattığı, bunun sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun etyolojisinden bağımsız olduğu bulunmuştur.^[52] Ayrıca, SCD-HeFT çalışması ile birlikte CAT, AMIOVIRT ve DEFINITE çalışmalarının da değerlendirildiği bir meta-analizde, ICD'lerin iskemik olmayan kardiyomyopatilerde primer korumada etkin olduğunu gösteren veriler de mevcuttur.^[68]

Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzunda, dilate kardiyomyopati seçilmiş hastalarda birincil koruma amacıyla ICD takılması sınıf IIa endikasyon olarak değerlendirilmektedir.^[60]

Hipertrofik kardiyomyopati

Hipertrofik kardiyomyopati, genç hastalarda görülen ani ölümün en önemli nedenidir. Genetik geçişli olan bu hastalıkta ani ölüm ventrikül taşiaritmilerine bağlı olarak gelişebildiği gibi, çıkım yolu gradiyentinin artmasına ve kalp çıktısının ileri derecede azalmasına bağlı olarak da gelişebilmektedir. Kendiliğinden oluşan uzamış VT, ailede ani ölüm öyküsü (riskli genetik mutasyon), senkop, kısa VT atakları, egzersize anormal kan basıncı yanıtı ve aşırı sol ventrikül hipertrofisi (duvar kalınlıklarının 30 milimetreden fazla olması) ani ölüm için önemli risk faktörleridir.^[69,70]

Amiodaronun, antiaritmik özellikleri nedeniyle hipertrofik kardiyomyopati hastalarda ani ölümü ve mortaliteyi azaltabileceği bildirilmişse de,^[71] daha sonra yapılan çalışmalar bu konuda önemli şüpheler uyandırmıştır.^[72]

Hipertrofik kardiyomyopati hastalarda ani ölümü etkin bir şekilde önlediği kanıtlanmış olan tek yöntem ICD'dir ve ikincil koruma amacıyla sık olarak kullanılmaktadır.^[73] Ancak, ICD'lerin hipertrofik kardiyomyopati hastalarda birincil korumada kullanılmaları ile ilgili veriler sınırlıdır. Bu nedenle, hangi hastalara takılması gerektiği konusunda bir bilgi bulunmamaktadır.

Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarında, hipertrofik kardiyomyopati seçilmiş hastalarda da birincil koruma amacıyla ICD takılması sınıf IIa endikasyon olarak değerlendirilmektedir.^[60]

Genetik geçişli diğer aritmik sendromlar

Uzun QT sendromları, iyon kanalı genleri ya da onları etkileyen genlerdeki mutasyonlar sonucu oluşan sendromlardır.^[27] Senkop öyküsü, ailede ani ölüm öy-

küsü, bazı elektrokardiyografik parametreler ve genetik defektin tipi ani ölüm açısından risk faktörleridir.^[60] Asemptomatik hastalarda ani ölümün önlenmesinde beta-blokerler çok etkilidir. Bir çalışmada, beta-bloker önerilen (ancak önemli bir kısmının ilacı kullanmadığı) asemptomatik uzun QT sendromlu hastalarda beş yıllık kardiyak arrest ya da ani ölüm riskinin %1'in altında olduğu saptanmıştır.^[74] Semptomatik hastalarda sol sempatik denervasyon, kalıcı kalp pilleri ve ICD'ler diğer tedavi seçeneklerini oluşturur.^[60] Kısa QT'li hastalarda da senkop ya da ailede ani ölüm öyküsü varlığında ICD önerilmektedir.^[75]

Aritmojenik sağ ventrikül displazisi, sağ ventrikül miyokardının yerine fibroadipöz dokunun yerleştiği bir kardiyomyopati türüdür.^[76] Bazı hastalarda sol ventrikül de olaya katılır; ancak, septum genellikle korunmuştur. Hastalar genellikle sağ ventrikülden köken alan uzamış monomorfik VT atakları ile kliniğe başvururlar. Semptomatik hastalarda tedavi seçenekleri antiaritmik ilaçlar, radyofrekans ablasyon ve ICD'dir. Asemptomatik hastalarda birincil korumada etkin bir tedavi tanımlanmamıştır.

Brugada sendromu, sağ dal bloğu paterni, sağ pre-kordiyal derivasyonlarda ST yüksekliği ve ani ölüm ile karakterize bir sendromdur. İlk kez 1992 yılında tanımlanan bu sendrom ile ilgili klinik veriler yetersizdir.^[77] Ancak, erkek cinsiyet, ailede ani ölüm öyküsü ve EKG değişikliklerinin bazal durumda belirgin olması ani ölüm açısından risk oluşturmaktadır.^[60] Farmakolojik bir tedavisi olmayan bu hastalıkta çok yüksek riskli (ailede genç yaşta ani ölüm öyküsü olan ve EKG değişiklikleri belirgin olan erkek hastaların) asemptomatik bireylerin ICD implantasyonu açısından değerlendirilebilecekleri belirtilmektedir.^[60]

Sonuç olarak, ani ölüm önemli ve önlenebilir bir sağlık sorunudur. Ani ölümden birincil korumada birçok tartışmalı konu olsa da, bu alanda son 10 yılda önemli aşamalar kaydedilmiştir. Ani ölümü önlemede ICD'ler seçkin bir yere sahiptir. Bu alanda yapılan çalışmaların artması ile birçok konuda çözüm bulunabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Gillum RF. Sudden coronary death in the United States: 1980-1985. *Circulation* 1989;79:756-65.
2. Myerburg RJ. Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:369-81.
3. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001;104:2158-63.
4. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death.

- Circulation 1998;98:2334-51.
5. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJ, Houben LG, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1500-5.
 6. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B ve ark. On Yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:8-19.
 7. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med* 1993;119:1187-97.
 8. Myerburg RJ, Interian A Jr, Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 1997;80:10F-19F.
 9. Olshausen KV, Witt T, Pop T, Treese N, Bethge KP, Meyer J. Sudden cardiac death while wearing a Holter monitor. *Am J Cardiol* 1991;67:381-6.
 10. Myerburg RJ, Mitrani R, Interian A Jr, Castellanos A. Interpretation of outcomes of antiarrhythmic clinical trials: design features and population impact. *Circulation* 1998;97:1514-21.
 11. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345:1473-82.
 12. Kannel WB, Schatzkin A. Sudden death: lessons from subsets in population studies. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:141B-149B.
 13. Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *N Engl J Med* 1993;329:1677-83.
 14. Wang JS, Jen CJ, Chen HI. Effects of chronic exercise and deconditioning on platelet function in women. *J Appl Physiol* 1997;83:2080-5.
 15. Wang JS, Jen CJ, Kung HC, Lin LJ, Hsiue TR, Chen HI. Different effects of strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men. *Circulation* 1994;90:2877-85.
 16. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984;69:250-8.
 17. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;309:331-6.
 18. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Frank CW, Chaudhary BS, Shapiro S. Ventricular premature complexes and sudden death after myocardial infarction. *Circulation* 1981;64:297-305.
 19. Caruso AC, Marcus FI, Hahn EA, Hartz VL, Mason JW. Predictors of arrhythmic death and cardiac arrest in the ESVEM trial. *Electrophysiologic Study Versus Electromagnetic Monitoring. Circulation* 1997;96: 1888-92.
 20. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, Rovelli F, Santoro E, Staszewsky L, et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* 1993;87:312-22.
 21. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Corrado G, et al. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA Investigators. *Circulation* 1996;94:3198-203.
 22. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-8.
 23. Singh SN, Fisher SG, Carson PE, Fletcher RD. Prevalence and significance of nonsustained ventricular tachycardia in patients with premature ventricular contractions and heart failure treated with vasodilator therapy. Department of Veterans Affairs CHF STAT Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:942-7.
 24. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S, Kukin ML, Eichhorn EJ, Francis G, et al. 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;101:40-6.
 25. Gradman A, Deedwania P, Cody R, Massie B, Packer M, Pitt B, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:564-70.
 26. Baum RS, Alvarez H 3rd, Cobb LA. Survival after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation. *Circulation* 1974;50:1231-5.
 27. Moss AJ. Long QT syndromes. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2000;2:317-22.
 28. Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, Austin MA, Psaty BM, Lemaitre RN, et al. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation* 1998;97:155-60.
 29. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999;99:1978-83.
 30. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335-71.
 31. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982;247:1707-14.
 32. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:489-97.
 33. Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, Geller NL,

- Rosenberg Y, Pfeffer MA. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:598-604.
34. Solomon SD, Wang D, Finn P, Skali H, Zornoff L, McMurray JJ, et al. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and P morbidity (CHARM) Program. *Circulation* 2004;110:2180-3.
 35. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
 36. Packer DL, Munger TM, Johnson SB, Cragun KT. Mechanism of lethal proarrhythmia observed in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: role of adrenergic modulation of drug binding. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20(2 Pt 2):455-67.
 37. Kennedy HL. Beta-blocker prevention of proarrhythmia and proischemia: clues from CAST, CAMIAT, and EMIAT. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial. *Am J Cardiol* 1997;80:1208-11.
 38. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE Study). The CASCADE Investigators. *Am J Cardiol* 1993;72:280-7.
 39. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994;344:493-8.
 40. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, et al. 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.
 41. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, et al. 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;349:667-74.
 42. 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;349:675-82.
 43. 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. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet* 1997;350:1417-24.
 44. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1569-75.
 45. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40.
 46. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882-90.
 47. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
 48. Lercher P, Rotman B, Scherr D, Kraxner W, Luha O, Klein W. The impact of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II in a university hospital-do all patients with myocardial infarction and reduced left ventricular function need an implantable cardioverter-defibrillator? *Wien Klin Wochenschr* 2003;115:167-74. [Abstract]
 49. Josephson M, Wellens HJ. Implantable defibrillators and sudden cardiac death. *Circulation* 2004;109:2685-91.
 50. Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, Parides M, Davidenko J, Kaufman ES, et al. Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: a solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II conundrum. *Circulation* 2004;110:1885-9.
 51. Cohen RJ. Enhancing specificity without sacrificing sensitivity: potential benefits of using microvolt T-wave alternans testing to risk stratify the MADIT-II population. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:438-42.
 52. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
 53. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-8.
 54. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and

- function in chronic heart failure. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. *Circulation* 2003;107:1985-90.
55. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
 56. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
 57. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. DINAMIT Investigators. *N Engl J Med* 2004;351:2481-8.
 58. Wilber DJ, Zareba W, Hall WJ, Brown MW, Lin AC, Andrews ML, et al. Time dependence of mortality risk and defibrillator benefit after myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:1082-4.
 59. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation* 2002;106:2145-61.
 60. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374-450.
 61. Tamburro P, Wilber D. Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992;124:1035-45.
 62. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993;342:1441-6.
 63. Deedwania PC, Gottlieb S, Ghali JK, Waagstein F, Wikstrand JC. Efficacy, safety and tolerability of beta-adrenergic blockade with metoprolol CR/XL in elderly patients with heart failure. MERIT-HF Study Group. *Eur Heart J* 2004;25:1300-9.
 64. Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Massie BM, Deedwania P, Follmann D, Kovar D, et al. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS. BEST Investigators. *J Card Fail* 2003;9:354-63.
 65. Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453-8.
 66. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia-AMIOVIRT. AMIOVIRT Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1707-12.
 67. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. *N Engl J Med* 2004;350:2151-8.
 68. 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;292:2874-9.
 69. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2004;363:1881-91.
 70. Maron BJ, Estes NA 3rd, Maron MS, Almquist AK, Link MS, Udelson JE. Primary prevention of sudden death as a novel treatment strategy in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003;107:2872-5.
 71. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM, Goodwin JF. Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985;53:412-6.
 72. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000;102:858-64.
 73. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:365-73.
 74. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000;101:616-23.
 75. Schimpf R, Wolpert C, Gaita F, Giustetto C, Borggrefe M. Short QT syndrome. *Cardiovasc Res* 2005;67:357-66.
 76. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:1879-84.
 77. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-6.