

Προτάσεις για Αποτελεσματικότερη Διαστρωμάτωση Αρρυθμιολογικού Κινδύνου

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Α. ΓΚΑΤΖΟΥΛΗΣ¹, ΜΑΝΩΛΗΣ ΚΑΝΟΥΠΑΚΗΣ², ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΤΡΙΚΑΣ³, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΚΑΠΠΟΣ⁴, ΘΕΜΙΣΤΟΚΛΗΣ ΜΑΟΥΝΗΣ⁵, ΕΛΕΝΗ ΧΑΤΖΗΝΙΚΟΛΑΟΥ-ΚΟΤΣΑΚΟΥ⁶, ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΦΛΕΒΑΡΗ⁷, ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΠΑΛΤΟΓΙΑΝΝΗΣ⁸, ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΑΝΔΥΛΑΣ⁹, ΙΩΑΝΝΗΣ ΧΕΙΛΑΔΑΚΗΣ¹⁰, ΣΚΕΥΟΣ ΣΙΔΕΡΗΣ¹¹, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΒΛΑΧΟΣ⁴, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΣΑΠΛΑΟΥΡΑΣ⁴, ΧΡΗΣΤΟΣ-ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΑΝΤΩΝΙΟΥ¹, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ¹², ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΡΑΧΑΝΑΣ¹¹, ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ², ΙΩΣΗΦ ΞΕΝΟΓΙΑΝΝΗΣ⁷, ΜΙΧΑΗΛ ΒΕΡΝΑΡΔΟΣ², ΗΛΙΑΣ ΖΑΡΒΑΛΗΣ¹², ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΤΥΛΙΑΔΗΣ¹², ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΣΙΔΕΡΗΣ⁴, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΣΙΜΟΣ⁸, ΘΕΟΦΙΛΟΣ ΚΩΛΕΤΤΗΣ⁸

1. Εργαστήριο Ηλεκτροφυσιολογίας και Βηματοδότησης, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», 2. Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Ηρακλείου, 3. Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ελπίς», 4. Β' Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «Ευαγγελισμός» 5. Τμήμα Ηλεκτροφυσιολογικών Μελετών και Βηματοδότησης, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Αθήνα, 6. Καρδιολογικό Τμήμα, Κλινική «Άγιος Λουκάς», Θεσσαλονίκη, 7. Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν» 8. Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων, 9. Καρδιολόγος, τ. Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Ε. «Θριάσιο», 10. Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Πατρών «Παναγία η Βοήθεια», 11. Κρατική Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. 12. Β' Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»

Εκ μέρους της Ομάδος Εργασίας Ηλεκτροφυσιολογίας και Βηματοδότησης της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας

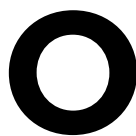
Λέξεις Ευρετηρίου:

Διαστρωμάτωση αρρυθμικού κινδύνου, Συνδυαστική προσέγγιση, Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, Διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, Ισχαιμική/Διατατική μυοκαρδιοπάθεια

Κωνσταντίνος Α. Γκατζούλης

Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας - Υπεύθυνος Εργαστηρίου Ηλεκτροφυσιολογίας - Βηματοδότησης
Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Λεωφόρος Δωριέων 181, Ντράφι Αττικής, ΤΚ 19009
Τηλ.+30 6944580369
E-mail: kgatzoul@med.uoa.gr



κίνδυνος αιφνιδίου καρδιακού θανάτου (ΑΚΘ) σε ασθενείς με ισχαιμική ή διατατική μυοκαρδιοπάθεια αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης από δεκαετίες.¹⁻²² Η εμφύτευση καρδιομετατροπέων-απινιδωτών (ICDs) σε ευρεία κλίμακα υπήρξε μία τεράστια πρόοδος, καθώς οι ICDs τερματίζουν τα ταχυαρρυθμικά επεισόδια με μέγιστη αξιοπιστία, παρατείνοντας την επιβίωση. Η θεραπεία αυτή αποτελεί την πρώτη επιλογή ως δευτερογενής πρόληψη ΑΚΘ, σε επιβιώσαντες ταχυαρρυθμικού επεισοδίου. Οι ICDs είναι επίσης πολύτιμη θεραπεία ως πρωτογενής πρόληψη, με την προϋπόθεση να έχει προηγηθεί ένα αξιόπιστο σύστημα διαστρωμάτωσης κινδύνου, βάσει του οποίου θα έχουν επιλεγεί οι καταλληλότεροι ασθενείς, δηλαδή εκείνοι που διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για μελλοντικά αρρυθμικά συμβάματα.^{23,24}

Οι μελέτες πρωτογενούς πρόληψης ΑΚΘ σπηρίχθηκαν είτε σε μεικτά συστήματα διαστρωμάτωσης κινδύνου,^{3,4,7} είτε αποκλειστικά σε αναίμακτα κριτήρια, όπως το κλάσμα εξώθησης (EF) της αριστερής κοιλίας (LV). Με βάση αυτές τις μελέτες, επικράτησε η άποψη, αποκρυσταλλωμένη στις κατευθυντήριες οδηγίες της Βόρειας Αμερικής²⁵ και της Ευρώπης²⁶, ότι κύριο κριτήριο της διαστρωμάτωσης κινδύνου πρέπει να είναι το EF, μια παράμετρος που εμφανίζει το πλεονέκτημα της εύκολης και αναίμακτης μέτρησης σε κάθε καρδιολογικό ιατρείο. Το EF συσχετίζεται με παθολογικές ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους, σηματοδοτώντας την παρουσία αυξημένου αρρυθμιολογικού κινδύνου όταν είναι $\leq 35\%$. Παρά τα πλεονεκτήματα αυτά, η διαστρωμάτωση κινδύνου στηριζόμενη αποκλειστικά στο EF εμφανίζει σημαντικές αδυναμίες, που απορρέουν από την πολύ καλύτερη συσχέτιση του με την ολική καρδιακή θνησιμότητα, παρά με τον ΑΚΘ.²⁷⁻²⁹ Επομένως, η διαστρωμάτωση αυτή υστερεί στην αναγνώριση των ασθενών που ευρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αρρυθμιολογικό θάνατο. Επίσης, η διαστρωμάτωση στηριζόμενη αποκλειστικά στο EF αγνοεί την ομάδα ασθενών με σχετικά διατηρημένο EF (35%-50%), στην οποία παρατηρείται σημαντικό ποσοστό ΑΚΘ.³⁰⁻³² Υπολογίζεται ότι η εμφύτευση ICD με βάση τις τρέχουσες οδηγίες είναι ωφέλιμη σε ένα ποσοστό περίπου 20% σε διάστημα πενταετούς παρακολούθησης,³³ εγείροντας ερωτήματα κόστους-αποτελεσματικότητας.^{27,34,35}

Στις επιφυλάξεις που υπάρχουν σχετικά με την διαστρωμάτωση κινδύνου με βάση τις τρέχουσες οδηγίες πρέπει να συμπεριληφθούν οι επιπλοκές από την εμφύτευση ICD, με προεξάρχοντα τον κίνδυνο τοπικής επιμόλυνσης ή ενδοκαρδίτιδας.³⁶⁻⁴¹ Δεν αποτελεί έκπληξη, συνεπώς, η περιορισμένη διεισδυτικότητα των οδηγιών στις Η.Π.Α., σε ποσοστό της τάξης του 20%-25%,^{42,43} ενώ ορισμένες Ευρωπαϊκές χώρες διατηρούν εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.⁴⁴ Η αμφισβήτηση της τρέχουσας υπεραπλουστευμένης στρατηγικής διαστρωμάτωσης τροφοδοτείται από την ελάττωση του κινδύνου ΑΚΘ μεταξύ ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια λόγω σημαντικής βελτίωσης της σύγχρονης φαρμακευ-

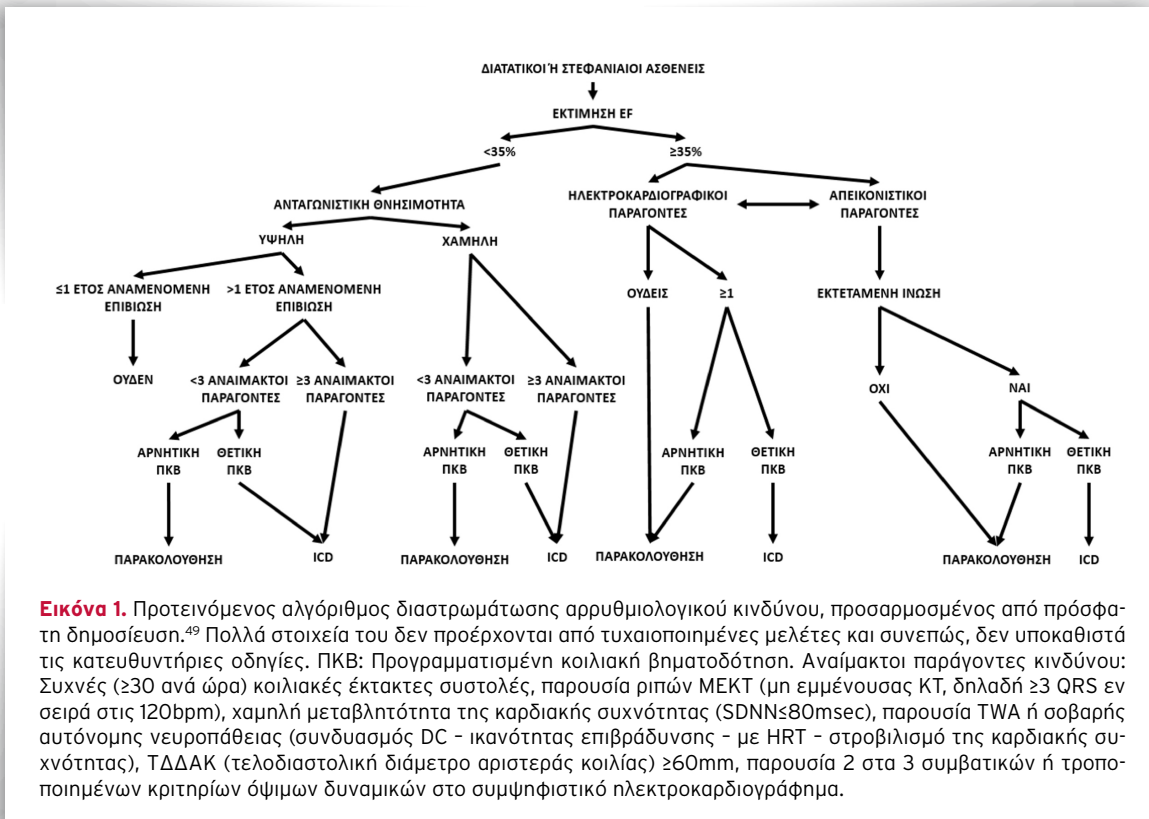
τικής αγωγής,⁴⁵ εξέλιξη που προσδίδει διαφορετικά χαρακτηριστικά στους σημερινούς ασθενείς από εκείνα των συμπεριληφθέντων στις μελέτες, στις οποίες στηρίχθηκαν οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.⁴⁶ Άλλωστε, η διαπίστωση αυτή αποτελεί το έναυσμα για την προετοιμασία από την EHRA της μελέτης RESET-SCD που θα συγκρίνει, για πρώτη φορά μετά από πολλά χρόνια, την επιβίωση ασθενών με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια μετά από βέλτιστη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, έναντι της εμφύτευσης ICD επιπλέον της βέλτιστης θεραπείας.

Οι περιορισμοί στην διαστρωμάτωση κινδύνου και η ανάγκη για επαναπροσδιορισμό της αποτελούν το θέμα του παρόντος άρθρου. Συντάχθηκε από τα μέλη της ομάδας εργασίας ηλεκτροφυσιολογίας και βηματοδότησης της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας που ανταποκρίθηκαν στην πρόσκληση του προεδρείου προς όλα τα μέλη της ομάδας. Το περιεχόμενο στηρίχθηκε στον συγκερασμό απόψεων, και αποσκοπεί στην πληροφόρηση των Ελλήνων καρδιολόγων σχετικά με τις εξελίξεις στο πεδίο πρόληψης του ΑΚΘ στους ασθενείς με ισχαιμική ή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Δεν φιλοδοξεί να αντικαταστήσει

τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, ούτε στοχεύει στην διαμόρφωση εθνικών κατευθυντηρίων οδηγιών, αν και θα μπορούσε να αποτελέσει το έναυσμα για αυτές στο μέλλον. Οι συγγραφείς πιστεύουν ότι οι προτάσεις που διατυπώνονται στο άρθρο θα διευκολύνουν την αποτελεσματικότερη αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου. Συνοπολογίζοντας την τρέχουσα οικονομική κρίση, καθίσταται επίκαιρη η προτεινόμενη στο άρθρο αυτό πολυπαραγοντική διαστρωμάτωση κινδύνου, η οποία εκτιμάται ότι μπορεί να αποδειχθεί ορθολογικότερη.

Προτεινόμενος αλγόριθμος

Ο προτεινόμενος αλγόριθμος (εικόνα 1) ακολουθεί προηγούμενες δημοσιεύσεις⁴⁷⁻⁴⁹ και καταλήγει στην ταξινόμηση ασθενών χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου. Συμπεριλαμβάνει αναίμακτες ηλεκτροκαρδιογραφικές και απεικονιστικές μεθόδους, και προτείνει εμφύτευση ICD στους ασθενείς υψηλού κινδύνου, ή περαιτέρω διαστρωμάτωση κινδύνου με ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο (ΗΦΕ) στους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου.⁴⁹⁻⁵⁰ Στους ασθενείς



χαμηλού κινδύνου, συνιστάται παρακολούθηση με περιοδικά επαναλαμβανόμενη διαστρωμάτωση. Στην συνέχεια του άρθρου, επεξηγείται ο αλγόριθμος και αναλύονται τα στοιχεία που τον υποστηρίζουν. Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να τονισθεί ότι ο προτεινόμενος αλγόριθμος δεν στηρίζεται σε προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες παρά μόνον σε έμμεσα δεδομένα ως επί το πλείστον μελετών παρατήρησης.

Παθοφυσιολογία αιφνιδίου καρδιακού θανάτου

Ο καρδιακός ρυθμός που καταλήγει σε ΑΚΘ είναι συνήθως κοιλιακή μαρμαρυγή (VF) ή εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία (VT) που εκφυλίζεται σε VF. Περίπου το 50% των περιστατικών ΑΚΘ δεν έχουν διαγνωσμένη καρδιακή νόσο, και οι περισσότεροι από αυτούς πάσχουν από υποκλινική αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών, με την VT/VF να εμφανίζεται ως επιπλοκή οξέος στεφανιαίου συνδρόμου.⁵¹ Επόμενα, η πρόληψη του ΑΚΘ στον γενικό πληθυσμό περιλαμβάνει την αντιμετώπιση των γνωστών προδιαθεσικών παραγόντων για στεφανιαία νόσο, όπως και την άμεση αποκατάσταση της στεφανιαίας ροής κατά την διάρκεια ενός εξελισσόμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Οι ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και επηρεασμένο EF αποτελούν την πλειονότητα των υποψηφίων για πρωτογενή πρόληψη ΑΚΘ. Κατά την επούλωση του εμφράγματος, δημιουργούνται μυοκαρδιακές περιοχές με χαμηλή ταχύτητα αγωγής και παθολογική διασπορά της επαναπόλωσης και της ανερέθιστης περιόδου, ευνοώντας τον σχηματισμό κυκλωμάτων επανεισόδου στην ενδιάμεση ζώνη μεταξύ παθολογικού και υγιούς ιστού.⁵² Σε απουσία υποτροπής της ισχαιμίας, η συχνότερα παρατηρούμενη αρρυθμία στην χρόνια μετεμφραγματική φάση είναι η VT, που μπορεί να εκφυλισθεί σε VF, αναλόγως της συχνότητας, της θέσης του κυκλώματος και της συσταλτικότητας της LV. Η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, χαρακτηριζόμενη από διάχυτη μυοκαρδιακή ίνωση, περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα κλινικών οντοτήτων, και συνιστά την δεύτερη πιο σημαντική πάθηση που μπορεί να καταλήξει σε ΑΚΘ. Στο άρθρο αυτό εξετάζονται μόνο οι ασθενείς που ανήκουν στις δύο αυτές κατηγορίες παθήσεων.

Η αξία του EF στην διαστρωμάτωση κινδύνου

Σε ασθενείς με ισχαιμική ή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, η επίπτωση VT/VF εξαρτάται από την έκταση των μορφολογικών μεταβολών στην αναδιαμορφωθείσα αριστερά κοιλία. Συνεπώς, η αξία των δεικτών που περιγράφουν τις διαστάσεις και την λειτουργικότητα της LV υπογραμμίστηκε πριν από πολλά χρόνια. Όμως, πολλοί ασθενείς με σοβαρή δυσλειτουργία της LV εμφανίζουν χαμηλό κίνδυνο για ΑΚΘ, και η αναγνώριση τους είναι σημαντική.⁵³ Σημαντικό ρόλο στην διαστρωμάτωση κινδύνου διαδραματίζει επίσης το λειτουργικό στάδιο κατά NYHA,^{5,33} καθώς ο ΑΚΘ είναι σχετικά συχνότερος σε πρώιμα στάδια, και οφείλεται κατά κανόνα σε VT/VF.^{31,32,54-56} Αντίθετα, σε προχωρημένα στάδια καρδιακής ανεπάρκειας, η σχετική πιθανότητα εμφάνισης ΑΚΘ ελαττώνεται, καθώς υπερτερεί ο θάνατος λόγω ανεπάρκειας αντλίας.⁵⁷⁻⁶⁰

Συνδυαστική προσέγγιση

Έχει μελετηθεί ένα μεγάλο εύρος παραγόντων κινδύνου που είτε μόνοι, είτε σε συνδυασμό, μπορούν να προβλέψουν τον κίνδυνο ΑΚΘ, χωρίς όμως να έχουν αξιοποιηθεί προοπτικά σε μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες επιβίωσης.^{18,61,62} Με την εξαίρεση της χρήσης των συμβατικών κριτηρίων ανάλυσης του συμψηφιστικού ηλεκτροκαρδιογραφήματος στην μελέτη CABG-PATCH,⁷ πολλές άλλες μελέτες κατέδειξαν την χρησιμότητα της μεθόδου,^{14,63} που μπορεί σήμερα να εφαρμοστεί και σε περιπτώσεις διαταραχών της ενδοκοιλιακής αγωγής. Η συνδυασμένη παρουσία όψιμων δυναμικών και χαμηλού EF στην MUSTT προέβλεψε την επιτυχή κινητοποίηση του ICD, όπως και την ολική θνητότητα.⁶⁴ Πολλοί ερευνητές έχουν υποστηρίξει την αρνητική προγνωστική αξία της απουσίας εναλλαγής της επαναπόλωσης, ειδικά όταν συνδυάζεται με απουσία εισαγωγής VT/VF κατά τον ΗΦΕ.⁹ Σε μελέτες παρατήρησης, έχει επίσης διερευνηθεί η αξία πολλών επιπλέον αναίμακτων δεικτών από την ηλεκτροκαρδιογραφική ανάλυση στην αναγνώριση ασθενών υψηλού κινδύνου.^{11,64-88} Τέτοιοι δείκτες είναι: το διευρυμένο QRS (με ή χωρίς μορφολογία αριστερού σκελικού αποκλεισμού), το κατακερματισμένο QRS, το παρατεταμένο διάστημα QTc, η παρουσία κύματος Q ή εμμένουσας ανάσπασης του διαστήματος

ST, η παθολογική απόκλιση των αξόνων QRS-T και η μειωμένη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας με ανώμαλο στροβιλισμό ή επιβράδυνση.^{53,89-91} Οι τελευταίοι, δηλαδή οι αναίμακτοι δείκτες δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, εμφανίζουν μεγαλύτερη συσχέτιση με θάνατο από ανεπάρκεια αντλίας.^{92,93}

Όταν οι ανωτέρω παράγοντες χρησιμοποιούνται μεμονωμένα, χαρακτηρίζονται από χαμηλή θετική προγνωστική ακρίβεια,^{92,94} που τους καθιστούν αμφισβητούμενα εργαλεία στην διαστρωμάτωση κινδύνου. Εν τούτοις, η χαμηλή θετική προγνωστική ακρίβειά τους αυξάνει σημαντικά όταν χρησιμοποιούνται συνδυαστικά (95-97).⁹⁵⁻⁹⁷ Για παράδειγμα, η θετική προγνωστική ακρίβεια αυξήθηκε στο 50% κατά την διάρκεια μονοετούς παρακολούθησης μετεμφραγματικών ασθενών, στους οποίους ανιχνεύονταν όψιμα δυναμικά, συχνές κοιλιακές εκτακτοσυστολές και παθολογική μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας.¹² Αντίστοιχα, η ανεύρεση χαμηλού EF, όψιμων δυναμικών και μη εμμένουσας VT προέβλεπε την πρόκληση VT στον ΗΦΕ με ιδιαίτερα υψηλή πιθανότητα.⁹⁸ Τέλος, η ταυτόχρονη παρουσία όψιμων δυναμικών, συχνών κοιλιακών εκτακτοσυστολών και ανευρύσματος της LV συνοδεύονταν από πολύ υψηλή πιθανότητα εμφάνισης VT στην μακροχρόνια παρακολούθηση μιας σειράς μετεμφραγματικών ασθενών, ενώ η απουσία τους σηματοδοτούσε εξαιρετικά χαμηλή πιθανότητα εμφάνισης VT/VF.⁹⁹

Η αξία της συνδυαστικής προσέγγισης έχει αξιολογηθεί περαιτέρω σε μία μεγάλη μετα-ανάλυση 44 κλινικών δοκιμών, στην οποία υπολογίσθηκε η προβλεπτική αξία των ακόλουθων δεικτών: κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας, μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, σύμπλοκη κοιλιακή αρρυθμία στην καταγραφή Holter, όψιμα δυναμικά στην συμψηφιστική ηλεκτροκαρδιογραφία, και προγραμματισμένη κοιλιακή βηματοδότηση στον ΗΦΕ. Η ειδικότητα ήταν ικανοποιητική κυμαινόμενη από 77% έως 85%, αλλά η ευαισθησία για κάθε δείκτη ξεχωριστά ήταν μεταξύ 40%-60%. Όμως, η συνδυασμένη χρήση αυτών προσδιόρισε με μεγαλύτερη ακρίβεια δύο κατηγορίες ασθενών, μία χαμηλού και μία υψηλού κινδύνου, με μικρό (2,9%) ή μεγάλο (41,4%) διετή κίνδυνο.³⁴ Συμπερασματικά, η συνδυαστική χρήση πολλών παραγόντων επισφραγίζει τις ενδείξεις για εμφύτευση ICD, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να αποτρέψει εμφυτεύσεις χωρίς προσδοκώμενο όφελος.^{53,89,100}

Ο ρόλος του ΗΦΕ σε μετεμφραγματικούς ασθενείς

Οι ερευνητές της μελέτης MUSTT αποδίδουν μεγαλύτερη προγνωστική αξία στην απουσία εισαγωγής VT/VF κατά τον ΗΦΕ, καθώς οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν πολύ χαμηλό ποσοστό αρρυθμολογικών συμβαμάτων στην διάρκεια της παρακολούθησης, αν και είχαν EF<40%. Επεκτείνοντας αυτήν την προσέγγιση, εφαρμόστηκε ένα σύστημα διαβάθμισης κινδύνου, αποτελούμενο από το EF και, επιπλέον, από τους ακόλουθους παράγοντες: ηλικία, λειτουργικό στάδιο κατά NYHA, μη εμμένουσα VT, κοιλιακή μαρμαρυγή, διαταραχές ενδοκοιλιακής αγωγής, και εισαγωγή VT κατά τον ΗΦΕ. Υπολογίστηκε έτσι μία βαθμονόμηση που μπορούσε να προβλέψει τον ΑΚΘ κατά την διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησης.⁹⁵ Με βάση την διαστρωμάτωση αυτή, μετεμφραγματικός ασθενής με EF 30%-40%, μη εμμένουσα VT και εισαγωγή VT στον ΗΦΕ, διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο από μετεμφραγματικό ασθενή με EF≤30% χωρίς καταγεγραμμένη μη εμμένουσα VT, στον οποίον δεν εισάγεται VT στον ΗΦΕ, με ποσοστά ΑΚΘ 11% έναντι 2%, αντίστοιχα, σε διετή παρακολούθηση.⁹⁵ Ανάλογα συμπεράσματα εξήχθησαν από μια υπομελέτη της MADIT-II,¹⁰¹ στην οποία μετεμφραγματικοί ασθενείς ηλικίας >70 ετών, με ιστορικό κοιλιακής μαρμαρυγής, προχωρημένο στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας, νεφρική δυσλειτουργία και διευρυμένο σύμπλεγμα QRS, μη υποψήφιοι για θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού, δεν ωφελούντο από την εμφύτευση ICD, εφ' όσον εμφάνιζαν ≥3 από αυτά τα χαρακτηριστικά, καταλήγοντας είτε από μη αιφνίδια καρδιακή θνητότητα, είτε από μη καρδιακά αίτια. Τέλος, εξαιρετικά χαμηλός κίνδυνος ΑΚΘ διαπιστώθηκε σε μια ομάδα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και EF<30%, όταν απουσίαζαν δείκτες όπως σακχαρώδης διαβήτης, διάταση LV, αυξημένο BNP, ή σύμπλοκη κοιλιακή εκτοπία.¹⁰² Εν τούτοις, σε μία υπομελέτη της MADIT-II στην οποία εξετάστηκε αναδρομικά η προγραμματισμένη κοιλιακή βηματοδότηση μέσω των NIPS (noninvasive programmed stimulation) της συσκευής, ενώ τα αποτελέσματα του ΗΦΕ είχαν ικανοποιητική ακρίβεια για την πρόβλεψη της κοιλιακής ταχυκαρδίας, υστερούσαν για αυτήν της κοιλιακής μαρμαρυγής.¹⁰³

Ο ρόλος του ΗΦΕ στην διαστρωμάτωση κινδύνου έχει προταθεί να περιορίζεται σε ασθενείς με

σύμπλοκη κοιλιακή αρρυθμία τουλάχιστον 40 ημέρες μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM), 90 ημέρες μετά την επαναϊμάτωση ή όταν αναφέρονται συμπτώματα συμβατά με κοιλιακές αρρυθμίες.²⁶ Η σύσταση αυτή έχει προκύψει από την ανάλυση των μελετών DINAMIT και IRIS, που απέτυχαν να δείξουν κλινικό όφελος από την εμφύτευση ICD στην υποξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με δυσλειτουργία της LV και διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Στις μελέτες αυτές, η μειωμένη επίπτωση ΑΚΘ εξισορροπήθηκε από αυξημένη θνητότητα λόγω ανεπάρκειας αντλίας.¹⁰⁴ Στα στοιχεία αυτά, αντιπαρατίθενται δεδομένα από την μελέτη MUSTT και ένα Αυστραλιανό κέντρο. Συγκεκριμένα, σε μία υπομελέτη της MUSTT φάνηκε ότι το όφελος από την ηλεκτροφυσιολογικά καθοδηγούμενη εμφύτευση ICD παρατηρήθηκε ακόμη και σε ασθενείς κατά την υποξεία φάση του εμφράγματος.¹⁰⁵ Επίσης, η συστηματική εφαρμογή ενός επιθετικού πρωτοκόλλου ΗΦΕ από ένα κέντρο στην Αυστραλία^{22,106-108} αποδείχθηκε ιδιαίτερα χρήσιμη στην πρώιμη διαστρωμάτωση κινδύνου μετεμφραγματικών ασθενών. Περισσότερες πληροφορίες αναμένονται από την πολυκεντρική μελέτη PROTECT-ICD, που θα αξιολογήσει προοπτικά την θεραπευτική αυτή στρατηγική. Αν και τα υπάρχοντα στοιχεία προέρχονται από ένα μόνο κέντρο, θεωρήθηκαν αρκετά σημαντικά, ώστε να αναφερθούν στις ευρωπαϊκές οδηγίες, με περιορισμένη σύσταση για την εφαρμογή τους.²⁶ Εναλλακτικά, έχει υποστηριχθεί από την Heart Rhythm Society η πρώιμη τοποθέτηση ICD όταν παρουσιασθεί ανάγκη για μόνιμη αντιβραδυκαρδιακή βηματοδότηση σε μετεμφραγματικό ασθενή, εφόσον θεωρηθεί ως υψηλό κινδύνου μετά από ενδελεχή διαστρωμάτωση.¹⁰⁹

Ο ρόλος του ΗΦΕ στην διατατική μυοκαρδιοπάθεια

Ο ρόλος του ΗΦΕ είχε για χρόνια αμφισβητηθεί σε ασθενείς με διατατική μυοκαρδιοπάθεια (110-116),¹¹⁰⁻¹¹⁶ όπως και οι περισσότεροι αναίμακτοι δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου,⁹⁴ με εξαίρεση το EF και το λειτουργικό στάδιο. Προξενεί ίσως εντύπωση, ότι η αυτή η άποψη στηρίζεται κυρίως στα δεδομένα της μελέτης SCD-HeFT, που είχαν οριακή μόνον στατιστική σημαντικότητα, με χαμηλό ποσοστό κινητοποίησης του ICD κατά την μακροχρόνια παρακολούθηση.³³ Αντίθετα με την στρατηγική αυτή

είναι τα στοιχεία τριών μικρότερων τυχαίοποιημένων μελετών, οι οποίες δεν έδειξαν όφελος στην επιβίωση από την εμφύτευση ICD.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Επιπλέον, η απουσία οφέλους καταδείχθηκε πρόσφατα στην DANISH,¹²⁰ μια τυχαίοποιημένη μελέτη 1116 ασθενών με διατατική μυοκαρδιοπάθεια, EF \leq 35% και στάδιο NYHA II ή III που έλαβαν είτε ICD σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, είτε την συνήθη αγωγή. Κατά συνέπεια, καθίσταται ακόμα επιτακτικότερη η ανάγκη αποτελεσματικότερης διαστρωμάτωσης αρρυθμιολογικού κινδύνου σε ασθενείς με διατατική μυοκαρδιοπάθεια.

Πρόσφατα, δημοσιεύτηκε μία προοπτική μελέτη παρακολούθησης 157 ασθενών με διατατική μυοκαρδιοπάθεια από ένα Ελληνικό κέντρο.¹²¹ Βρέθηκε ότι η πρόκληση VT/VF και όχι το χαμηλό EF ήταν ο μοναδικός ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας για πρόσφορη κινητοποίηση του ICD ή ΑΚΘ κατά την διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησης. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η αρνητική προγνωστική ακρίβεια του ΗΦΕ είναι πολύ υψηλή,¹²² ενώ η θετική προγνωστική ακρίβεια της μη εμμένουσας VT στο Holter ρυθμού θεωρείται πολύ χαμηλή. Ανάλογη θετική προγνωστική σημασία της πρόκλησης VT μετά επεμβάσεις ενδοκαρδιακής κατάλυσης διατατικών ασθενών έχει καταδειχθεί πρόσφατα.¹²³

Διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με EF \geq 35%

Είναι γνωστό από μεγάλες σειρές ασθενών, ότι η πλειονότητα των ΑΚΘ παρατηρείται σε ασθενείς με EF \geq 35%,³⁰⁻³² ενώ σε ασθενείς με EF $<$ 35% το ποσοστό είναι μόνον 13%.¹²⁴ Τα στοιχεία αυτά επιβεβαιώθηκαν από μία Ελβετική μελέτη,¹²⁵ ενώ δεδομένα από την Ελλάδα έδειξαν παρόμοιο ποσοστό κινητοποίησης του ICD σε ασθενείς με ισχαιμική ή διατατική μυοκαρδιοπάθεια και EF \geq 35% ή $<$ 35%.¹²⁶ Στους ασθενείς αυτούς, είχε εμφυτευθεί ICD ως δευτερογενής πρόληψη ΑΚΘ, ή ως πρωτογενής πρόληψη μετά από ηλεκτροφυσιολογικά καθοδηγούμενη διαστρωμάτωση κινδύνου. Παρά τα στοιχεία αυτά, το ποσοστό των ασθενών με διατηρημένο EF που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για ΑΚΘ παραμένει υπό διερεύνηση. Δεδομένα από τις μελέτες των Ikeda⁶⁷ και Exner¹⁰, στις οποίες η διαστρωμάτωση κινδύνου περιελάμβανε την εναλλαγή της επαναπόλωσης, την μη εμμένουσα VT στο Holter, τα όψιμα δυναμικά και τον στροβιλισμό της καρδιακής συχνότητας, συ-

νηγορούν υπέρ ενός ποσοστού ανεύρεσης τέτοιων αναίμακτα προσδιοριζόμενων παραγόντων κινδύνου της τάξης του 20%. Επιπλέον, τα ευρήματα μίας μετα-ανάλυσης των μελετών AVID, CASH και CIDS αμφισβητούν τον ρόλο του ICD στην δευτερογενή πρόληψη του ΑΚΘ ασθενών με EF>35%.¹²⁷

Αναλυτικότερα στοιχεία αναμένονται από δύο προοπτικές μελέτες, την PRESERVE EF και την REFINE-ICD. Η PRESERVE EF¹²⁸ είναι μια προοπτική μελέτη που στοχεύει στην ενσωμάτωση 1.000 μετεμφραγματικών ασθενών με διατηρημένο EF. Οι ασθενείς με τουλάχιστον ένα αναίμακτα προσδιοριζόμενο παράγοντα κινδύνου υποβάλλονται σε ΗΦΕ και, εφ' όσον εισαχθεί VT, σε εμφύτευση ICD. Η μελέτη βρίσκεται σε εξέλιξη και φιλοδοξεί να ολοκληρώσει την φάση ενσωμάτωσης έως τα τέλη του 2017 και την φάση της μακροχρόνιας παρακολούθησης έως τα τέλη του 2020. Αντίστοιχος σχεδιασμός ακολουθείται στην REFINE-ICD,¹²⁹ με κριτήρια την ταυτόχρονη παρουσία ανώμαλου στροβιλισμού της καρδιακής συχνότητας και εναλλαγής της επαπαύσεως.

Εκτίμηση της ανταγωνιστικής θνητότητας

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η εμφύτευση ICD αντενδείκνυται σε ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης χαμηλότερο του έτους λόγω νεοπλασιών ή άλλων εξωκαρδιακών παθήσεων, αλλά δεν έχει διευκρινιστεί εάν πρέπει να συνυπολογίζεται η καρδιαγγειακή νοσηρότητα.²⁶ Το θέμα αυτό χρήζει ιδιαίτερης προσοχής, καθώς η επίπτωση του ΑΚΘ σε προχωρημένα στάδια καρδιακής ανεπάρκειας είναι σημαντική, αλλά ο ΑΚΘ συχνά οφείλεται σε μη ταχυαρρυθμικά αίτια, όπως ο ηλεκτρομηχανικός διαχωρισμός, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις ευθύνονται τα αγγειακά επεισόδια.¹²⁷ Πρόσφατες μελέτες^{55,130,131} υπολογίζουν τον επίσημο κίνδυνο θνησιμότητας αθροίζοντας όλες τις συν-νοσηρότητες, εκτιμώντας επιπλέον την αναλογία ΑΚΘ προς τον θάνατο από ανεπάρκεια αντλίας ή ΑΚΘ προς την ολική θνησιμότητα. Κατά την εκτίμηση αυτή, έχει εισαχθεί ο όρος της «ανταγωνιστικής θνητότητας», που συχνά εξουδετερώνει τα οφέλη στην επιβίωση που αποκομίζονται από την εμφύτευση ICDs.

Με την κριτική εκτίμηση των συν-νοσηροτήτων και της ανταγωνιστικής θνητότητας, μπορεί να αποφευχθεί η εμφύτευση ICD σε περιπτώσεις

που μπορεί να αποδειχθεί άσκοπη ή και επιζήμια. Τέτοιες συν-νοσηρότητες περιλαμβάνουν την περιφερική αγγειοπάθεια, τις βαλβιδοπάθειες, την χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, τον σακχαρώδη διαβήτη, την χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και τις νεοπλασίες προχωρημένου σταδίου. Επίσης, συχνές νοσοκομειακές νοσηλείες για απορρύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, όπως και η παρουσία καρδιακής καχεξίας αποτελούν επιπρόσθετους επιβαρυντικούς παράγοντες.

Έχει προταθεί η εκτίμηση ξεχωριστά της ολικής, της καρδιαγγειακής θνητότητας και του ΑΚΘ, και έχουν περιγραφεί τρία συστήματα βαθμονόμησης. Συγκεκριμένα, το μοντέλο της καρδιακής ανεπάρκειας του Seattle⁵⁵ έδειξε ότι, αυξανόμενης της βαρύτητας βαθμονόμησης, η αναλογία ΑΚΘ έναντι μη-ΑΚΘ ελαττώνεται από το 7:1 (σε ασθενείς με score 0) στο 1:2 (σε ασθενείς με score 4). Με βάση ένα μεγάλο πληθυσμό ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (131), ένα δεύτερο μοντέλο πρόβλεψης συμπεριλαμβάνει το EF, την φαρμακευτική θεραπεία και την παρουσία συν-νοσηροτήτων. Αυτό το σύστημα βαθμονόμησης (3C-HF score) προσδιόρισε ένα κίνδυνο επίσης θνησιμότητας κυμαινόμενο από ελάχιστο (score<5) έως ~45% (score >31). Τέλος, τα αποτελέσματα της μελέτης PROSE-ICD (130) έδειξαν ότι διάφοροι βιοδείκτες μπορούν να προβλέψουν την μη αιφνίδια καρδιακή θνησιμότητα μεταξύ ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και εμφυτευμένο ICD. Εν τούτοις, ένας σημαντικός περιορισμός αυτών των συστημάτων εκτίμησης της ολικής θνησιμότητας έγκειται στο μικρό ποσοστό ασθενών που λάμβαναν β-αναστολείς και αναστολείς αλδοστερόνης σε πολλές από τις προαναφερθείσες μελέτες. Επιπλέον, απουσίαζαν νεότερες στρατηγικές θεραπευτικής προσέγγισης από αυτές, όπως ο καρδιακός επανασυγχρονισμός και ο φαρμακευτικός συνδυασμός sacubitril/valsartan.

Απεικονιστικές τεχνικές στην διαστρωμάτωση κινδύνου

Οι αναίμακτες απεικονιστικές τεχνικές αναμένεται να αποτελέσουν πολύτιμο συμπλήρωμα στην διαστρωμάτωση αρρυθμιολογικού κινδύνου. Η μαγνητική τομογραφία είναι σε θέση να διακρίνει ασθενείς υψηλού κινδύνου,¹³²⁻¹³⁶ ανιχνεύοντας το υπόστρωμα για κοιλιακές ταχυαρρυθμίες, μέσω της αυξημένης πρόσληψης γαδολίνιου κατά τις καθυστερημένες

λήψεις.^{137,138} Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση, η έκταση της μυοκαρδιακής ουλής σχετίζεται με την αυξημένη επίπτωση κοιλιακών ταχυαρρυθμιών σε ασθενείς με μειωμένο EF.¹³⁹ Επιπλέον, έχει αναπτυχθεί η τεχνική της μαγνητικής ιχνηθέτησης, επιτρέποντας την παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο της τριδιάστατης παραμόρφωσης του μυοκαρδίου.¹³⁵ Εξετάζονται επίσης η υπερηχοκαρδιογραφική ιστική ιχνηλάτηση, για τον προσδιορισμό της μυοκαρδιακής τάσης,¹⁴⁰⁻¹⁴³ και οι τεχνικές απεικόνισης της έκτασης της αυτόνομης μυοκαρδιακής απονεύρωσης,¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα.

Ανάγκη εκ νέου διαστρωμάτωσης κινδύνου προ της αντικατάστασης γεννήτριας

Έχει επισημανθεί η ανάγκη επανάληψης της διαστρωμάτωσης κινδύνου των ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε αντικατάσταση γεννήτριας απινιδωτικής συσκευής λόγω εξάντλησής της.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Είναι σαφές ότι ο σχετικός κίνδυνος αρρυθμιολογικού ή μη θανάτου, και άρα το προσδοκώμενο όφελος από τον ICD, αποτελούν δυναμικές παραμέτρους μεταβαλλόμενες στον χρόνο.⁹⁷ Στην κλινική απόφαση βοηθά ο επαναπροσδιορισμός του EF, το ιστορικό πρόσφορης κινητοποίησης του ICD,¹⁴⁸ όπως επίσης η ηλικία, οι συν-νοσηρότητες και η ανταγωνιστική θνητότητα. Στις παραμέτρους αυτές πρέπει να συνηυπολογισθούν οι επιπλοκές της αντικατάστασης, που ανέρχονται στο 4%.^{147,149} Τέλος, πρέπει να εκτιμάται η ευνοϊκή επίδραση της αμφικοιλιακής βηματοδότησης στην αναδιαμόρφωση της LV, με αντίστοιχη μείωση του αρρυθμιολογικού κινδύνου.¹⁵⁰⁻¹⁵² Η εμφύτευση CRT-P έναντι CRT-D, εκτός του χαμηλότερου κόστους, συνοδεύεται από μακροβιότερη διάρκεια ζωής της γεννήτριας, και από μικρότερη πιθανότητα επιμόλυνσης ή εξωτερίκευσης, καθώς η συσκευή έχει μικρότερο όγκο και βάρος.¹⁵³

Συμπεράσματα

Στην πρωτογενή πρόληψη ΑΚΘ, η διαστρωμάτωση κινδύνου στηριζόμενη κυρίως στο EF καταλήγει συχνά στην εμφύτευση ICD σε ασθενείς που τελικά δεν ωφελούνται, ενώ στερεί την θεραπεία αυτή από

ασθενείς υψηλού κινδύνου. Η χρήση παραγόντων από την ηλεκτροκαρδιογραφική ανάλυση και τις απεικονιστικές τεχνικές, σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα του ΗΦΕ ελπίζουμε να οδηγήσει σε αποτελεσματικότερη διαστρωμάτωση κινδύνου. Η ευρεία εφαρμογή του προτεινόμενου αλγόριθμου θα είναι δύσκολη, και θα απαιτήσει πολλούς επιστήμονες με ενθουσιασμό, με την προοπτική επαλήθευσης σε μελλοντικές μελέτες παρατήρησης. Τα ανωτέρω αποκτούν ιδιαίτερη βαρύτητα για την αποτελεσματική άσκηση της Καρδιακής Επεμβατικής Ηλεκτροφυσιολογίας σ' ένα διαρκώς αυξανόμενο πληθυσμό ασθενών υψηλού κινδύνου, κάτω από δυσμενείς οικονομικές συνθήκες.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ:

CRT-P/CRT-D: Αμφικοιλιακός βηματοδότης / απινιδωτής, αντίστοιχα

EF: Κλάσμα εξώθησης

EHRA: European Heart Rhythm Association ICD: Εμφυτεύσιμος καρδιομετατροπέας – απινιδωτής

LV: Αριστερά κοιλία

NIPS: Noninvasive programmed stimulation NYHA: New York Heart Association VF: Κοιλιακή μαρμαρυγή

VT: Κοιλιακή ταχυκαρδία

ΑΚΘ: Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

ΗΦΕ: Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος

OEM: Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

PKB: Προγραμματισμένη κοιλιακή βηματοδότηση

Βιβλιογραφία

1. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. The New England journal of medicine 2004;351:2481-8.
2. Kadish A, Schaechter A, Subacius H et al. Patients with recently diagnosed nonischemic cardiomyopathy benefit from implantable cardioverter-defibrillators. Journal of the American College of Cardiology 2006;47:2477-82.
3. Lee KL, Hafley G, Fisher JD et al. Effect of implantable defibrillators on arrhythmic events and mortality in the multicenter unsustained tachycardia trial. Circulation 2002;106:233-8.
4. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS 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. The New England journal of medicine 1996;335:1933-40.
5. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. The New England journal of medicine 2002;346:877-83.
6. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K et al. Defibrillator

- implantation early after myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2009;361:1427-36.
7. 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. The New England journal of medicine* 1997;337:1569-75.
 8. Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen MJ et al. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. *Circulation* 2010;122:1258-64.
 9. Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;53:471-9.
 10. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP et al. Non-invasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50:2275-84.
 11. La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet (London, England)* 1998;351:478-84.
 12. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *Journal of the American College of Cardiology* 1991;18:687-97.
 13. Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP et al. A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;36:2247-53.
 14. Schmitt C, Barthel P, Ndrepepa G et al. Value of programmed ventricular stimulation for prophylactic internal cardioverter-defibrillator implantation in postinfarction patients preselected by noninvasive risk stratifiers. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;37:1901-7.
 15. Turitto G, Ahuja RK, Caref EB, el-Sherif N. Risk stratification for arrhythmic events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia: role of programmed ventricular stimulation and the signal-averaged electrocardiogram. *Journal of the American College of Cardiology* 1994;24:1523-8.
 16. De Ferrari GM, Rordorf R, Frattini F, Petracci B, De Filippo P, Landolina M. Predictive value of programmed ventricular stimulation in patients with ischaemic cardiomyopathy: implications for the selection of candidates for an implantable defibrillator. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2007;9:1151-7.
 17. Sasaki S, Niwano S, Fukaya H et al. Clinical usefulness of electrophysiologic study (EPS)-guided risk stratification for life-threatening arrhythmia in patients with heart failure. *International heart journal* 2007;48:155-63.
 18. Ueno A, Kobayashi Y, Yodogawa K et al. A prospective study on the risk-stratification for patients with non-sustained ventricular tachycardia using a novel algorithm. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2007;71:1107-14.
 19. Danon A, Schliamser JE, Lavi I, Militianu A. Programmed electrical stimulation for risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. *Journal of arrhythmia* 2015;31:147-51.
 20. Merchant FM, Ikeda T, Pedretti RF et al. Clinical utility of microvolt T-wave alternans testing in identifying patients at high or low risk of sudden cardiac death. *Heart rhythm* 2012;9:1256-64.e2.
 21. Molon G, Cohen RJ, de Santo T, Costa A, Barbieri E. Clinical use of microvolt T-wave alternans in patients with depressed left ventricular function eligible for ICD implantation: mortality outcomes after long term follow-up. *International journal of cardiology* 2013;168:3038-40.
 22. Zaman S, Narayan A, Thiagalingam A et al. Long-term arrhythmia-free survival in patients with severe left ventricular dysfunction and no inducible ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 2014;129:848-54.
 23. Goldenberg I, Gillespie J, Moss AJ et al. 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;122:1265-71.
 24. Hess PL, Al-Khatib SM, Han JY et al. Survival benefit of the primary prevention implantable cardioverter-defibrillator among older patients: does age matter? An analysis of pooled data from 5 clinical trials. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2015;8:179-86.
 25. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA et al. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;61:e6-75.
 26. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric

- and Congenital Cardiology (AEPC). *European heart journal* 2015;36:2793-867.
27. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE et al. Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease: an analysis of patients enrolled in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation* 2002;106:2466-72.
 28. Hartikainen JE, Malik M, Staunton A, Poloniecki J, Camm AJ. Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 1996;28:296-304.
 29. Makikallio TH, Barthel P, Schneider R et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *European heart journal* 2005;26:762-9.
 30. Gorgels AP, Gijssbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest--the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *European heart journal* 2003;24:1204-9.
 31. Narayanan K, Reinier K, Uy-Evanado A et al. Frequency and determinants of implantable cardioverter defibrillator deployment among primary prevention candidates with subsequent sudden cardiac arrest in the community. *Circulation* 2013;128:1733-8.
 32. Stecker EC, Vickers C, Waltz J et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;47:1161-6.
 33. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *The New England journal of medicine* 2005;352:225-37.
 34. Bailey JJ, Berson AS, Handelsman H, Hodges M. Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;38:1902-11.
 35. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *The New England journal of medicine* 2005;353:1471-80.
 36. Gatzoulis K, Archontakis S, Tsiachris D et al. Post-cardiac injury syndrome after permanent electronic cardiac device implantation. Incidence, presentation, management and long-term prognosis. *International journal of cardiology* 2014;174:163-4.
 37. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Jorgensen OD, Nielsen JC. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *European heart journal* 2014;35:1186-94.
 38. Korantzopoulos P, Sideris S, Dilaveris P, Gatzoulis K, Goudevenos JA. Infection control in implantation of cardiac implantable electronic devices: current evidence, controversial points, and unresolved issues. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2016;18:473-8.
 39. van der Heijden AC, Borleffs CJ, Buiten MS et al. The clinical course of patients with implantable cardioverter-defibrillators: Extended experience on clinical outcome, device replacements, and device-related complications. *Heart rhythm* 2015;12:1169-76.
 40. De Maria E, Diemberger I, Vassallo PL et al. Prevention of infections in cardiovascular implantable electronic devices beyond the antibiotic agent. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)* 2014;15:554-64.
 41. Sideris S, Kasiakogias A, Pirounaki M et al. Transvenous extraction of cardiac rhythm device leads: a report of the experience from a single referral centre in Greece. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese* 2015;56:55-60.
 42. Gaba P, Kapa S, Asirvatham SJ. Editorial Comment: Over, Under, or Just Right? How do we interpret ICD utilization in the modern era? *Indian pacing and electrophysiology journal* 2015;15:15-9.
 43. Pillarisetti J, Emert M, Biria M et al. Under-Utilization of Implantable Cardioverter Defibrillators in Patients with Heart Failure - The Current State of Sudden Cardiac Death Prophylaxis. *Indian pacing and electrophysiology journal* 2015;15:20-9.
 44. Cubbon RM, Witte KK, Kearney LC et al. Performance of 2014 NICE defibrillator implantation guidelines in heart failure risk stratification. *Heart (British Cardiac Society)* 2016;102:735-40.
 45. Shen L, Jhund PS, Petrie MC et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. *The New England journal of medicine* 2017;377:41-51.
 46. Sabbag A, Suleiman M, Laish-Farkash A et al. Contemporary rates of appropriate shock therapy in patients who receive implantable device therapy in a real-world setting: From the Israeli ICD Registry. *Heart rhythm* 2015;12:2426-33.
 47. Dilaveris P, Antoniou CK, Gatzoulis KA. Arrhythmic risk stratification in non-ischemic dilated cardiomyopathy: Where do we stand after Danish? *Trends in cardiovascular medicine* 2017.
 48. Mitrani RD, Goldberger JJ. Editorial commentary: Where do we stand after DANISH? Its tough to make predictions, especially about the future. *Trends in cardiovascular medicine* 2017.
 49. Gatzoulis KA, Antoniou CK, Tousoulis D. Sudden death risk stratification - Beyond the ejection fraction-based approach. *Journal of electrocardiology* 2017;50:257-258.
 50. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, Tousoulis D. Electrophysiologic testing guided risk stratification approach for sudden cardiac death beyond the left ventricular ejection fraction. *World journal of cardiology* 2016;8:112-3.
 51. Kolettis TM. Ventricular arrhythmias during acute ischemia/infarction: mechanisms and management. In: Kibos AS, Knight BP, Essebag V, Fishberger SB, Slevin M, Tintoiu IC, editors. *Cardiac arrhythmias:*

- from basic mechanism to state-of-the-art management. London: Springer-Verlag, 2014:237-251.
52. Kolettis TM. Coronary artery disease and ventricular tachyarrhythmia: pathophysiology and treatment. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:210-7.
 53. Gatzoulis KA, Archontakis S, Dilaveris P et al. Ventricular arrhythmias: from the electrophysiology laboratory to clinical practice. Part II: potentially malignant and benign ventricular arrhythmias. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese* 2012;53:217-33.
 54. Derfler MC, Jacob M, Wolf RE, Bleyer F, Hauptman PJ. Mode of death from congestive heart failure: implications for clinical management. *The American journal of geriatric cardiology* 2004;13:299-304; quiz 305-6.
 55. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation* 2007;116:392-8.
 56. Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, Cleland JG, Massie BM, Ryden L. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart (British Cardiac Society)* 2003;89:42-8.
 57. Franczyk-Skora B, Gluba A, Banach M, Kozłowski D, Malyszko J, Rysz J. Prevention of sudden cardiac death in patients with chronic kidney disease. *BMC nephrology* 2012;13:162.
 58. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43:1459-65.
 59. Myerburg RJ, Halperin H, Egan DA et al. Pulseless electric activity: definition, causes, mechanisms, management, and research priorities for the next decade: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop. *Circulation* 2013;128:2532-41.
 60. Gang UJ, Jons C, Jorgensen RM et al. Heart rhythm at the time of death documented by an implantable loop recorder. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2010;12:254-60.
 61. Disertori M, Gulizia MM, Casolo G et al. Improving the appropriateness of sudden arrhythmic death primary prevention by implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with low left ventricular ejection fraction. Point of view. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)* 2016;17:245-55.
 62. Francia P, Adduci C, Semprini L et al. Osteopontin and galectin-3 predict the risk of ventricular tachycardia and fibrillation in heart failure patients with implantable defibrillators. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2014;25:609-16.
 63. Gatzoulis KA, Carlson MD, Biblo LA et al. Time domain analysis of the signal averaged electrocardiogram in patients with a conduction defect or a bundle branch block. *European heart journal* 1995;16:1912-9.
 64. Gomes JA, Cain ME, Buxton AE, Josephson ME, Lee KL, Hafley GE. Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001;104:436-41.
 65. Huikuri HV, Raatikainen MJ, Moerch-Joergensen R et al. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *European heart journal* 2009;30:689-98.
 66. Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C et al. Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;47:1820-7.
 67. Ikeda T, Yoshino H, Sugi K et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48:2268-74.
 68. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG 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.
 69. Grimm W, Christ M, Sharkova J, Maisch B. Arrhythmia risk prediction in idiopathic dilated cardiomyopathy based on heart rate variability and baroreflex sensitivity. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2005;28 Suppl 1:S202-6.
 70. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Bloomfield D, Dabous O, Cohen RJ. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41:2220-4.
 71. Huikuri HV, Exner DV, Kavanagh KM et al. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmic events. *Heart rhythm* 2010;7:229-35.
 72. Grimm W, Schmidt G, Maisch B, Sharkova J, Muller HH, Christ M. Prognostic significance of heart rate turbulence following ventricular premature beats in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2003;14:819-24.
 73. Klingenhoben T, Ptaszynski P, Hohnloser SH. Heart rate turbulence and other autonomic risk markers for arrhythmia risk stratification in dilated cardiomyopathy. *Journal of electrocardiology* 2008;41:306-11.
 74. Miwa Y, Ikeda T, Sakaki K et al. Heart rate turbulence as a predictor of cardiac mortality and arrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: a prospective study. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2009;20:788-95.
 75. Bonaduce D, Petretta M, Marciano F et al. Independent and incremental prognostic value of heart rate variability in patients with chronic heart failure.

- American heart journal 1999;138:273-84.
76. Daubert JP, Winters SL, Subacius H et al. Ventricular arrhythmia inducibility predicts subsequent ICD activation in nonischemic cardiomyopathy patients: a DEFINITE substudy. *Pacing and clinical electrophysiology* : PACE 2009;32:755-61.
 77. Adachi K, Ohnishi Y, Yokoyama M. Risk stratification for sudden cardiac death in dilated cardiomyopathy using microvolt-level T-wave alternans. *Japanese circulation journal* 2001;65:76-80.
 78. Grimm W, Christ M, Maisch B. Long runs of non-sustained ventricular tachycardia on 24-hour ambulatory electrocardiogram predict major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pacing and clinical electrophysiology* : PACE 2005;28 Suppl 1:S207-10.
 79. Pei J, Li N, Gao Y et al. The J wave and fragmented QRS complexes in inferior leads associated with sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Europace* : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology 2012;14:1180-7.
 80. Sha J, Zhang S, Tang M, Chen K, Zhao X, Wang F. Fragmented QRS is associated with all-cause mortality and ventricular arrhythmias in patient with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Annals of noninvasive electrocardiology* : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc 2011;16:270-5.
 81. Verma A, Sarak B, Kaplan AJ et al. Predictors of appropriate implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapy in primary prevention patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Pacing and clinical electrophysiology* : PACE 2010;33:320-9.
 82. Baravelli M, Fantoni C, Rogiani S et al. Combined prognostic value of peak O(2) uptake and microvolt level T-wave alternans in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *International journal of cardiology* 2007;121:23-9.
 83. Hombach V, Merkle N, Torzewski J et al. Electrocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging parameters as predictors of a worse outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *European heart journal* 2009;30:2011-8.
 84. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *American heart journal* 2002;143:1085-91.
 85. Arsenos P, Gatzoulis K, Manis G et al. Decreased scale-specific heart rate variability after multiresolution wavelet analysis predicts sudden cardiac death in heart failure patients. *International journal of cardiology* 2012;154:358-60.
 86. Arsenos P, Gatzoulis KA, Dilaveris P et al. The rate-corrected QT interval calculated from 24-hour Holter recordings may serve as a significant arrhythmia risk stratifier in heart failure patients. *International journal of cardiology* 2011;147:321-3.
 87. Cantillon DJ, Stein KM, Markowitz SM et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans in patients with left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50:166-73.
 88. Shizuta S, Ando K, Nobuyoshi M et al. Prognostic utility of T-wave alternans in a real-world population of patients with left ventricular dysfunction: the PREVENT-SCD study. *Clinical research in cardiology* : official journal of the German Cardiac Society 2012;101:89-99.
 89. Arsenos P, Gatzoulis K, Dilaveris P et al. Arrhythmic sudden cardiac death: substrate, mechanisms and current risk stratification strategies for the post-myocardial infarction patient. *Hellenic journal of cardiology* : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese 2013;54:301-15.
 90. Arsenos P, Manis G, Gatzoulis KA et al. Deceleration Capacity of Heart Rate Predicts Arrhythmic and Total Mortality in Heart Failure Patients. *Annals of noninvasive electrocardiology* : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc 2016;21:508-18.
 91. Giannopoulos G, Dilaveris P, Batchvarov V et al. Prognostic significance of inverse spatial QRS-T angle circadian pattern in myocardial infarction survivors. *Journal of electrocardiology* 2009;42:79-84.
 92. Goldberger JJ, Basu A, Boineau R et al. Risk stratification for sudden cardiac death: a plan for the future. *Circulation* 2014;129:516-26.
 93. Hayano J, Yasuma F, Watanabe E et al. Blunted cyclic variation of heart rate predicts mortality risk in post-myocardial infarction, end-stage renal disease, and chronic heart failure patients. *Europace* : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology 2017;19:1392-1400.
 94. Goldberger JJ, Subacius H, Patel T, Cunnane R, Kadish AH. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63:1879-89.
 95. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE et al. Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT study. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50:1150-7.
 96. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ et al. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;51:288-96.
 97. Deyell MW, Krahn AD, Goldberger JJ. Sudden cardiac death risk stratification. *Circulation research* 2015;116:1907-18.
 98. Buxton AE, Simson MB, Falcone RA, Marchlinski FE, Doherty JU, Josephson ME. Results of signal-averaged electrocardiography and electrophysiologic study in patients with nonsustained ventricular tachycardia after healing of acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 1987;60:80-5.
 99. Kanovsky MS, Falcone RA, Dresden CA, Josephson ME, Simson MB. Identification of patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction:

- signal-averaged electrocardiogram, Holter monitoring, and cardiac catheterization. *Circulation* 1984;70:264-70.
100. Κυρλαγκίτσος ΣΠ, Θ.; Γκατζούλης, Κ.; Γιαλάφος, Η.; Στεφανάδης, Χ. . Θεωρία του Χάους και Μεταβλητότητα της Καρδιακής Συχνότητας: Βασικές Αρχές και Κλινικές Εφαρμογές Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση 2011;52:329-343.
 101. Barsheshet A, Moss AJ, Huang DT, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I. Applicability of a risk score for prediction of the long-term (8-year) benefit of the implantable cardioverter-defibrillator. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;59:2075-9.
 102. Watanabe J, Shinozaki T, Shiba N et al. Accumulation of risk markers predicts the incidence of sudden death in patients with chronic heart failure. *European journal of heart failure* 2006;8:237-42.
 103. Daubert JP, Zareba W, Hall WJ et al. Predictive value of ventricular arrhythmia inducibility for subsequent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;47:98-107.
 104. Dorian P, Hohnloser SH, Thorpe KE et al. Mechanisms underlying the lack of effect of implantable cardioverter-defibrillator therapy on mortality in high-risk patients with recent myocardial infarction: insights from the Defibrillation in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT). *Circulation* 2010;122:2645-52.
 105. Al-Khatib SM, Hafley G, Lee KL, Buxton AE. Relation between time from myocardial infarction to enrolment and patient outcomes in the Multicenter UnSustained Tachycardia Trial. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2010;12:1112-8.
 106. Zaman S, Narayan A, Thiagalingam A et al. Significance of repeat programmed ventricular stimulation at electrophysiology study for arrhythmia prediction after acute myocardial infarction. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2014;37:795-802.
 107. Zaman S, Koor P. Sudden cardiac death early after myocardial infarction: pathogenesis, risk stratification, and primary prevention. *Circulation* 2014;129:2426-35.
 108. Zaman S, Sivagangabalan G, Chik W et al. Ventricular tachyarrhythmia recurrence in primary versus secondary implantable cardioverter-defibrillator patients and role of electrophysiology study. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing* 2014;41:195-202.
 109. Russo AM, Stainback RF, Bailey SR et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Heart rhythm* 2013;10:e11-58.
 110. Brembilla-Perrot B, Donetti J, de la Chaise AT, Sadoul N, Aliot E, Juilliere Y. Diagnostic value of ventricular stimulation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *American heart journal* 1991;121:1124-31.
 111. Das SK, Morady F, DiCarlo L, Jr. et al. Prognostic usefulness of programmed ventricular stimulation in idiopathic dilated cardiomyopathy without symptomatic ventricular arrhythmias. *The American journal of cardiology* 1986;58:998-1000.
 112. Hsia HH, Marchlinski FE. Electrophysiology studies in patients with dilated cardiomyopathies. *Cardiac electrophysiology review* 2002;6:472-81.
 113. Poll DS, Marchlinski FE, Buxton AE, Josephson ME. Usefulness of programmed stimulation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *The American journal of cardiology* 1986;58:992-7.
 114. Brilakis ES, Friedman PA, Maounis TN et al. Programmed ventricular stimulation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and syncope receiving implantable cardioverter-defibrillators: a case series and a systematic review of the literature. *International journal of cardiology* 2005;98:395-401.
 115. Gonska BD, Bethge KP, Kreuzer H. Programmed ventricular stimulation in coronary artery disease and dilated cardiomyopathy: influence of the underlying heart disease on the results of electrophysiologic testing. *Clinical cardiology* 1987;10:294-304.
 116. Buxton AE, Marchlinski FE, Waxman HL, Flores BT, Cassidy DM, Josephson ME. Prognostic factors in nonsustained ventricular tachycardia. *The American journal of cardiology* 1984;53:1275-9.
 117. Bansch D, Antz M, Boczor S et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453-8.
 118. Kadish A, Dyer A, Daubert JP et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *The New England journal of medicine* 2004;350:2151-8.
 119. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41:1707-12.

120. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *The New England journal of medicine* 2016;375:1221-30.
121. Gatzoulis KA, Vouliotis AI, Tsiachris D et al. Primary prevention of sudden cardiac death in a nonischemic dilated cardiomyopathy population: reappraisal of the role of programmed ventricular stimulation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2013;6:504-12.
122. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P et al. Prognostic value of programmed ventricular stimulation for sudden death in selected high risk patients with structural heart disease and preserved systolic function. *International journal of cardiology* 2014;176:1449-51.
123. Hu J, Zeng S, Zhou Q et al. Can ventricular tachycardia non-inducibility after ablation predict reduced ventricular tachycardia recurrence and mortality in patients with non-ischemic cardiomyopathy? A meta-analysis of twenty-four observational studies. *International journal of cardiology* 2016;222:689-95.
124. Wellens HJ, Schwartz PJ, Lindemans FW et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *European heart journal* 2014;35:1642-51.
125. Pascale P, Schlaepfer J, Oddo M, Schaller MD, Vogt P, Fromer M. Ventricular arrhythmia in coronary artery disease: limits of a risk stratification strategy based on the ejection fraction alone and impact of infarct localization. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2009;11:1639-46.
126. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Dilaveris P et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy activation for high risk patients with relatively well preserved left ventricular ejection fraction. Does it really work? *International journal of cardiology* 2013;167:1360-5.
127. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R et al. 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. *European heart journal* 2000;21:2071-8.
128. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P et al. Post myocardial infarction risk stratification for sudden cardiac death in patients with preserved ejection fraction: PRESERVE-EF study design. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese* 2014;55:361-8.
129. Exner D. Noninvasive risk stratification after myocardial infarction: rationale, current evidence and the need for definitive trials. *The Canadian journal of cardiology* 2009;25 Suppl A:21a-27a.
130. Cheng A, Zhang Y, Blasco-Colmenares E et al. Protein biomarkers identify patients unlikely to benefit from primary prevention implantable cardioverter defibrillators: findings from the Prospective Observational Study of Implantable Cardioverter Defibrillators (PROSE-ICD). *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2014;7:1084-91.
131. Senni M, Parrella P, De Maria R et al. Predicting heart failure outcome from cardiac and comorbid conditions: the 3C-HF score. *International journal of cardiology* 2013;163:206-11.
132. Duan X, Li J, Zhang Q et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement in dilated cardiomyopathy patients: a meta-analysis. *Clinical radiology* 2015;70:999-1008.
133. Kim EK, Chatranukulchai P, Klem I. Cardiac Magnetic Resonance Scar Imaging for Sudden Cardiac Death Risk Stratification in Patients with Non-Ischemic Cardiomyopathy. *Korean journal of radiology* 2015;16:683-95.
134. Klem I, Weinsaft JW, Bahnson TD et al. Assessment of myocardial scarring improves risk stratification in patients evaluated for cardiac defibrillator implantation. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;60:408-20.
135. Mordi I, Bezerra H, Carrick D, Tzemos N. The Combined Incremental Prognostic Value of LVEF, Late Gadolinium Enhancement, and Global Circumferential Strain Assessed by CMR. *JACC Cardiovascular imaging* 2015;8:540-549.
136. Travin MI, Feng D, Taub CC. Novel Imaging Approaches for Predicting Arrhythmic Risk. *Circulation Cardiovascular imaging* 2015;8:e003019.
137. Ashikaga H, Sasano T, Dong J et al. Magnetic resonance-based anatomical analysis of scar-related ventricular tachycardia: implications for catheter ablation. *Circulation research* 2007;101:939-47.
138. Dukkupati SR, Mallozzi R, Schmidt EJ et al. Electroanatomic mapping of the left ventricle in a porcine model of chronic myocardial infarction with magnetic resonance-based catheter tracking. *Circulation* 2008;118:853-62.
139. Scott PA, Rosengarten JA, Curzen NP, Morgan JM. Late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance imaging for the prediction of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. *European journal of heart failure* 2013;15:1019-27.
140. Erbsoll M, Valeur N, Andersen MJ et al. Early echocardiographic deformation analysis for the prediction of sudden cardiac death and life-threatening arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovascular imaging* 2013;6:851-60.
141. Haugaa KH, Goebel B, Dahlslett T et al. Risk assessment of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy by strain echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2012;25:667-73.
142. Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH et al. Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovascular imaging* 2013;6:841-50.

143. Kosiuk J, Dinov B, Bollmann A et al. Association between ventricular arrhythmias and myocardial mechanical dispersion assessed by strain analysis in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2015;104:1072-7.
144. Bertini M, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V. Emerging role of multimodality imaging to evaluate patients at risk for sudden cardiac death. *Circulation Cardiovascular imaging* 2012;5:525-35.
145. Fallavollita JA, Heavey BM, Luisi AJ, Jr. et al. Regional myocardial sympathetic denervation predicts the risk of sudden cardiac arrest in ischemic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63:141-9.
146. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55:2212-21.
147. Barra S, Providencia R, Paiva L, Heck P, Agarwal S. Implantable cardioverter-defibrillators in the elderly: rationale and specific age-related considerations. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2015;17:174-86.
148. Kawata H, Hirai T, Doukas D et al. The Occurrence of Implantable Cardioverter Defibrillator Therapies After Generator Replacement in Patients Who No Longer Meet Primary Prevention Indications. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2016;27:724-9.
149. Merchant FM, Quest T, Leon AR, El-Chami MF. Implantable Cardioverter-Defibrillators at End of Battery Life: Opportunities for Risk (Re)-Stratification in ICD Recipients. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;67:435-44.
150. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *European journal of heart failure* 2012;14:628-34.
151. Daubert C, Gold MR, Abraham WT et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54:1837-46.
152. Di Biase L, Gasparini M, Lunati M et al. Antiarrhythmic effect of reverse ventricular remodeling induced by cardiac resynchronization therapy: the InSync ICD (Implantable Cardioverter-Defibrillator) Italian Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52:1442-9.
153. Nakou ES, Simantirakis EN, Kallergis EM, Nakos KS, Vardas PE. Cardiac resynchronization therapy (CRT) device replacement considerations: upgrade or downgrade? A complex decision in the current clinical setting. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2017;19:705-711.