



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α΄ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΟΜΩΝΥΜΟ
(Α' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ – ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΟ) ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Καθηγητής ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ
ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ
ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΑΙΦΝΙΔΙΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΙΑΤΡΟΥ
ΣΤΑΥΡΟΥ ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΥ

ΑΘΗΝΑ 2018

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΙΣ ΊΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΞΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΣΙΟΣ ΤΗΣΔΕ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	4
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	6
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	8
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ.....	10
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	12
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	19
Γ Ε Ν Ι Κ Ο Μ Ε Ρ Ο Σ.....	21
1. ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ – ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	22
2. ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ.....	27
2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ.....	27
2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	27
2.3 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	28
2.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	30
2.4.1 Διαγνωστικά Κριτήρια	31
2.4.1.A Ενήλικες.....	31
2.4.1.B Παιδιά	32
2.4.1.Γ Συγγενείς	32
2.5 ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ.....	33

2.6 ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ.....	36
2.6.1 Ηλεκτροφυσιολογικό Υπόστρωμα	37
2.6.2 Πρόληψη του Αιφνίδιου Καρδιακού Θανάτου.....	39
2.6.2.A Φαρμακευτική αγωγή	39
2.6.2.B Οι Εμφυτεύσιμοι Καρδιομετατροπείς-Απινιδωτές στην Πρόληψη του ΑΚΘ στην Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια	40
2.6.2.Γ Αποτελεσματικότητα των ICDs στην ΥΜΚ.....	41
2.6.2.Δ Επιπλοκές των ICDs	44
2.7 ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ – ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΜΚ ΠΡΟΣ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ICD.....	45
2.7.1 2003 – Κοινές Κατευθυντήριες Οδηγίες του ACC/ESC για την Πρωτογενή Πρόληψη του ΑΚΘ	46
2.7.2 2011 – Κατευθυντήριες Οδηγίες του ACC/AHA για την Πρωτογενή Πρόληψη του ΑΚΘ.....	48
2.7.3 2014 – Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας για την Πρωτογενή Πρόληψη του ΑΚΘ στην ΥΜΚ.....	57
2.7.3.A Κριτική του <i>HCM Risk-SCD model</i>	62
2.7.4 «Γκρίζα Ζώνη», Όταν η λήψη αποφάσεων καθίσταται δυσχερής	67
2.8 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΗΣ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΥΜΚ.....	72
2.8.1 Η θέση του Ηλεκτροφυσιολογικού Ελέγχου στις Κοινές Κατευθυντήριες Οδηγίες του ACC/ESC του 2003	72
2.8.2 Η θέση του Ηλεκτροφυσιολογικού Ελέγχου στις Κατευθυντήριες Οδηγίες του ACC/AHA του 2011.....	73
2.8.3 Η θέση του Ηλεκτροφυσιολογικού Ελέγχου στις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας 2014.....	73
2.8.4 Ηλεκτροφυσιολογικός Έλεγχος & ΥΜΚ: Ανάλυση της μέχρι τώρα Βιβλιογραφίας	74

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	79
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	80
ABSTRACT	82
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	83
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	85
Πληθυσμός Μελέτης.....	85
Πρωτόκολλο ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης και προγραμματισμένης κοιλιακής διέγερσης	86
Βιοηθική	88
Εμφύτευση και προγραμματισμός συσκευών	88
Παρακολούθηση	89
Στατιστική Ανάλυση	91
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	92
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	103
Ευρήματα – Σύγκριση με προηγούμενες μελέτες	103
Ενσωματώνοντας την ΠΚΔ στους τρέχοντες αλγορίθμους διαστρωμάτωσης κινδύνου ΑΚΘ σε ασθενείς με ΥΜΚ.....	105
Διάγνωση βραδυαρρυθμικής συγκοπής.....	107
Περιορισμοί Μελέτης.....	108
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	110
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	113

ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

A) Ημερομηνία αιτήσεως υποψηφίου: 30 Μαρτίου 2010

B) Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 30 Ιουνίου 2010

Γ) Μέλη 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1) *Κωνσταντίνος Γκατζούλης Αναπληρωτής, Καθηγητής*

2) *Κωνσταντίνος Τούτουζας, Αναπληρωτής Καθηγητής*

3) *Δημήτριος Τούσουλης, Καθηγητής*

Δ) Ημερομηνία έγκρισης του θέματος: 30 Ιουνίου 2010

E) Ημερομηνία ορισμού επταμελούς επιτροπής: 21-12-2018

Μέλη επταμελούς εξεταστικής επιτροπής:

1) *Στεφανάδης Χριστόδουλος*

2) *Τούσουλης Δημήτριος*

3) *Γκατζούλης Κωνσταντίνος*

4) *Βαβουρανάκης Εμμανουήλ*

5) *Τούτουζας Κωνσταντίνος του Παύλου*

6) *Μπολέτης Ιωάννης*

7) *Βλαχόπουλος Χαράλαμπος*

ΣΤ) Προεδρος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών:

Πέτρος Π. Σφηκάκης, Καθηγητής

«Η έγκριση Διδακτορικής Διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει ότι αποδέχεται τις γνώμες
του συγγραφέα»

Άρθρο 202 Παράγραφος 2 του νόμου 5343/32

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα μελέτη αποτελεί ένα δείγμα της ενεργού ερευνητικής δραστηριότητας της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών που, υπό τη συνεχή επίβλεψη και καθοδήγηση του αφυπηρετήσαντος **καθηγητή καρδιολογίας Χριστόδουλου Στεφανάδη** και του νυν **καθηγητή καρδιολογίας Δημήτριου Τούσουλη**, πρωτοπορεί συνεχώς.

Θα πρέπει επιμελώς να αναφερθώ στην πολύτιμη συνεισφορά των **καρδιολόγων Αριστεΐδη Αναστασάκη, Πολυχρόνη Δηλαβέρη, Σκεύο Σιδερή, Δημήτριο Τσιαχρή και Πέτρο Αρσένο** για την ολοκλήρωση της μελέτης. Επιπλέον θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον **ειδικευόμενο καρδιολόγο Χρήστο Αντωνίου** και σε όλα τα μέλη της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, του Εθνικού Κέντρου Καρδιάς Αθλητών και Νέων (ΕΚΚΑΝ), ιατρικό, νοσηλευτικό και τεχνικό προσωπικό για την βοήθειά τους κατά την διεξαγωγή της ερευνητικής αυτής προσπάθειας.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον **αναπληρωτή καθηγητή Κωνσταντίνο Τούτουζα** για το ενδιαφέρον του και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και για τον χρόνο που αφιέρωσε στην πρόοδο του πρωτοκόλλου της παρούσας μελέτης.

Πρέπει επίσης να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη προς τον **καθηγητή Κωνσταντίνο Γκατζούλη**, τόσο γιατί η ερευνητική του δραστηριότητα, τα επιστημονικά του ενδιαφέροντα και η εν γένει συμπεριφορά του ως ιατρού και ως ανθρώπου αποτέλεσαν ένα φωτεινό παράδειγμα, όσο και για τον απεριόριστο χρόνο

που μου αφιέρωσε, ως επιβλέπων των ερευνητικών μου δραστηριοτήτων, καθοδηγώντας με ακούραστα σε κάθε μου βήμα.

Αισθάνομαι τέλος βαθύτατα την ανάγκη να ευχαριστήσω τους **Καθηγητές Χριστόδουλο Στεφανάδη και Δημήτριο Τούσουλη**, τέως και νυν **Διευθυντές** της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, για την αμέριστη εμπιστοσύνη που μου έδειξαν και για τη δυνατότητα που μου προσέφεραν να ολοκληρώσω την παρούσα μελέτη αλλά και να συμμετέχω και σε άλλες πολύ σημαντικές ερευνητικές δραστηριότητες της Κλινικής.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια (ΥΜΚ), μία γενετική διαταραχή του σαρκομερίου σχετιζόμενη με αποδιοργάνωση της μυοκαρδιακής αρχιτεκτονικής και εναπόθεση ινώδους ιστού, συνδέεται στενά με τον Αιφνίδιο Καρδιακό Θάνατο (ΑΚΘ) λόγω κακοήθων κοιλιακών ταχυαρρυθμιών. Στην πρώτη επίσημη δημοσιευμένη περιγραφή της σύγχρονης μορφής της νόσου το 1958, ο Dr Donald Teare περιέγραψε την περίπτωση ενός 14χρονου εφήβου ο οποίος κατέρρευσε καθώς έπαιζε κυνηγητό στον προαύλιο χώρο του σχολείου του. Όπως ανέφερε, είχε πολλαπλά επεισόδια απώλειας συνειδήσεως για μήνες. Εξετάστηκε από πολλούς ιατρούς και το μόνο παθολογικό εύρημα ήταν ένας τρίτος καρδιακός τόνος (S3) και ένα ήπιο συστολικό φύσημα. Λόγω απουσίας στοιχείων που να συνηγορούν υπέρ επιληπτικής δραστηριότητας, του εδόθησαν οδηγίες να επιστρέψει στις καθημερινές του δραστηριότητες δίχως περιορισμούς. Μετά την κατάρρευσή του στη διάρκεια του παιχνιδιού, κατά την άφιξή του στο νοσοκομείο δηλώθηκε νεκρός. Στη νεκροτομή που ακολούθησε ανευρέθηκε εκτεταμένη υπερτροφία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Η αναφορά του Dr Teare περιελάμβανε επτά ακόμη περιστατικά νεαρών ενηλίκων οι οποίοι κατέρρευσαν αιφνιδίως, χωρίς κανένα προειδοποιητικό σημείο, στους οποίους αποκαλύφθηκαν παρόμοια ευρήματα κατά τις νεκροτομικές μελέτες.

Από το 1958 η επιστημονική γνώση αναφορικά με την ΥΜΚ έχει αυξηθεί σημαντικά. Μέχρι το 1980, ωστόσο ελάχιστη πρόοδος είχε σημειωθεί στον τομέα της πρόληψης του ΑΚΘ. Με την έλευση των εμφυτεύσιμων καρδιομετατροπέων-απινιδωτών (ICD, Implantable Cardioverter-Defibrillator), άλλαξε δραστικά η ικανότητα πρόληψης του ΑΚΘ στην ΥΜΚ. Ενώ στη διεθνή επιστημονική κοινότητα υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά στη δευτερογενή πρόληψη του ΑΚΘ στην ΥΜΚ, η πρωτογενής πρόληψη αποτελεί πεδίο έντονης διαμάχης. Τις δύο τελευταίες δεκαετίες για την πρωτογενή

πρόληψη του ΑΚΘ έχουν προταθεί αρκετά μοντέλα και αλγόριθμοι διαστρωμάτωσης κινδύνου με τη διεθνή βιβλιογραφία αλλά και τις εκάστοτε κατευθυντήριες οδηγίες των καρδιολογικών εταιριών και από τις δύο πλευρές του Ατλαντικού να παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον και ευαισθησία ως προς το ζήτημα αυτό. Παρά την αδιαμφισβήτητη προοδευτική βελτίωση των προβλεπτικών μοντέλων, το πρόβλημα της άρτιας επιλογής των ασθενών υψηλού κινδύνου για την πρωτογενή πρόληψη του ΑΚΘ παραμένει. Το πρόβλημα αυτό παρουσιάζει δύο κυρίως άξονες. Αφενός μεν αν επιλεγθεί το ισχύον ευρωπαϊκό προβλεπτικό μοντέλο διαστρωμάτωσης (*HCM Risk SCD-model*) [1] μία ομάδα ασθενών, οι οποίοι δεν συγκεντρώνουν επαρκείς κλινικούς δείκτες κινδύνου (risk score <4%) ώστε να κριθούν κατάλληλοι για εμφύτευση ICD, τελικά εκδηλώνουν ΑΚΘ. Αφετέρου δε αν επιλεγθεί ο Αμερικάνικος αλγόριθμος διαστρωμάτωσης (ACC/AHA 2011), σε πολλούς ασθενείς υπερεκτιμάται ο κίνδυνος με αποτέλεσμα την εμφύτευση ICDs που δεν ενεργοποιούνται μετά από πολλές αντικαταστάσεις γεννήτριας, καθιστώντας έτσι τους ασθενείς επιρρεπείς στις γνωστές σε όλους επιπλοκές των κατά τα άλλα σωτήριων αυτών συσκευών.

Η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη με προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση (ΠΚΔ) είχε δώσει στο παρελθόν ενθαρρυντικά αποτελέσματα αναφορικά με την ικανότητα πρόβλεψης της εμφάνισης κακοήθων κοιλιακών ταχυαρρυθμιών βοηθώντας στην καλύτερη διαστρωμάτωση κινδύνου και επιλογή των ασθενών με ΥΜΚ προς εμφύτευση ICD. Μεταγενέστερα, ωστόσο, και με την υιοθέτηση από τα μοντέλα διαστρωμάτωσης κλινικών μη επεμβατικών δεικτών κινδύνου, εγκαταλείφθηκε εν πολλοίς ως τεχνική διαστρωμάτωσης θεωρούμενη επικίνδυνη, ελλείπουσα σε ειδικότητα και άνευ επιπρόσθετης προγνωστικής αξίας επί των αναίμακτων μεθόδων, απόψεις οι οποίες, όμως, δεν στοιχειοθετούνται από αντίστοιχο αριθμό μελετών στη διεθνή βιβλιογραφία.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

A. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΤΟΥ SCI

1. Gatzoulis KA, **Georgopoulos S**, Antoniou CK, Anastasakis A, Dilaveris P, Arsenos P, Sideris S, Tsiachris D, Archontakis S, Sotiropoulos E, Theopistou A, Skiadas I, Kallikazaros I, Stefanadis C, Tousoulis D.

Programmed ventricular stimulation predicts arrhythmic events and survival in hypertrophic cardiomyopathy.

Int J Cardiol. 2018 Mar 1;254:175-181. PMID: 29407088

Impact Factor: 4.034

2. Anastasakis A, Theopistou A, Rigopoulos A, Kotsiopolou C, **Georgopoulos S**, Fragakis K, Sevdalis E, Stefanadis C.

Sudden cardiac death: investigation of the classical risk factors in a community-based hypertrophic cardiomyopathy cohort.

Hellenic J Cardiol. 2013 Jul-Aug;54(4):281-8. PMID: 23912920

Impact Factor: 1,229

B. ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Reappraisal of the value of electrophysiological study in sudden cardiac death risk stratification on hypertrophic cardiomyopathy.

CK. Antoniou, K. Gatzoulis, **S. Georgopoulos**, A. Anastasakis, A. Theopistou, S. Sideris, P. Dilaveris, P. Arsenos, D. Tsiachris, D. Tousoulis.

(EHRA EUROPACE – CARDIOTIM 2017)

2. Hypertrophic cardiomyopathy: Clinical risk stratification and cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention.

A. Anastasakis, K. Gatzoulis, **S. Georgopoulos**, C. Kotsiopolou, E. Sevdalis, K. Ritsatos, Riga, C. Stefanadis

(ESC 2008)

Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Αξία της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης στη διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών ε υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια..

Κ. Γκατζούλης, **Σ. Γεωργόπουλος**, Χ.Κ. Αντωνίου, Α. Αναστασάκης, Α. Θεοπίστου, Σ. Σιδεράς, Π. Δηλαβέρης, Π. Αρσένος, Δ. Τσιαχρής, Δ. Τούσουλης

(37ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα 2016)

2. Προοπτική μελέτη των κινητοποιήσεων των απινιδωτών εμφυτευμένων σε υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια στην Ελλάδα.

Κ. Γκατζούλης, **Σ. Γεωργόπουλος**, Χ.Κ. Αντωνίου, Α. Αναστασάκης, Α. Θεοπίστου, Σ. Σιδεράς, Π. Δηλαβέρης, Δ. Τσιαχρής, Π. Αρσένος, Δ. Τούσουλης

(37ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα 2016)

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Σταύρος Ε. Γεωργόπουλος MD

1. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο:	Γεωργόπουλος Σταύρος
Ημερομηνία γεννήσεως:	30 Αυγούστου 1978
Τόπος Γεννήσεως:	Αθήνα
Διεύθυνση οικίας:	Φωκίωνος Νέγρη 32, Αθήνα
Τηλέφωνο οικίας/κινητό:	6948886521
Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο:	sta.georgopoulos@gmail.com

2. ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ

- Επιστημονικός συνεργάτης
 - ο στην Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, του «Ιπποκράτειου» Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών και στο Ειδικό Κέντρο Καρδιάς Αθλητών και Νέων (ΕΚΚΑΝ)
 - ο στο Β' Καρδιολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου «Ερρίκος Ντυνάν»
- Ειδικός Καρδιολόγος με ιδιωτικό ιατρείο στην Οδό Προποντίδος 58 στον Ωρωπό
- Επιστημονικός Υπεύθυνος του Καρδιολογικού Τμήματος των Ιατρών του Κόσμου

3. ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΗ ΘΗΤΕΙΑ

Στρατιωτική θητεία ως δίοπος ιατρός από 01/09/2006 έως 01/09/2007.

4. ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΥΠΑΙΘΡΟΥ

Νοέμβρης 2004 – Αύγουστος 2006: Ιατρός Υπόχρεος Υπηρεσίας Υπαίθρου στο Γ.Ν. –

Κ.Υ. Ικαρίας

5. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ – ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ – ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ

- Απρίλιος 2015: Απόκτηση τίτλου ειδικότητας καρδιολογίας
- Ιούλιος 2010 – έως σήμερα: Υποψήφιος Διδάκτωρ στην Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα: **«Ο ρόλος του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου και της κλινικής διαστρωμάτωσης στην πρωτογενή πρόληψη του αιφνιδίου θανάτου σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια»**
- 2004: Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Βαθμός πτυχίου: **7,9**.

6. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ - ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ

- 06.09.2010 – 10.12.2015: Ειδικευόμενος ιατρός στην Καρδιολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου «ΚΑΤ»
- 02.2007 έως σήμερα: Επιστημονικός συνεργάτης στην Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του «Ιπποκράτειου» Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών και στο Ειδικό Κέντρο Καρδιάς Αθλητών και Νέων (ΕΚΚΑΝ)

- 07.2014 – 10.2015: Εκπαιδευόμενος στο Αιμοδυναμικό Εργαστήριο του Ωνασείου-Καρδιοχειρουργικού Κέντρου
- 07.11.2007 – 01.12.2008: Ειδικευόμενος ιατρός στην Παθολογική Κλινική του Σκυλιτσείου Γενικού Νοσοκομείου Χίου
- 01.10.2006 – 30.07.2007: Ειδικευόμενος ιατρός στη Β' Καρδιολογική Κλινική του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών
- 02.2007 – 09.2007: Εφημερεύων ιατρός στην Καρδιολογική Κλινική του «Ιασώ General»

7. ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ – ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗ – ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΣΥΝΑΝΤΗΣΕΙΣ

- 38th PanHellenic-International Congress of Cardiology, Athens, 19-21 October 2017
- “Cardio Athena 2017 - Meeting on Cardiovascular Medicine”
1st Department of Cardiology, Athens University Medical School, “Hippokration” Hospital, Athens, 10-11 March 2017
- 37th PanHellenic-International Congress of Cardiology, Athens, 20-22 October 2016
- 36th PanHellenic-International Congress of Cardiology, Thessaloniki, 29-31 October 2015
- “International Congress of Interventional Cardiology – ICE 2015”
Hellenic Cardiology Society, Athens, 10-12 December 2015
- “Cardio Athena 2015 - International Meeting on Cardiovascular Medicine”
1st Department of Cardiology, Athens University Medical School, “Hippokration” Hospital, Athens, 20-21 March 2015
- 35th PanHellenic-International Congress of Cardiology, Athens, 23-25 October 2014
- “Heart Failure 2014”, Athens, 17-20 May 2014

8. ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- Αγγλικά: Πολύ καλό επίπεδο (Πτυχίο: First Certificate in English ,University of Cambridge).
- Γαλλικά: Ικανοποιητικό επίπεδο (Πτυχίο: DELF, Institut Francais d’Athens, Unites A1-A4).
- Ιταλικά: Ικανοποιητικό επίπεδο

9. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

- 2007-σήμερα: Επιστημονικός συνεργάτης στην Α’ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, του «Ιπποκράτειου» Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών και στο Ειδικό Κέντρο Καρδιάς Αθλητών και Νέων (ΕΚΚΑΝ)
- 2010-σήμερα: Εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής στην Α Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα «Ο ρόλος του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου και της κλινικής διαστρωμάτωσης στην πρωτογενή πρόληψη του αιφνιδίου θανάτου σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια».

10. ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

- Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών
- Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία

11. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ-ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ

11.1 ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

11.1.1 ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΤΟΥ SCI

1. Gatzoulis KA, **Georgopoulos S**, Antoniou CK, Anastasakis A, Dilaveris P, Arsenos P, Sideris S, Tsiachris D, Archontakis S, Sotiropoulos E, Theopistou A, Skiadas I, Kallikazaros I, Stefanadis C, Tousoulis D.

Programmed ventricular stimulation predicts arrhythmic events and survival in hypertrophic cardiomyopathy.

Int J Cardiol. 2018 Mar 1;254:175-181. PMID: 29407088

Impact Factor: 4.034

2. Anastasakis A, Theopistou A, Rigopoulos A, Kotsiopoulou C, **Georgopoulos S**, Fragakis K, Sevdalis E, Stefanadis C.

Sudden cardiac death: investigation of the classical risk factors in a community-based hypertrophic cardiomyopathy cohort.

Hellenic J Cardiol. 2013 Jul-Aug;54(4):281-8. PMID: 23912920

Impact Factor: 1,229

11.1.2 ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Reappraisal of the value of electrophysiological study in sudden cardiac death risk stratification on hypertrophic cardiomyopathy.

S. Georgopoulos, CK. Antoniou, K. Gatzoulis, A. Anastasakis, A. Theopistou, S. Sideris, P. Dilaveris, P. Arsenos, D. Tsiachris, D. Tousoulis.

(EHRA EUROPACE – CARDIOTIM 2017)

2. Hypertrophic cardiomyopathy: Clinical risk stratification and cardioverter defibrillator implantation for primary prevention.

A. Anastasakis, K. Gatzoulis, **S. Georgopoulos**, C. Kotsiopoulos, E. Sevdalis, Ritsatos, Riga, C. Stefanadis

(ESC 2008)

11.1.3 ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Αξία της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης στη διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών ε υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια..

K. Γκατζούλης, **Σ. Γεωργόπουλος**, Χ.Κ. Αντωνίου, Α. Αναστασάκης, Α. Θεοπίστου, Σ. Σιδεράς, Π. Δηλαβέρης, Π. Αρσένος, Δ. Τσιαχρής, Δ. Τούσουλης

(37ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα 2016)

2. Προοπτική μελέτη των κινητοποιήσεων των απινιδωτών εμφυτευμένων σε υπρτροφική μυοκαρδιοπάθεια στην Ελλάδα.

K. Γκατζούλης, **Σ. Γεωργόπουλος**, Χ.Κ. Αντωνίου, Α. Αναστασάκης, Α. Θεοπίστου, Σ. Σιδεράς, Π. Δηλαβέρης, Δ. Τσιαχρής, Π. Αρσένος, Δ. Τούσουλης

(37ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα 2016)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια (ΥΜΚ) είναι η πιο συχνή μορφή γενετικά κληρονομούμενης καρδιαγγειακής νόσου, με επιπολασμό 1 στα 500 άτομα [2, 3]. Η ΥΜΚ, μία γενετική διαταραχή του σαρκομερίου υπεύθυνη για μυοκαρδιακή αταξία και διάμεση ίνωση, είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τον Αιφνίδιο Καρδιακό Θάνατο (ΑΚΘ) οφειλόμενο σε κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες [4]. Ο ΑΚΘ εξαιτίας εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας (VT, Ventricular Tachycardia) ή κοιλιακής μαρμαρυγής (VF, Ventricular Fibrillation) εξακολουθεί να αποτελεί την πιο καταστροφική επιπλοκή της ΥΜΚ αλλά και την κυριότερη αιτία θανάτου αντιπροσωπεύοντας περίπου το 51% όλων των σχετιζόμενων με ΥΜΚ θανάτων [5]. Ο ΑΚΘ σε ασθενείς με ΥΜΚ μάλιστα αποτελεί μία από την κυριότερες αιτίες θανάτου σε άτομα κάτω των 40 ετών, ενώ η ΥΜΚ είναι επίσης η συνηθέστερη αιτία ΑΚΘ σε άτομα κάτω των 35 ετών [6].

Η έλευση των εμφυτεύσιμων καρδιομετατροπέων-απινιδωτών (ICDs, Implantable Cardioverter-defibrillators) και η έκδοση κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες κατευθυντήριων οδηγιών από την ευρωπαϊκή και τις αμερικανικές καρδιολογικές εταιρίες αναφορικά με τη διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΚΘ των ασθενών με ΥΜΚ και τις συστάσεις για εμφύτευση ICD βοήθησαν στην πρόιμη ανίχνευση της νόσου και την αρτιότερη επιλογή ασθενών στους οποίους η εμφύτευση ενός ICD μπορεί να αποβεί μια σωτήρια θεραπεία. Αυτά είχαν σαν αποτέλεσμα η ετήσια θνητότητα να μειωθεί από το διόλου ευκαταφρόνητο ποσοστό του 5-7% των πρώιμων μελετών [7] στο 0,5-1% των σύγχρονων μελετών [3].

Παρά, όμως, τη συνεχή βελτίωση των εφαρμοζόμενων μοντέλων κλινικής διαστρωμάτωσης κινδύνου για την πρωτογενή πρόληψη του ΑΚΘ, εξακολουθεί να

υπάρχει μια υποομάδα ασθενών με ΥΜΚ, οι οποίοι παραμένουν σε κίνδυνο και οι οποίοι βάσει των σύγχρονων προβλεπτικών μοντέλων δεν συγκεντρώνουν επαρκή κριτήρια ώστε να χαρακτηριστούν κατάλληλοι για εμφύτευση ICD. Παράλληλα, σε αρκετούς ασθενείς έχουν εμφυτευθεί ICDs, οι οποίοι, λόγω υπερεκτίμησης του κινδύνου, δεν έχουν ενεργοποιηθεί κατά την πολυετή παρακολούθηση, με συνέπεια οι ασθενείς αυτοί να βιώνουν συχνά τις επιπλοκές της συσκευής χωρίς ουσιαστικό όφελος.

Η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη με προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση (ΠΚΔ) φάνηκε σε πρώιμες μελέτες πως θα μπορούσε να συμβάλει στην ανίχνευση ασθενών υψηλού κινδύνου. Ακολούθως, όμως, εγκαταλείφθηκε ως τεχνική διαστρωμάτωσης κινδύνου καθώς θεωρήθηκε ιδιαίτερα επικίνδυνη και με ασαφή αποτελέσματα χαμηλής ειδικότητας και προγνωστικής αξίας.

Εξαιτίας των αρχικά ευνοϊκών αποτελεσμάτων της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης, της ανάγκης περαιτέρω βελτίωσης των υπαρχόντων μοντέλων διαστρωμάτωσης κινδύνου και του κενού που υπάρχει στη βιβλιογραφία αναφορικά με την ακριβή προβλεπτική αξία της ΠΚΔ κατά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και το ρόλο της στη διαστρωμάτωση κινδύνου, με την παρούσα εργασία επιχειρήθηκε να μελετηθεί η προγνωστική αξία ενός προτυποποιημένου πρωτοκόλλου ΠΚΔ στην αρτιότερη ταυτοποίηση ασθενών με ΥΜΚ υψηλού κινδύνου για ΑΚΘ, ταυτόχρονα με την πλήρη κλινική διαστρωμάτωση και πολυετή παρακολούθηση αυτών.

Η παρούσα εργασία αποτελείται από το γενικό μέρος που αναφέρεται στην ΥΜΚ, τον ΑΚΘ και τα μοντέλα διαστρωμάτωσης κινδύνου, και από το ειδικό μέρος όπου αναφέρεται ο σκοπός, το υλικό, οι μέθοδοι, η στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα, η συζήτηση και τα συμπεράσματα της έρευνας.

Γ Ε Ν Ι Κ Ο Μ Ε Ρ Ο Σ

1. ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ – ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Οι μυοκαρδιοπάθειες είναι νόσοι του μυοκαρδίου που μπορεί να εμφανιστούν ως αποτέλεσμα γενετικών παραγόντων, βλάβης των μυοκαρδιακών κυττάρων ή διήθησης του μυοκαρδίου. Κλασικά, ταξινομούνται βάσει της φαινοτυπικής τους έκφρασης αν και τελευταία φαίνεται να υιοθετούνται πιο πολύπλοκα συστήματα ταξινόμησης που συνδυάζουν μορφολειτουργικά, γενετικά και άλλα χαρακτηριστικά των πασχόντων. Για την καλύτερη κατανόηση των συστημάτων ταξινόμησης κρίνεται σκόπιμη η ανασκόπηση των κύριων σταθμών στην ταξινόμηση των μυοκαρδιοπαθειών (**Πίνακας 1**) [8, 9].

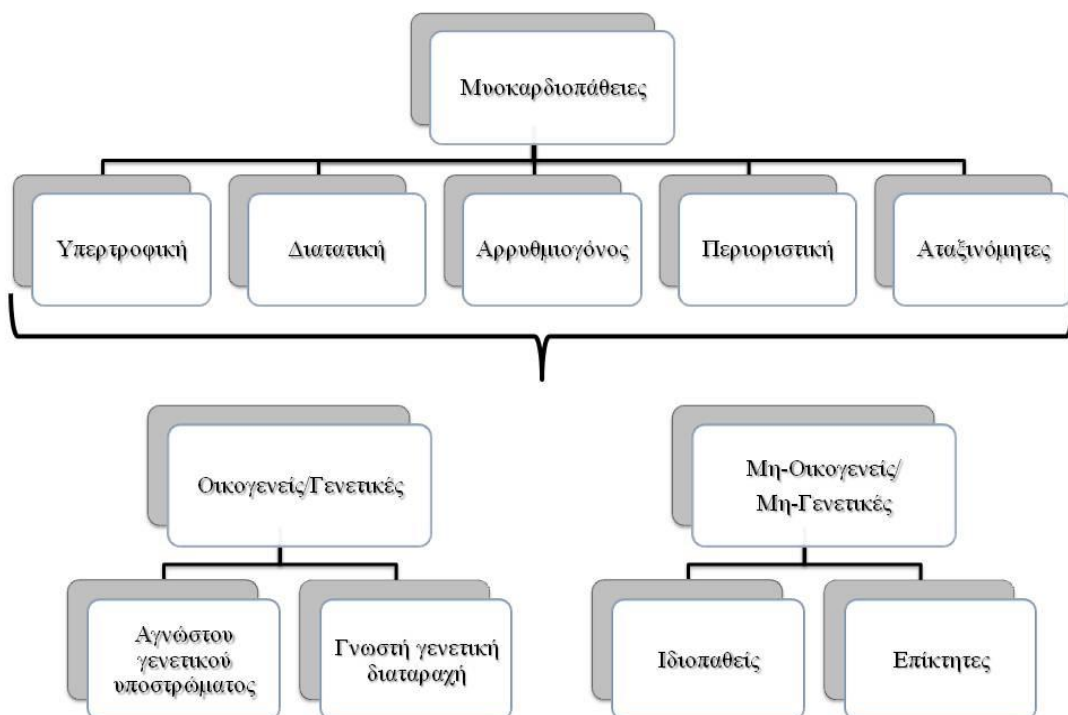
Αρχικά, ως μυοκαρδιοπάθειες ορίστηκαν οι πρωτοπαθείς διαταραχές του μυοκαρδίου αγνώστου αιτιολογίας, ενώ οι παθήσεις του μυοκαρδίου που οφείλονταν σε γνωστά αίτια χαρακτηρίστηκαν ως δευτεροπαθείς διαταραχές. Στην πορεία του χρόνου και καθώς αναγνωρίστηκαν πολλές περιπτώσεις των οποίων τα αίτια είχαν προηγουμένως χαρακτηριστεί ως ιδιοπαθή, μια καινούρια ταξινόμηση προτάθηκε από την Αμερικανική Εταιρεία Καρδιολογίας (American Heart Association), όπου ως πρωτοπαθείς χαρακτηρίστηκαν οι νόσοι στις οποίες η καρδιά ήταν το μοναδικό ή κύριο όργανο που νοσούσε, ενώ ως δευτεροπαθείς χαρακτηρίστηκαν οι νόσοι στις οποίες η μυοκαρδιακή λειτουργία αποτελούσε μέρος μιας συστηματικής διαταραχής [10].

Πίνακας 1: Ανασκόπηση των κύριων σταθμών στην ταξινόμηση των μυοκαρδιοπαθειών

Έτος	Ορισμός/ Κατάταξη
1957	Ο όρος μυοκαρδιοπάθεια προτείνεται για ασυνήθεις περιπτώσεις μυοκαρδιακής βλάβης που δεν οφείλονται σε στεφανιαία νόσο από τον <i>Bridgen</i>
1972	Η μυοκαρδιοπάθεια ορίζεται ως νόσος του μυοκαρδίου άγνωστης αιτιολογίας και κατατάσσεται ως υπερτροφική, διατακτική και περιοριστική από τους <i>Goodwin</i> και <i>Oakley</i>
2006	Η Αμερικανική Εταιρεία Καρδιολογίας κατατάσσει τις μυοκαρδιοπάθειες σε πρωτογενείς και δευτερογενείς και γίνεται η πρώτη προσπάθεια να καταταχθούν βάσει του γενετικού τους υποστρώματος
2008	Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας χρησιμοποιεί ένα σύστημα ταξινόμησης που βασίζεται πρωτίστως στα μορφολειτουργικά χαρακτηριστικά και δευτερευόντως στα γενετικά
2013	Ο Παγκόσμιος Οργανισμός για την Καρδιά (World Heart Federation) υιοθετεί ένα καινούριο μορφολειτουργικό-γενετικό σύστημα ταξινόμησης με το όνομα MOGE(s)

Τροποποιημένος από: Arbustini E. et al, The MOGE(s) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. J Am Coll Cardiol, 2013; 62:2046-72 [8]

Ούτε αυτό το σύστημα ταξινόμησης, ωστόσο, αποδείχθηκε επαρκές καθώς υπήρχε μεγάλη αλληλοεπικάλυψη μεταξύ πρωτοπαθών/δευτεροπαθών νόσων. Έτσι, με δεδομένο ότι πολλές μυοκαρδιοπάθειες προκαλούνται από μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν καρδιακές πρωτεΐνες, το 2008 προτάθηκε από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας (European Society of Cardiology) μια καινούρια ταξινόμηση. Σύμφωνα με το σύστημα αυτό, οι μυοκαρδιοπάθειες αρχικά ταξινομούνται με βάση τη μορφολειτουργική τους εικόνα (Υπερτροφική, Διατακτική, Αρρυθμογόνος Μυοκαρδιοπάθεια της Δεξιάς Κοιλίας, Περιοριστική και Αταξινόμητες μορφές). Ακολούθως, ταξινομούνται σε οικογενείς και μη-οικογενείς μορφές (Σχήμα 1). Ως οικογενείς χαρακτηρίζονται οι μορφές που εμφανίζονται σε περισσότερα από ένα μέλη της ίδιας οικογένειας. Τελευταία δε, στις μυοκαρδιοπάθειες κατατάσσονται και οι καναλοπάθειες [11, 12].



Σχήμα 1: Κατηγοριοποίηση μυοκαρδιοπαθειών. Τροποποιημένο από Elliot P. et al., Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eu Heart J, 2008; 29:270-6.

Πρόσφατα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό για την Καρδιά (World Heart Federation) υιοθετήθηκε ένα καινούριο μορφολειτουργικό-γενετικό σύστημα ταξινόμησης με το όνομα MOGE(s). Το σύστημα αυτό έχει το πλεονέκτημα ότι συνδυάζει φαινοτυπικά χαρακτηριστικά που απλοποιούν τη διάγνωση, με την ονοματολογία, τη θεραπεία, την κλινική πράξη καθώς και γενετικές πληροφορίες που σε ορισμένες τουλάχιστον περιπτώσεις μπορούν να κατευθύνουν τις θεραπευτικές επιλογές, όπως στην περίπτωση των λαμινοπαθειών οι οποίες εμφανίζονται με εικόνα διατατικής μυοκαρδιοπάθειας και διαταραχών της κολποκοιλιακής αγωγής πριν την εμφάνιση απειλητικών για τη ζωή κοιλιακών αρρυθμιών. Σε καθένα από τα γράμματα του συστήματος ταξινόμησης τοποθετούνται ως δείκτες γράμματα που κωδικοποιούν τις διάφορες υποκατηγορίες, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 2** [8].

Αξιοσημείωτα, η Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί την πιο συχνή μυοκαρδιοπάθεια με επιπολασμό περίπου 1:500 άτομα, όπως επίσης και το συχνότερο αίτιο μη τραυματικού αιφνίδιου θανάτου σε νεαρά άτομα, συμπεριλαμβανομένων των αθλητών [1].

Πίνακας 2: Το σύστημα ταξινόμησης κατά MOGE(s)

	M Μορφολειτουργικός Φαινότυπος	O Προσβολή Οργάνων/ Συστημάτων	G Γενετική Κληρονομικότητα	E Αιτιολογία	S Στάδιο
Δ ε ί κ τ ε ς	D: Διατακτική	H: Καρδιά	N: Αρνητικό οικογενειακό ιστορικό	G: Γενετική	Στάδια κατά ACC/AHA (A, B, C, D)
	H: Υπερτροφική	M: Σκελετικοί Μύες	U: Άγνωστο οικογενειακό ιστορικό	DN: de novo	Στάδια κατά NYHA (I, II, III, IV)
	R: Περιοριστική	N: Νευρικό	AD: Αυτοσωματικό επικρατές	Neg: Αρνητικός γενετικός έλεγχος για γνωστή οικογενή μετάλλαξη	
	R EMF: Ενδομυοκαρδιακή Ύψωση	C: Δερματική	AR: Αυτοσωματικό υπολειπόμενο	O: Χωρίς γενετικό έλεγχο	
	A: Αρρυθμιόγonos Μυοκαρδιοπάθεια της Δεξιάς Κοιλίας	E: Οφθαλμοί	XLD: Φυλοσύνδετο επικρατές	M: Μυοκαρδίτιδα	
	NC: Μη Συμπαγές	A: Ακουστική	XLR: Φυλοσύνδετο υπολειπόμενο	V: Ιογενής Λοίμωξη	
	E: Πρώιμη	K: Νεφρική	XL: Φυλοσύνδετο	AI: Αυτοάνοσης αιτιολογίας	
	NS: Μη ειδικός τύπος	G: Γαστρεντερικό	M: Μεταδιδόμενο με τη μητέρα	A: Αμυλοείδωση	
	O: Χωρίς προσβολή	L: Ήπαρ	O: Μη διερεύνηση οικογενειακού ιστορικού	T: Τοξικότητα	
		Lu: Πνεύμονες	S: Σποραδικές περιπτώσεις	Eo: Υπερηωσινοφιλική	
		S: Σκελετική			
	O: Χωρίς προσβολή				

Arbustini E. et al, The MOGE(s) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. J Am Coll Cardiol, 2013; 62:2046-72 [8]

2. ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ

2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (ΥΜΚ) ορίζεται ως η παρουσία αυξημένου πάχους τοιχώματος της αριστερής κοιλίας που δεν οφείλεται σε παθολογικές συνθήκες φόρτισης. Ο ορισμός αυτός ισχύει για παιδιά και για ενήλικες και δεν δίνει πληροφορίες σχετικά με την αιτιολογία ή την παθολογία του μυοκαρδίου [1].

2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

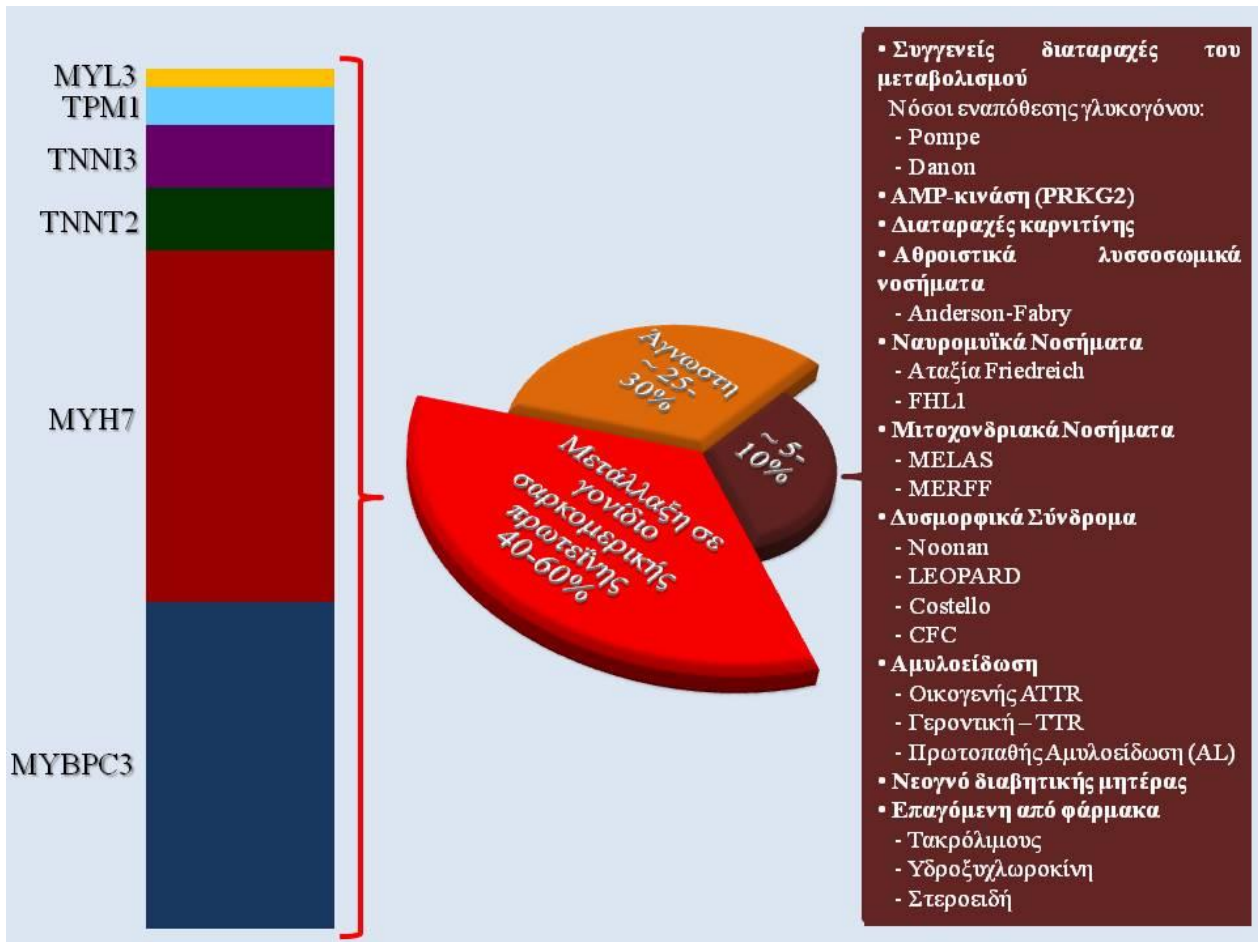
Ένας αριθμός μεθοδολογικά διαφορετικών μελετών στη Βόρεια Αμερική, την Ευρώπη, την Ασία και την Αφρική αναφέρουν ότι ο επιπολασμός ανεξήγητης αύξησης του πάχους του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) κυμαίνεται μεταξύ 0,02-0,23% στους ενήλικες [2, 13-21]. Πολλές μελέτες δείχνουν έναν επιπολασμό που σχετίζεται με την ηλικία, με πολύ χαμηλότερη συχνότητα σε ασθενείς που διαγνώστηκαν σε ηλικία μικρότερη των 25 ετών [21]. Αν και σε παιδιατρικές καταγραφές, ο επιπολασμός της ΥΜΚ στα παιδιά παραμένει άγνωστος, πληθυσμιακές μελέτες καταγράφουν μια ετήσια επίπτωση της τάξεως των 0,3-0,5 ανά 100.000 άτομα [22, 23]. Παρά το γεγονός ότι η ΥΜΚ ακολουθεί συχνότερα αυτοσωματικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας, στις περισσότερες κλινικές μελέτες παρατηρείται σαφής υπεροχή του ανδρικού φύλου. Το εύρημα αυτό παραμένει ανεξήγητο, αν και μπορεί να αντικατοπτρίζει λάθη στις στρατηγικές παρακολούθησης των οικογενειών, όπως επίσης και σε γενετικούς ή ορμονικούς τροποποιητικούς παράγοντες. Ο επιπολασμός της ΥΜΚ σε διαφορετικές φυλετικές ομάδες είναι παρόμοιος [2, 13-21].

2.3 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Σε ποσοστό ως και 60% των εφήβων και ενηλίκων με ΥΜΚ, η ασθένεια μεταδίδεται με αυτοσωματικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας και προκαλείται από μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες του καρδιακού σαρκομερίου [24-29].

Πέντε έως δέκα τις εκατό των ενήλικων περιπτώσεων προκαλούνται από άλλες γενετικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων των κληρονομικών μεταβολικών και νευρομυϊκών παθήσεων, χρωμοσωματικών ανωμαλιών και γενετικών συνδρόμων (**Σχήμα 2**) [30, 31]. Ορισμένοι ασθενείς έχουν μη γενετικές διαταραχές οι οποίες μιμούνται τις γενετικές μορφές της νόσου, για παράδειγμα η γεροντική και η πρωτοπαθής (AL) αμυλοείδωση [32, 33].

Επιπρόσθετα, η χρόνια χρήση ορισμένων φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των αναβολικών στεροειδών, του τακρόλιμους και της υδροξυχλωροκίνης, μπορεί να προκαλέσει υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, αν και σπάνια οδηγεί σε πάχυνση του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας $\geq 15\text{mm}$ [34-36].



Σχήμα 2: Η πλειονότητα των περιπτώσεων σε εφήβους και ενήλικες προκαλείται από μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες του σαρκομερίου.

AL: Αμυλοειδές από ελαφρές αλυσούς. ATTR: Αμυλοείδωση τύπου τρανσθυρετίνης. CFC: Καρδιο-προσωπο-δερματικό Σύνδρομο. FHL1: four-and-half LIM domain 1. LEOPARD: Φακίδες, ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες, οφθαλμικός υπερτελορισμός, πνευμονική στένωση, ανωμαλίες γεννητικών οργάνων, καθυστέρηση στην ανάπτυξη και νευροαισθητήρια κώφωση. MELAS: Μιτοχονδριακή εγκεφαλοπάθεια, γαλακτική οξέωση και επεισόδια που μοιάζουν με Αγγεικό εγκεφαλικό επεισόδιο. MERFF: Μυοκλονική επιληψία με “ragged red fibers”. MYL3: Ελαφριά άλυσος της μυοσίνης. MYBPC3: Πρωτεΐνη C συνδεδεμένη με τη μυοσίνη, MYH7: βαριά άλυσος της μυοσίνης. TNNT2: Καρδιακή τροπονίνη T. TPM1: Άλφα άλυσος της τροπομυοσίνης 1, TTR: τρανσθυρετίνη.

2.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της ΥΜΚ βασίζεται στον εντοπισμό αυξημένου πάχους του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας με οποιαδήποτε μέθοδο απεικόνισης, ο φαινότυπος, όμως, της νόσου περιλαμβάνει επίσης ίνωση του μυοκαρδίου, μορφολογικές ανωμαλίες της μιτροειδικής συσκευής, διαταραχές της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας και ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες. Λόγω της διαφορετικής αιτιολογίας της νόσου, η ανίχνευση αυξημένου πάχους του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας που δεν οφείλεται σε συνθήκες φόρτισης, θα πρέπει να μας οδηγήσει σε μια συστηματική αναζήτηση της υποκείμενης αιτίας. Σε πολλούς ασθενείς, αυτή η διαγνωστική μελέτη θα πρέπει να περιλαμβάνει εξειδικευμένες εργαστηριακές εξετάσεις, και σε ορισμένες περιπτώσεις, γενετική ανάλυση (Σχήμα 3) [1].



Σχήμα 3: Συνοπτική απεικόνιση της γενικής προσέγγισης για τη διάγνωση της Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια (ΥΜΚ). Σημειώσεις: 1) Η συμβουλευτική είναι απαραίτητη πριν και μετά τις δοκιμασίες για τη γενετική νόσο. 2) Ο γενετικός έλεγχος συνίσταται σε ασθενείς που πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια για ΥΜΚ, προκειμένου να καταστεί δυνατή η συνέχιση του γενετικού ελέγχου της οικογένειας.

2.4.1 Διαγνωστικά Κριτήρια

2.4.1.A Ενήλικες

Στους ενήλικες, η ΥΜΚ ορίζεται ως πάχυνση του τοιχώματος του μυοκαρδίου $\geq 15\text{mm}$ σε ένα ή περισσότερα τμήματα της αριστερής κοιλίας, με οποιαδήποτε τεχνική απεικόνισης (υπερηχοκαρδιογραφία, καρδιακή απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού-CMR, ή υπολογιστική τομογραφία-CT), η οποία δεν ερμηνεύεται μόνο από τις συνθήκες φόρτισης [37, 38].

Γενετικές και μη γενετικές διαταραχές μπορεί να εμφανίσουν μικρότερο βαθμό πάχυνσης του τοιχώματος (13-14mm). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η διάγνωση της ΥΜΚ απαιτεί συνεκτίμηση περαιτέρω ευρημάτων από το οικογενειακό ιστορικό, την παρουσία σημείων και συμπτωμάτων από άλλα συστήματα, ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες, εργαστηριακές εξετάσεις και πολλαπλές μεθόδους καρδιακής απεικόνισης.

Συχνά διαγνωστικά διλήμματα αποτελούν:

- Διάγνωση της νόσου κατά την όψιμη φάση της με διατεταμένη ή/και υποκινητική αριστερή κοιλία και συνοδό λέπτυνση του τοιχώματος.
- Φυσιολογική υπερτροφία που προκαλείται από τη συστηματική φυσική δραστηριότητα.
- Ασθενείς με συνυπάρχουσες παθολογίες.
- Εντοπισμένη υπερτροφία του βασικού μεσοκοιλιακού διαφράγματος.

2.4.1.B Παιδιά

Όπως και στους ενήλικες, η διάγνωση της ΥΜΚ απαιτεί πάχος μυοκαρδιακού τοιχώματος της αριστερής κοιλίας πάνω από δύο σταθερές αποκλίσεις από τον προβλεπόμενο μέσο όρο ($Z\text{-score} > 2$, όπου $Z\text{-score}$ ορίζεται ως αριθμός των σταθερών αποκλίσεων από το μέσο όρο του πληθυσμού) [1].

2.4.1.Γ Συγγενείς

Η κλινική διάγνωση της ΥΜΚ σε συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με τεκμηριωμένη νόσο (υπερτροφία αριστερής κοιλίας $\geq 15\text{mm}$), βασίζεται στην παρουσία ανεξήγητης αύξησης του πάχους του τοιχώματος $\geq 13\text{mm}$ σε ένα ή περισσότερα τμήματα του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας, χρησιμοποιώντας οποιαδήποτε τεχνική καρδιακής απεικόνισης.

Στις οικογένειες με γενετικές μορφές ΥΜΚ, οι φορείς της μετάλλαξης μπορεί να εμφανίζουν μη ειδικές δομικές ανωμαλίες οι οποίες ορισμένες φορές συνοδεύονται με διαταραγμένο ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας. Ενώ η ειδικότητα αυτών των ευρημάτων είναι χαμηλή, όταν αξιολογούνται στα πλαίσια της οικογένειας, αντικατοπτρίζουν μια πρόιμη - ήπια έκφραση της νόσου (υποκλινική νόσο). Η παρουσία πολλαπλών χαρακτηριστικών αυξάνει τη διαγνωστική ακρίβεια της νόσου σε πληθυσμούς με γονοτυπική ανάλυση. Γενικότερα, η παρουσία οποιασδήποτε ανωμαλίας (για παράδειγμα παθολογικές ιστικές ταχύτητες ή παθολογική μυοκαρδιακή παραμόρφωση – strain, ατελής πρόσθια συστολική κίνηση – SAM, ή επιμήκυνση της (των) γλωχίνας (-ων) της μιτροειδούς βαλβίδας, ανώμαλοι θηλοειδείς μύες), ιδίως όταν συνυπάρχει διαταραγμένο ΗΚΓ, αυξάνει την πιθανότητα νόσου στους συγγενείς [1].

2.5 ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

Η ΥΜΚ μπορεί να θεωρηθεί μοναδική μεταξύ των καρδιαγγειακών νοσημάτων εξαιτίας της δυνατότητας εμφάνισής της σε οποιαδήποτε δεκαετία της ζωής, από τη βρεφική μέχρι και τη γεροντική ηλικία, με ποικίλη κλινική εικόνα και πορεία. Το ιδιαίτερο αυτό χαρακτηριστικό της μπορεί να εμποδίσει την ολοκληρωμένη κατανόηση της φυσικής ιστορίας της νόσου.

Τα τελευταία 10-15 χρόνια, αρκετοί γρίφοι γύρω από τη νόσο έχουν αποσαφηνιστεί επαρκώς χάρη σε δεδομένα από μεγάλες αναδρομικές και προοπτικές πολυκεντρικές μελέτες. Έχει εδραιωθεί πλέον η άποψη πως η ΥΜΚ μπορεί να είναι συμβατή με φυσιολογικό προσδόκιμο επιβίωσης, συχνά μάλιστα χωρίς περιορισμούς στη λειτουργική κατάσταση των ασθενών ή συμβάματα σχετιζόμενα με τη νόσο [39-43]. Δεν είναι ασυνήθιστο το γεγονός ασθενείς με ΥΜΚ να επιβιώνουν μέχρι την 7^η, 8^η ή ακόμη και την 9^η δεκαετία της ζωής τους [44], συχνά χωρίς καθόλου ή έστω με ελάχιστα συμπτώματα, αγγίζοντας έτσι στατιστικά την επιβίωση υγιών πληθυσμών αντίστοιχης ηλικίας. Η θνητότητα στους περισσότερους ασθενείς με ΥΜΚ αποδίδεται τελικά σε μη καρδιολογικά αίτια.

Παρόλα αυτά, υπάρχουν και υποπληθυσμοί ασθενών με ΥΜΚ οι οποίοι κινδυνεύουν από σημαντικές επιπλοκές της νόσου ή ακόμα και από ΑΚΘ, ο οποίος μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση της νόσου.

Η κοιλιακή υπερτροφία κατά κανόνα εμφανίζεται κατά την περίοδο της σωματικής ανάπτυξης και ιδιαίτερα κατά την εφηβεία [41, 45]. Η φάση αυτή είναι η πιο επικίνδυνη και η πρόβλεψη του αιφνίδιου θανάτου πιο δύσκολη. Υπάρχουν ενδείξεις ότι κάθε γενετικός τύπος της νόσου παρουσιάζει ιδιαιτερότητες όσον αφορά τον

χρόνο εμφάνισης, τα μορφολογικά χαρακτηριστικά, την εξέλιξη και την πρόγνωση [41, 45, 46].

Στους περισσότερους ασθενείς υπάρχει αργή εξέλιξη των συμπτωμάτων, με βαθμιαία και αργή επιδείνωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας (διαστολική ή συστολική). Αιφνίδιος θάνατος μπορεί όμως να σημειωθεί οποιαδήποτε στιγμή αυτής της αργής πορείας, θεωρείται ότι συχνότερα εμφανίζεται σε ηλικία από 10-30 ετών, ενώ είναι σχετικά σπάνιος κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής [41, 47]. Ένα μικρό ποσοστό εμφανίζει σημεία καρδιακής ανεπάρκειας που οφείλονται σε περιοριστική φυσιολογία της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας. Σε ποσοστό που δεν υπερβαίνει το 10% των ασθενών, μπορεί να έχουμε γρήγορη και αιφνίδια επιδείνωση των συμπτωμάτων, που συνοδεύεται από μείωση του πάχους του μυοκαρδιακού τοιχώματος, επιδείνωση της συστολικής λειτουργίας και αύξηση των διαστάσεων της αριστερής κοιλίας (συνήθως κατά την 3^η ή 4^η δεκαετία της ζωής) [41, 48, 49].

Επιπλοκή της νόσου είναι η κολπική μαρμαρυγή ενώ η ενδοκαρδίτιδα αφορά κυρίως τον αποφρακτικό τύπο.

Υπάρχει επίσης μια ομάδα ασθενών, που εμφανίζει τη νόσο σε μεγάλη ηλικία, άνω των 40-50 ετών [50]. Η πρόγνωση αυτών είναι σχετικά καλή [50-54].

Δεν είμαστε απόλυτα βέβαιοι αν η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια των ηλικιωμένων αποτελεί ξεχωριστή νόσο. Υπάρχουν δύο θεωρίες:

- 1) η νόσος στους ηλικιωμένους είναι αποτέλεσμα μιας πολυγονιδιακού τύπου «ευαισθησίας» σ' ένα ερέθισμα που μπορεί να προκαλέσει υπερτροφία [51, 53-55] ή
- 2) αποτελεί μια ειδική μορφή υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας που οφείλεται σε συγκεκριμένες μεταλλάξεις γονιδίων που αφορούν τις πρωτεΐνες του σαρκομερίου και εκδηλώνονται με την πάροδο της ηλικίας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα της

τελευταίας περίπτωσης είναι οι ανακαλυφθείσες μεταλλάξεις του γονιδίου της πρωτεΐνης C συνδεδεμένης με την μυοσίνη [56].

Συνολικά η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια πρέπει να θεωρείται μια συμπλοκή νόσος που εν δυνάμει μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές και αιφνίδιο θάνατο σε ορισμένους ασθενείς. Οι περισσότεροι πάντως ασθενείς έχουν μια καλή πορεία χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα και ένα σημαντικό ποσοστό έχει φυσιολογικό προσδόκιμο επιβίωσης.

Πριν από 25 χρόνια, η ΥΜΚ θεωρούνταν μια ασθένεια ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου με ποσοστά ετήσιας θνητότητας 4-6%, βασισμένα κυρίως σε πληθυσμούς ασθενών από ελάχιστα τεταρτοβάθμια κέντρα αναφοράς [48, 57, 58]. Η προκατάληψη στην επιλογή ασθενών προς συμμετοχή σε τέτοια προγράμματα οδήγησε σε σημαντική υπερεκτίμηση της επικινδυνότητας της ΥΜΚ και στο χαρακτηρισμό της ως μιας ασθένειας με ιδιαίτερα δυσμενή πρόγνωση και μηδενική προσδοκία για μακροζωία, ένας μύθος που επιμένει ακόμα και σήμερα [59].

2.6 ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ

Ο Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος (ΑΚΘ) είναι ένα τραγικό γεγονός που προκαλεί ανησυχία στη δημόσια υγεία τόσο για τους αθλητές όσο και τους μη αθλητές, ειδικά όταν ληφθούν υπόψη οι χαμένες εργατοώρες των παραγωγικών ετών [60-62]. Ο ακριβής προσδιορισμός των αιτιών του ΑΚΘ περιορίζεται από παράγοντες όπως η έλλειψη τυποποιημένων νεκροτομικών πρωτοκόλλων [63], η έλλειψη εκθέσεων από τα εθνικά μητρώα ασθενών [64] και η ποικιλομορφία στις μεθοδολογίες διαπίστωσης του ΑΚΘ στα εκάστοτε περιστατικά [65]. Ευρήματα από δύο πρόσφατες μελέτες με αθλητές από την Εθνική Ακαδημαϊκή Ένωση Αθλητών των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (NCAA, US National Collegiate Athletic Association) υπογραμμίζουν το πρόβλημα αυτό παρουσιάζοντας αποκλίνοντα αποτελέσματα αναφορικά με τη συχνότητα διαπίστωσης του ΑΚΘ λόγω ΥΜΚ σε νεκροτομές (33% vs 8%) [66, 67].

Από τις πρώτες περιγραφές της ΥΜΚ, ο ΑΚΘ αναγνωρίστηκε ως μία συχνή και καταστροφική επιπλοκή, ευτυχώς όμως περιοριζόμενη σε ένα μικρό μόνο υποσύνολο ασθενών με ΥΜΚ [64, 67]. Ο ΑΚΘ αποτελεί ένα απρόβλεπτο γεγονός, συχνά χωρίς να προηγούνται προειδοποιητικά σημεία ή συμπτώματα, ενώ η συχνότητά του είναι μεγαλύτερη σε νεαρή ηλικία και μειώνεται κατά τη μέση ηλικία [60]. Ο ακριβής επιπολασμός του ΑΚΘ στην ΥΜΚ είναι δύσκολο να εκτιμηθεί καθώς ένα σημαντικό ποσοστό περιπτώσεων παραμένει χωρίς διάγνωση [66]. Αν και η επίπτωση του αναφέρεται κάτω του 1% σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, υπάρχει ένα μικρό υποσύνολο ασθενών οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης της επιπλοκής αυτής [64, 68].

2.6.1 Ηλεκτροφυσιολογικό Υπόστρωμα

Προσεγγίζοντας τον ηλεκτροφυσιολογικό μηχανισμό του ΑΚΘ στην ΥΜΚ, νεκροτομικά δεδομένα έχουν αναδείξει ένα εύρος ιστοπαθολογικών χαρακτηριστικών, τα οποία μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τρεις διακριτές ομάδες, την εκτεταμένη αποδιάταξη υπερτροφικών μυοϊνιδίων, τις ανωμαλίες στην ενδομυοκαρδιακή μικροκυκλοφορία, και την αυξημένη διάμεση και/ή τοπική ίνωση [69].

Κατά την πορεία της νόσου, η μυοκαρδιακή αναδιαμόρφωση και η καρδιακή ίνωση μπορούν να γίνουν εξαιρετικά εκτεταμένες με συνέπεια σημαντικές μεταβολές στην καρδιακή αρχιτεκτονική και λειτουργία. Αυτά οδηγούν σε μηχανική δυσκαμψία και διαστολική δυσλειτουργία και συμβάλλουν στην εκδήλωση κοιλιακών αρρυθμιών [70] με μηχανισμό επανεισόδου [71]. Η σιωπηρή μυοκαρδιακή ισχαιμία και η διαταραγμένη ενδοστεφανιαία αιματική ροή είναι συνήθεις στην ΥΜΚ και βοηθούν στη διαμόρφωση των απαραίτητων συνθηκών οι οποίες ευνοούν το σχηματισμό ουλής και την αρρυθμογένεση [72, 73]. Ινώδης και διαταραγμένη κυτταρική αρχιτεκτονική ανευρίσκεται συχνά σε όλη τη μάζα του μυοκαρδίου, αλλά κυρίως συγκεντρώνεται στην πυκνότερη περιοχή της υπερτροφίας [74]. Η ίνωση και η ενεργοποίηση των μυοϊνοβλαστών ευνοούν την έναρξη και διατήρηση των καρδιακών αρρυθμιών μέσω διαφορετικών μηχανισμών. Αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου με ίνωση οδηγεί τα μυοκαρδιακά κύτταρα σε ηλεκτρική αποσύζευξη, επηρεάζοντας τόσο την παραγωγή όσο και την αγωγή του ηλεκτρικού ερεθίσματος [75, 76].

Η προδιάθεση για αρρυθμογένεση εξαρτάται από το βαθμό αλλά και από την υφή της ίνωσης με μέγιστη ροπή για αρρυθμογένεση σε ενδιάμεσα ποσά ίνωσης, [75]. Συμπαγής ίνωση με μεγάλες περιοχές τελείως ερημωμένες από μυοκαρδιοκύτταρα

ευνοούν την αρρυθμιογένεση παγιδεύοντας ηλεκτρικά κύματα επανεισόδου. Η ετερογενής ίνωση με διάχυτο ανομοιόμορφο πρότυπο παίζει μάλιστα σπουδαίο ρόλο στην αρρυθμιογένεση [77]. Η παρουσία μη αγώγιμων διαφραγματίων κολλαγόνου μεταξύ των μυοκαρδιακών κυττάρων οδηγεί σε καθυστέρηση της αγωγής και αυξημένη ανισοτροπία και προάγει την παραγωγή έκτακτων συστολών και το σχηματισμό αποκλεισμού αγωγής μονής κατεύθυνσης [75, 76].

2.6.2 Πρόληψη του Αιφνίδιου Καρδιακού Θανάτου

2.6.2.A Φαρμακευτική αγωγή

Για ένα μεγάλο μέρος της κλινικής ιστορίας της ΥΜΚ, οι προσπάθειες για την πρόληψη του ΑΚΘ ήταν στραμμένες κυρίως στη φαρμακευτική αγωγή με β-αναστολείς, προκαϊναμίδη, κινιδίνη, βεραπαμίλη και αμιωδαρόνη [3, 39, 41, 42, 78-80]. Ωστόσο, αν και η φαρμακευτική θεραπεία ήταν η μόνη διαθέσιμη επιλογή πριν την εμφάνιση των ICDs, η στρατηγική αυτή δεν αποδείχθηκε αποτελεσματική στην πρόληψη του ΑΚΘ ή των κοιλιακών αρρυθμιών, ενώ σε μερικές περιπτώσεις μάλιστα φάνηκε να έχει σημαντική προαρρυθμική δράση. Σε σειρές ασθενών με ΥΜΚ υψηλού κινδύνου υπό φαρμακευτική αγωγή χωρίς ICD, η αμιωδαρόνη και άλλα φάρμακα απέτυχαν στην πρόληψη του ΑΚΘ. Παρόμοια, σε άλλες σειρές ασθενών με ΥΜΚ υψηλού κινδύνου και ICD, ένα σημαντικό ποσοστό αυτών βίωσαν πρόσφορες εκφορτίσεις του ICD για κοιλιακή ταχυκαρδία/μαρμαρυγή παρά τη χορήγηση β-αναστολέων και/ή άλλων αντιαρρυθμικών φαρμάκων [81, 82].

Συμπερασματικά, στη σημερινή εποχή η φαρμακευτική θεραπεία με β-αναστολείς, αμιωδαρόνη και άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες θεωρείται μια απαρχαιωμένη στρατηγική και μόνο συνεπικουρικά των ICDs έχει θέση στην πρόληψη του ΑΚΘ στην ΥΜΚ, όπως σε περιπτώσεις συχνών κινητοποιήσεων των ICDs και/ή ηλεκτρικής θύελλας [3, 39, 41, 42, 69-71, 80-82].

2.6.2.B Οι Εμφυτεύσιμοι Καρδιομετατροπείς-Απινιδωτές στην Πρόληψη του ΑΚΘ στην Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια

Οι ICDs εισήχθησαν στην καρδιολογία για την πρόληψη του ΑΚΘ πριν από περίπου 35 χρόνια χάρη στο όραμα των Dr Michel Mirowski και Dr Morton Mower [83]. Οι ICDs σηματοδότησαν το πέρασμα από την εφαρμογή αναποτελεσματικών σε μεγάλο βαθμό φαρμακολογικών στρατηγικών στη μόνιμη εμφύτευση τεχνολογικά εξελιγμένων συσκευών οι οποίες αναγνωρίζουν και τερματίζουν αυτόματα τις κοιλιακές ταχυαρρυθμίες [81, 82, 84, 85]. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως δύο από τους τρεις πρώτους ασθενείς που έλαβαν ICD έπασχαν από ΥΜΚ [83]. Ωστόσο, η εμφύτευση ICD σε ασθενείς με γενετικά καρδιακά νοσήματα έμεινε σε μεγάλο βαθμό στο περιθώριο για τα επόμενα 20 χρόνια περίπου, καθώς η θεραπεία με συσκευές εξελίχθηκε περισσότερο για τους ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο [86-88].

Η χρήση των ICDs στην ΥΜΚ γινόταν με φειδώ μέχρι τη δημοσίευση το 2000 στο *New England Journal of Medicine* μιας αναφοράς που αποδείκνυε την αποτελεσματικότητά τους στην προστασία έναντι του ΑΚΘ σε μια μεγάλη σειρά ασθενών [81]. Έκτοτε, σε πολλούς ασθενείς με ΥΜΚ καθώς και άλλα γενετικά καρδιακά νοσήματα, όπως αρρυθμογόνο μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας, εμφυτεύθηκαν ICDs τόσο για την πρωτογενή όσο και τη δευτερογενή πρόληψη του ΑΚΘ. Σε σύγκριση με τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο, οι ασθενείς με ΥΜΚ είναι κατά μέσο όρο 25 χρόνια νεότεροι κατά τη στιγμή της εμφύτευσης, χωρίς περαιτέρω επιβάρυνση του μυοκαρδίου από άλλα συστηματικά νοσήματα.

2.6.2.Γ Αποτελεσματικότητα των ICDs στην ΥΜΚ

Οι ICDs αποτέλεσαν ένα νέο πανίσχυρο όπλο στη θεραπευτική φαρέτρα έναντι της ΥΜΚ καθώς είναι το μόνο διαθέσιμο αποτελεσματικό μέτρο για την πρόληψη του ΑΚΘ, αλλάζοντας έτσι τη φυσική πορεία της νόσου για πολλούς ασθενείς [3, 39, 41, 42, 81, 82, 89, 90], μειώνοντας τη σχετιζόμενη με την ΥΜΚ θνητότητα στο 0,5%, ποσοστό ισάξιο με αυτό του γενικού πληθυσμού αντίστοιχης ηλικίας και φύλου [89]. Έχουν μάλιστα αποδειχθεί αποτελεσματικοί παρά την πολυπλοκότητα και την ποικιλομορφία που εμφανίζει ο φαινότυπος της ΥΜΚ, συμπεριλαμβανομένων ακραίων και ποικίλων προτύπων υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, δυναμική υπαορτική απόφραξη, ισχαιμία στη μικροκυκλοφορία και διαστολική δυσλειτουργία [3, 39, 41, 42]. Αναφορές από μεγάλες σειρές ασθενών υψηλού κινδύνου με ΥΜΚ κάνουν λόγο για πρόσφορες εκφορτίσεις των ICDs, οι οποίες πετυχαίνουν τον έγκαιρο και αποτελεσματικό τερματισμό πιθανά θανατηφόρων ταχυαρρυθμιών [81, 82, 85, 89, 91-101] (Σχήμα 4).



Σχήμα 4: Ηλεκτρόγραμμα ICD. Ρυθμική ταχυκαρδία με μήκος κύκλου 280 msec (V), κολποκοιλιακός διαχωρισμός με μήκος κύκλου κολπικής δραστηριότητας 520-600 msec (A). Κατάλληλη εκφόρτιση 34.3 Joule επί κοιλιακής ταχυκαρδίας (βέλος), επιτυχής ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό με 1:1 κολποκοιλιακή αγωγή και μήκος κύκλου 480 msec.

Σε δύο μεγάλες πολυκεντρικές σειρές ασθενών υψηλού κινδύνου με ΥΜΚ και εμφυτευμένο ICD για πρωτογενή πρόληψη από την Αμερική με 730 ασθενείς συνολικά και μέσο χρόνο παρακολούθησης τα 4 έτη, το 20% των ασθενών βίωσε πρόσφορες εκφορτίσεις της συσκευής για κοιλιακή ταχυκαρδία /μαρμαρυγή. Η ετήσια επίπτωση των εκφορτίσεων ήταν 5% συνολικά, 12% για δευτερογενή πρόληψη (μετά από καρδιακή ανακοπή) και 4% για πρωτογενή πρόληψη (≥ 1 παράγοντα κινδύνου) [82, 85, 97].

Το ίδιο ποσοστό επίπτωσης εκφορτίσεων έχει αναπαραχθεί από αρκετούς άλλους διαφορετικούς πληθυσμούς στην Ευρώπη, την Αυστραλία και τον Καναδά (**Πίνακας 3**) [74, 80, 94, 99, 100, 102] και είναι παρόμοιο με αυτό που αναφερόταν για τον ΑΚΘ στην εποχή πριν τους ICDs από μεγάλα τεταρτοβάθμια κέντρα αναφοράς [3, 39-41].

Πιο συγκεκριμένα, σε μια πολυκεντρική μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο με 1606 ασθενείς με ΥΜΚ, ΑΚΘ ή πρόσφορη ενεργοποίηση του ICD για πρωτογενή πρόληψη συνέβη σε 89 ασθενείς (6%) με ετήσια ποσοστά 0,75%/έτος και 5ετή επίπτωση 4% [103], ενώ σε μια μετα-ανάλυση με συνολικά 2190 ασθενείς με ΥΜΚ και εμφυτευμένο ICD για πρωτογενή πρόληψη, η ετήσια επίπτωση πρόσφορων εκφορτίσεων ήταν 3,3% [85].

Πίνακας 3: Μελέτες εμφύτευσης ICD σε ασθενείς με ΥΜΚ

	Χρονολογία	Χώρα	Τύπος Κοορτής	Αριθμός Ασθενών	Μέση Ηλικία κατά την Εμφύτευση (Ετη)	Μέση Διάρκεια Παρακολούθησης (Ετη)	Β' Πρόληψη (%/έτος)	Α' Πρόληψη (%/έτος)
Παιδιατρικοί και Ενήλικες Ασθενείς με ΥΜΚ								
Maron [81]	2000	Διεθνής	Πολυκεντρική	128	40	33,1	11	5
Jayatileke [94]	2004	Αυστραλία	Μονοκεντρική	22	-	2,9	17	10
Maron 13	2007	Διεθνής	Πολυκεντρική	506	42	3,7	11	4
Woo [101]	2007	Καναδάς	Μονοκεντρική	61	46	3,3	11	4
Gonzalez-Enriquez [93]	2007	Ισπανία	Μονοκεντρική	216	39	4,5	13	5
Syska [99]	2010	Πολωνία	Μονοκεντρική	104	36	4,6	8	4
Vriesendorp [100]	2013	Ολλανδία	Πολυκεντρική	134	47	4,2	10	5
Αποκλειστικά Παιδιατρικοί Ασθενείς με ΥΜΚ								
Kaski [95]	2006	Ηνωμένο Βασίλειο	Μονοκεντρική	22	14	1,7	71	4
Maron [97]	2013	Διεθνής	Πολυκεντρική	224	14	4,3	14	3
ICD: Implantable Cardioverter-Defibrillator, ΥΜΚ: Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια								

2.6.2.Δ Επιπλοκές των ICDs

Οι ICDs δεν είναι άμοιροι επιπλοκών. Σε μια μετα-ανάλυση 27 μελετών αναφέρεται οποιασδήποτε μορφής επιπλοκή στο 15% των ασθενών, με τη συχνότερη εξ αυτών να είναι η δυσλειτουργία των καλωδίων και να εμφανίζεται στο 7% των περιπτώσεων. Άλλες επιπλοκές είναι οι λοιμώξεις και η μετατόπιση των καλωδίων με συχνότητα 3% έκαστη, ενώ μόνο σε μία μελέτη γινόταν αναφορά στην ψυχολογική επιβάρυνση με επιπολασμό 4%. Τέλος, δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να παραμεληθεί η πιθανότητα απρόσφορων ενεργοποιήσεων των συσκευών οι οποίες εμφανίζονται στο 20% των ασθενών με επίπτωση 4,8% και προκαλούν έντονη ψυχολογική επιβάρυνση και ανάγκη επανελέγχου των ασθενών [85].

Αξιοσημείωτο είναι πως οι σχετιζόμενες με τις συσκευές επιπλοκές έχουν σημαντικό αντίκτυπο ιδιαίτερα στους νέους ασθενείς προκαλώντας τους ίσως μεγαλύτερη ανησυχία χάρη στο μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης. Το γεγονός αυτό μεταφράζεται σε ανάγκη αντικατάστασης των γεννητριών περισσότερες φορές καθώς και σε έκθεση των ασθενών αυτών σε υψηλότερο κίνδυνο δυσλειτουργίας των καλωδίων ή εμφάνισης των υπόλοιπων επιπλοκών κατά τη διάρκεια της ζωής τους [69].

2.7 ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ – ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΜΚ ΠΡΟΣ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ICD

Η ανάγκη για τον προσδιορισμό αξιόπιστων δεικτών κινδύνου οι οποίοι θα προβλέπουν μελλοντικά επεισόδια ΑΚΘ έγινε πιο επιτακτική μετά την εισαγωγή των ICDs στην ΥΜΚ, κάνοντας εφικτή την πρόληψη του ΑΚΘ.

Ομοφωνία κυριαρχεί στη διεθνή επιστημονική κοινότητα αναφορικά με την ανάγκη εμφύτευσης ICD ως δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με ΥΜΚ οι οποίοι έχουν επιβιώσει από καρδιακή ανακοπή ή συμπτωματική εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία.

Σε μεγάλες πολυκεντρικές σειρές ασθενών που έλαβαν ICD για δευτερογενή πρόληψη κατάλληλες εκφορτίσεις καταγράφηκαν με συχνότητα 7% ως 14% ανά έτος, συχνότητα αυξανόμενη κατά την πορεία του χρόνου. Το γεγονός αυτό κατέστησε αδιαμφισβήτητο το όφελος της εμφύτευσης ICD σε αυτόν τον πληθυσμό [81, 82, 99, 104, 105], η οποία ήδη από τις πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες του 2003 αποτελεί ένδειξη IB [41] ως μια παρέμβαση που αλλάζει τη φυσική ιστορία της νόσου σε αυτούς του ασθενείς.

Αντίθετα, παρά το πλήθος των μελετών των δύο τελευταίων δεκαετιών, με ορόσημα τις κοινές κατευθυντήριες οδηγίες Ευρώπης και Αμερικής το 2003, τις Κατευθυντήριες οδηγίες των Αμερικανικών καρδιολογικών εταιριών το 2011 και τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας το 2014, η ακριβής επιλογή των ασθενών που είναι πιθανότερο να επωφεληθούν από την εμφύτευση ICD ως μέτρο πρωτογενούς πρόληψης εξακολουθεί να αποτελεί δυσεπίλυτο ζήτημα της διεθνούς καρδιολογικής κοινότητας και πεδίο διαμάχης ανάμεσα στις δύο όχθες του Ατλαντικού με τα αντίστοιχα προτεινόμενα προβλεπτικά μοντέλα να παρουσιάζουν εγγενείς αδυναμίες.

2.7.1 2003 – Κοινές Κατευθυντήριες Οδηγίες του ACC/ESC για την Πρωτογενή Πρόληψη του ΑΚΘ

Το 2003, το ACC και η ESC εξέδωσαν κοινές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαστρωμάτωση κινδύνου αναφορικά με την πρωτογενή πρόληψη του ΑΚΘ με την εμφύτευση ICD [41]. Ο υψηλότερος κίνδυνος ΑΚΘ συσχετίστηκε με τους ακόλουθους κλασικούς παράγοντες (Πίνακας 4) [103]: 1) οικογενειακό ιστορικό ΑΚΘ σχετιζόμενου με ΥΜΚ σε συγγενή πρώτου βαθμού, 2) ανεξήγητο συγκοπτικό επεισόδιο, ειδικά σε νεαρούς ασθενείς ή όταν συμβαίνει κατά την άσκηση ή επαναλαμβανόμενα [45, 106], 3) ανίχνευση ριπών μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας (τρεις ή περισσότερες διαδοχικές κοιλιακές συστολές συχνότητας ≥ 120 σφυγμών/λεπτό) στην περιπατητική 24ωρη καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος [107-111], 4) ανώμαλη απάντηση της αρτηριακής πίεσης στην δοκιμασία κοπώσεως [112-115] και 5) υπερτροφία του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας πάνω από 30mm [116-118].

Πίνακας 4: Η θετική και αρνητική προγνωστική αξία των καθιερωμένων παραγόντων κινδύνου				
Προφίλ Παραγόντων Κινδύνου	Στο 1 έτος		Στα 5 έτη	
	ΘΠΑ	ΑΠΑ	ΘΠΑ	ΑΠΑ
≥ 0	5,5	-	5,5	-
≥ 1	8,9	95,1	9,0	95,3
≥ 2	22,4	90,5	23,3	90,7
≥ 3	54,2	84,5	52,1	84,0
≥ 4	88,4	61,5	87,8	61,1

ΘΠΑ: Θετική Προγνωστική Αξία, ΑΠΑ: Αρνητική Προγνωστική Αξία

Οι περισσότεροι από τους κλινικούς δείκτες κινδύνου ΑΚΘ στην ΥΜΚ χαρακτηρίζονταν από τη σχετικά χαμηλή θετική προγνωστική αξία εξαιτίας των χαμηλών ποσοστών συμβαμάτων [40, 109, 116, 118-120]. Η αρνητική προγνωστική αξία τους, ωστόσο, ήταν ιδιαίτερα υψηλή αγγίζοντας ποσοστά της τάξεως του 95,3% υποδεικνύοντας πως η απουσία των παραγόντων αυτών μπορεί να χρησιμοποιηθεί ώστε να αναπτυχθεί ένα κλινικό προφίλ ασθενών με μικρή πιθανότητα εμφάνισης ΑΚΘ [106].

Συνοψίζοντας, οι κοινές κατευθυντήριες οδηγίες του ACC/ESC το 2003 συνέστηναν την εμφύτευση ICD για πρωτογενή πρόληψη σε ασθενείς με ≥ 2 παράγοντες κινδύνου, με τη θετική προγνωστική αξία του μοντέλου να φθάνει στο 23,3% στα πέντε έτη. Ωστόσο, σύμφωνα με το παραπάνω προβλεπτικό μοντέλο, μια μεγάλη ομάδα ασθενών αυτοί με μηδέν και κυρίως αυτοί με έναν από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου δεν κρίνονταν κατάλληλοι για εμφύτευση ICD ενώ εξακολουθούσαν να κινδυνεύουν από ΑΚΘ [41].

2.7.2 2011 – Κατευθυντήριες Οδηγίες του ACC/AHA για την Πρωτογενή Πρόληψη του ΑΚΘ

Λίγα χρόνια αργότερα και παρά τα σχετικά χαμηλά ποσοστά θνητότητας στην ΥΜΚ, το ACC σε συνεργασία με το ΑΗΑ εξέδωσαν νέες κατευθυντήριες οδηγίες το 2011 με επίκεντρο τη βελτιστοποίηση της στρατηγικής διαστρωμάτωσης κινδύνου στοχεύοντας τους ασθενείς εκείνους που εξακολουθούν να βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για ΑΚΘ. Παρά την προσπάθεια αυτή βέβαια, η κατανόηση της νόσου απείχε πολύ από το να χαρακτηριστεί πλήρης και έτσι κρινόταν πάντα απαραίτητη η εξατομικευμένη λήψη αποφάσεων ανάλογα με τα χαρακτηριστικά, τις ανάγκες και τις επιθυμίες του κάθε ασθενούς.

Έτσι με βάση τις οδηγίες αυτές, σε όλους τους ασθενείς με ΥΜΚ για την πρωτογενή πρόληψη πρέπει να γίνεται διαστρωμάτωση κινδύνου κατά την αρχική εκτίμηση, ώστε να καθοριστεί η παρουσία των ακόλουθων παραγόντων (**Πίνακας 5**) (Class I, Level of Evidence: B) [79, 82, 113, 116, 121-127]:

A. Οικογενειακό ιστορικό ΑΚΘ, συμπεριλαμβανομένων πρόσφορων ενεργοποιήσεων του ICD για τερματισμό κοιλιακών ταχυαρρυθμιών.

B. Ανεξήγητα Συγκοπτικά Επεισόδια

Γ. Μέγιστο πάχος τοιχώματος αριστερής κοιλίας $\geq 30\text{mm}$

Δ. Καταγεγραμμένη Μη Εμμένουσα Κοιλιακή Ταχυκαρδία

Ε. Η ανώμαλη απάντηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη δοκιμασία κοπώσεως

Πίνακας 5: Καθιερωμένοι Παράγοντες Κινδύνου για την Πρωτογενή Πρόληψη του ΑΚΘ σε ασθενείς με ΥΜΚ. Κατευθυντήριες Οδηγίες ACC/AHA 2011

Παράγοντες Κινδύνου	Σχόλια
Καθιερωμένοι (Μείζονες) Παράγοντες Κινδύνου *	
Ανεξήγητα Συγκοπτικά Επεισόδια	<p>Ιστορικό ανεξήγητων συγκοπτικών επεισοδίων εντός 6 μηνών από την κλινική εκτίμηση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ΑΚΘ</p> <p>Υπάρχει γραμμική σχέση ανάμεσα στο πάχος του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας και του κινδύνου για ΑΚΘ. Μέγιστο πάχος τοιχώματος αριστερής κοιλίας $\geq 30\text{mm}$ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΑΚΘ, με 20% αύξηση στο σχετικό κίνδυνο θανάτου εντός 10ετίας σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό</p>
Μέγιστο Πάχος Τοιχώματος Αριστερής Κοιλίας	
Μη Εμμένουσα Κοιλιακή Ταχυκαρδία	<p>Σε επιλεγμένους ασθενείς, ιδίως στους νεότερους, ιστορικό μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας καταγεγραμμένης στην περιπατητική καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος αποτελεί δείκτη αυξημένου κινδύνου για ΑΚΘ. Σε ασαφείς περιπτώσεις, η μακροχρόνια καταγραφή του φορτίου των ριπών μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερης αξίας</p>
Ανώμαλη Απάντηση της Αρτηριακής Πίεσης στη Δοκιμασία Κοπώσεως	<p>Αρκετοί ασθενείς με ΥΜΚ εμφανίζουν ανώμαλη απάντηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη δοκιμασία κοπώσεως, οριζόμενη είτε ως πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης $\geq 20\text{mmHg}$ είτε ως αδυναμία αύξησης της συστολικής αρτηριακής πίεσης $\geq 20\text{mmHg}$ κατά την άσκηση. Η φυσιολογική απάντηση της αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση εμφανίζει υψηλή αρνητική προβλεπτική αξία, ενώ η ανώμαλη απάντηση της αρτηριακής πίεσης είναι περισσότερο χρήσιμη σε συνάρτηση με άλλους παράγοντες κινδύνου.</p>
Οικογενειακό Ιστορικό ΑΚΘ	<p>Ιστορικό εξακριβωμένου περιστατικού ΑΚΘ σε τουλάχιστον έναν πρώτου βαθμού συγγενή σχετίζεται με αυξημένου κίνδυνο ΑΚΘ. Δεν υπάρχουν, ωστόσο, αδιαμφισβήτητα δεδομένα που να υποστηρίζουν πως ιστορικό ΑΚΘ σε δευτέρου βαθμού ή μακρινότερους συγγενείς πρέπει να επηρεάζουν την απόφαση για εμφύτευση ICD</p>

Αυτοί οι 5 δείκτες κινδύνου είναι οι καλύτερα μελετημένοι προβλεπτικοί παράγοντες ΑΚΘ σε ασθενείς με ΥΜΚ. Αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στη διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΚΘ και κατευθύνουν την απόφαση για εμφύτευση ICD.

ΑΚΘ: Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος, ΥΜΚ: Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια, ACC: American College of Cardiology, AHA: American Heart Association

Επιπρόσθετα, εισάγεται για πρώτη φορά η έννοια των ακόλουθων τροποποιητικών παραγόντων κινδύνου για ΑΚΘ, οι οποίοι πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε επιλεγμένους ασθενείς με ΥΜΚ των οποίων ο εκτιμώμενος βάσει των συμβατικών παραγόντων κίνδυνος παραμένει αμφιλεγόμενος (Class IIb):

A. Ανίχνευση καθυστερημένης ενίσχυσης γαδολινίου (LGE, Late Gadolinium Enhancement) στην απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό (LoE: C) [84, 128]

Υπήρχε σημαντικό ενδιαφέρον στην προώθηση της καθυστερημένης ενίσχυσης του γαδολινίου (LGE, Late Gadolinium Enhancement) στην καρδιακή απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για ΑΚΘ στην ΥΜΚ. Με την LGE απεικονίζονται περιοχές στο μυοκάρδιο στις οποίες οι μυοκαρδιακές ίνες έχουν αντικατασταθεί από ινώδη ιστό ευνοώντας την πυροδότηση κοιλιακών ταχυαρρυθμιών [128]. Πράγματι, αν και η LGE συσχετίστηκε με τη μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία και την κοιλιακή εκτοπία, μελέτες δεν κατάφεραν να τη συσχετίσουν με συμβάματα ΑΚΘ ή εκφορτίσεις των ICD [84, 128, 129]. Νεότερες μελέτες έδειξαν μια σχέση μεταξύ της LGE, του ΑΚΘ και της καρδιακής ανεπάρκειας αλλά με χαμηλή θετική προγνωστική αξία [102, 130]. Σε μια πρόσφατη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη 1293 ασθενών με ΥΜΚ σημειώθηκε μια συνεχής σχέση μεταξύ της έκτασης της LGE και του κινδύνου για ΑΚΘ. Πιο συγκεκριμένα, ποσοστό μυοκαρδιακής ίνωσης $\geq 15\%$ της συνολικής μάζας της αριστερής κοιλίας συσχετίστηκε με διπλασιασμό του κινδύνου για ΑΚΘ στην πενταετία σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς LGE αναδεικνύοντας έτσι την αξία της LGE ως ανεξάρτητου προγνωστικού δείκτη ΑΚΘ. Συμπερασματικά, η LGE είναι κοινό χαρακτηριστικό των ασθενών με ΥΜΚ, και δεν υπάρχει ομοφωνία αναφορικά με τα πρωτόκολλα απεικόνισης ή το κατώφλι ανίχνευσης της LGE, μη καθιστώντας σαφή το ρόλο της ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου [38].

B. Διπλές και σύνθετες μεταλλάξεις (LoE: C)

Το γεγονός ότι πολλαπλά περιστατικά ΑΚΘ μπορεί να συσσωρευτούν εντός συγκεκριμένων οικογενειών με ΥΜΚ ενίσχυσε την υπόθεση ότι ορισμένες μεταλλάξεις πρωτεϊνών του σαρκομερίου μπορεί να ευθύνονται για τα περιστατικά αυτά. Σε πολλές από τις αρχικές μελέτες σχετικά με την παθοφυσιολογία της ΥΜΚ αναγνωρίστηκαν ορισμένες μεταλλάξεις και χαρακτηρίστηκαν ως «κακοήθεις» [46, 131-133]. Ωστόσο, μεταγενέστερες μελέτες ανέτρεψαν την πεποίθηση ότι η πιθανότητα για μελλοντικά συμβάματα ΑΚΘ μπορεί να βασιστεί στην παρουσία συγκεκριμένων μεταλλάξεων, καθώς σε ορισμένες περιπτώσεις τα ποσοστά δυσμενών συμβαμάτων (και ο επιπολασμός των σχετιζόμενων με ΑΚΘ παραγόντων κινδύνου) ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς που έφεραν τις «κακοήθεις» μεταλλάξεις σε σύγκριση με όσους έφεραν τις «καλοήθεις» [134-137]. Πιο πρόσφατες μελέτες αναφέρουν πως οι περισσότερες μεταλλάξεις είναι νεοεμφανιζόμενες και περιορίζονται σε ορισμένες οικογένειες. Έτσι, η εκτίμηση του προφίλ μεταλλάξεων του κάθε ασθενούς προσφέρει ελάχιστη μόνο προγνωστική αξία στη διαστρωμάτωση κινδύνου στην ΥΜΚ.

Καθώς αυξάνεται ο όγκος πληροφοριών από τη γενετική έρευνα σε ασθενείς με ΥΜΚ, φαίνεται πως συγκεκριμένοι γονότυποι εμφανίζουν υψηλότερη πιθανότητα εκδήλωσης ΑΚΘ, αν και ως τώρα δεν έχουν προκύψει στοιχεία που να δικαιολογούν την εμφύτευση ICD βάσει γενετικού προφίλ και μόνον. Η αναγνώριση μεταλλάξεων πολλαπλών γονιδίων που εμπλέκονται στην ανάπτυξη φαινοτύπου ΥΜΚ σε έναν ασθενή (compound mutations) θεωρείται πως οδηγεί σε προστιθέμενη επίδραση τους και έχει συσχετισθεί τόσο με εντονότερη φαινοτυπική έκφραση υπερτροφίας αριστερής κοιλίας με μεγαλύτερο πάχος τοιχωμάτων (30.7 ± 3.1 έναντι 24.4 ± 7.4 mm

($p < 0.05$)), όσο και αυξημένης πιθανότητας εκδήλωσης αιφνιδίου θανάτου σε σύγκριση με ασθενείς με μονήρεις μεταλλάξεις [138, 139].

Ως σήμερα, σαφείς αναλογίες γονοτύπου – φαινοτύπου δεν έχουν περιγραφεί, ιδίως όσον αφορά τη συσχέτιση τους με την εκδήλωση αιφνιδίου θανάτου, γεγονός που αποδίδεται αφ' ενός στην ατελή διεισδυτικότητα των μεταλλάξεων στην ΥΜΚ, αφ' ετέρου στην επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων, ρυθμιστικών γονιδίων και πολυμορφισμών, με άγνωστο ως τώρα μηχανισμό. Καθώς οι τεχνικές γονιδιακού προσδιορισμού βελτιώνονται επιτρέποντας την ανάλυση μεγαλύτερου όγκου δεδομένων σε μικρότερο χρονικό διάστημα, πιθανώς τέτοιες αναλογίες να προκύψουν, βελτιώνοντας τα μοντέλα διαστρωμάτωσης κινδύνου σε ασθενείς με ΥΜΚ [140].

Γ. Σημαντικού βαθμού απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας (LoE: B) [113, 122, 141, 142].

Αν και μερικές μελέτες δεν έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ της απόφραξης του Χώρου Εξόδου της Αριστερής Κοιλίας (ΧΕΑΚ) και του ΑΚΘ [107, 117], άλλες μελέτες παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά ΑΚΘ μεταξύ ασθενών με κλίση πίεσης ηρεμίας στο ΧΕΑΚ ≥ 30 mmHg [113, 122] αναφέροντας μάλιστα πως ο κίνδυνος συσχετίζεται θετικά με τη βαρύτητα της απόφραξης του ΧΕΑΚ [122]. Αντιστρόφως, άρση της απόφραξης του ΧΕΑΚ μετά από χειρουργική μυεκτομή σχετίζεται με χαμηλά ποσοστά ΑΚΘ [143, 144]. Ένας περιορισμός στο χαρακτηρισμό της απόφραξης του ΧΕΑΚ ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου είναι το γεγονός ότι η απόφραξη στην ΥΜΚ είναι δυναμική και ιδιαίτερα μεταβλητή από ώρα σε ώρα σε τέτοιο βαθμό ώστε η κλίση πίεσης μπορεί να είναι μη ανιχνεύσιμη κατά τη μία εκτίμηση, ενώ την επόμενη μέρα (ή ακόμα και μετά από λίγη ώρα μετά την πρώτη

εκτίμηση μέσα στην ίδια μέρα) να αξιολογείται ως μετρίου ή σοβαρού βαθμού [145, 146]. Η μεταβλητότητα αυτή κάνει δύσκολη όχι μόνο την εκτίμηση σε μεμονωμένους ασθενείς αλλά εξηγεί και τη δυσκολία στην εξαγωγή στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων από μικρότερες μελέτες.

Σημαντική θέση στις οδηγίες του 2011 γίνεται για ένα υποσύνολο ασθενών με ΥΜΚ στους οποίους παρατηρείται λεπτοτοιχωματικό ανεύρυσμα της κορυφής της αριστερής κοιλίας σχετιζόμενο με περιοχική ουλοποίηση του μυοκαρδίου (επιπολασμός περίπου 2%) [147, 148]. Οι ασθενείς αυτοί θεωρείται ότι εμφανίζουν περισσότερα δυσμενή συμβάματα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής τους, συμπεριλαμβανομένης της προοδευτικής καρδιακής ανεπάρκειας, η οποία εξελίσσεται προς το τελικό στάδιο, όπως επίσης και ΑΚΘ. Αν και τα δεδομένα αναφορικά με τα ανευρύσματα της κορυφής της αριστερής κοιλίας είναι περιορισμένα, κρίνεται ότι η διαταραχή αυτή πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ορισμένες περιπτώσεις κατά τη διαστρωμάτωση κινδύνου.

Με βάση τις οδηγίες (**Σχήμα 5**), εμφύτευση ICD συστήνεται στους ασθενείς με ΥΜΚ και

A. Οικογενειακό ιστορικό ΑΚΘ λόγω ΥΜΚ σε έναν ή περισσότερους πρώτου βαθμού συγγενείς (Class IIa, LoE: C) [149]

B. Μέγιστο πάχος τοιχώματος αριστερής κοιλίας $\geq 30\text{mm}$ (Class IIa, LoE: C) [116, 117, 150, 151]

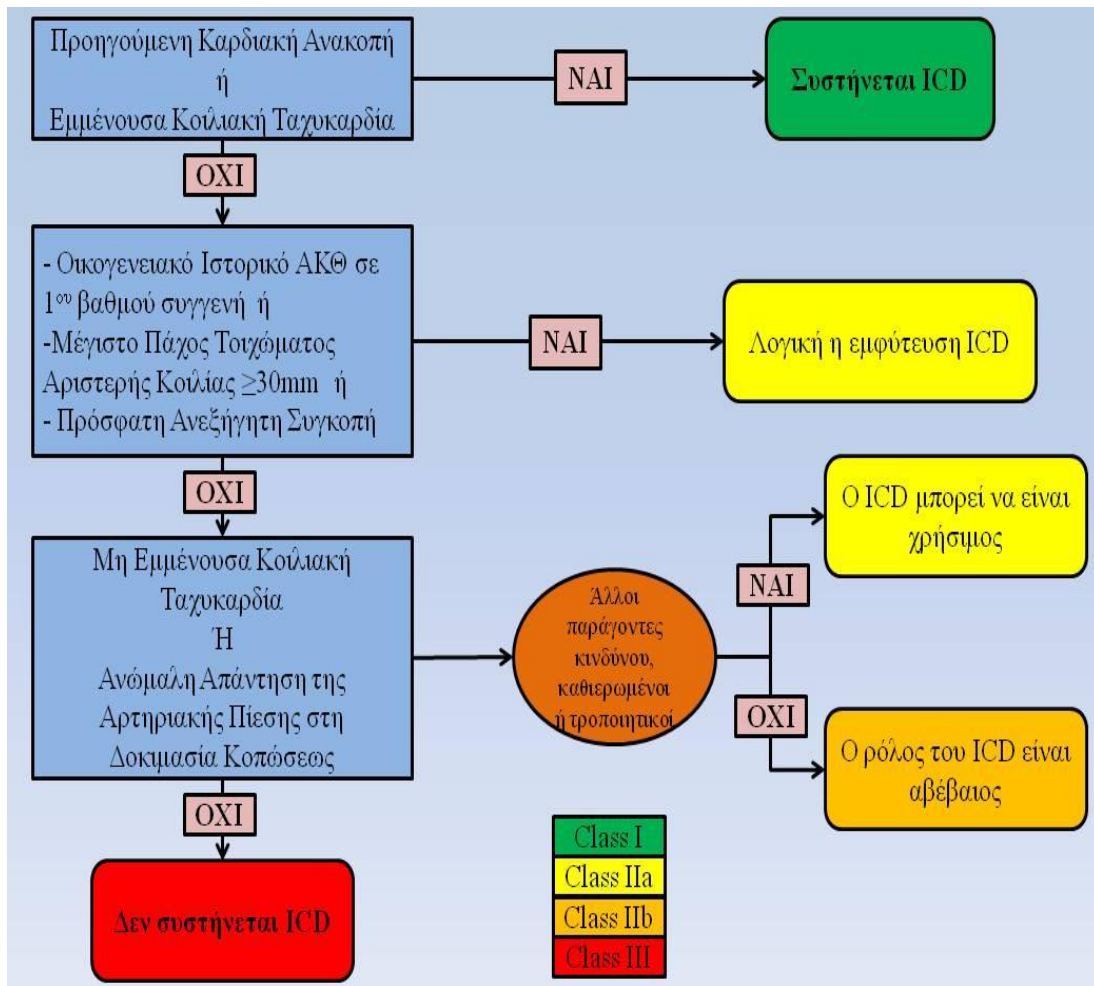
Γ. Ένα ή περισσότερα ανεξήγητα συγκοπτικά επεισόδια εντός των τελευταίων έξι μηνών (Class IIa, LoE: C) [127]

Δ. Μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία (ιδίως για ασθενείς νεότερους από 30 ετών) και έναν ακόμη παράγοντα κινδύνου ή τροποποιητικό παράγοντα (Class IIa, LoE: C) [79, 152],

Ε. Ανώμαλη απάντηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη δοκιμασία κόπωσης και έναν ακόμη παράγοντα κινδύνου ή τροποποιητικό παράγοντα (Class IIa, LoE: C) [113-115].

Λογική θεωρείται και η σύσταση για εμφύτευση ICD σε υψηλού κινδύνου παιδιά με ΥΜΚ, βάσει ανεξήγητων συγκοπτικών επεισοδίων, εκτεταμένης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας ή οικογενειακού ιστορικού ΑΚΘ, αφού ληφθεί υπόψη το σχετικά υψηλό ποσοστό μακροχρόνιων επιπλοκών της εμφύτευσης του ICD (Class IIa, LoE: C)

Τέλος, η χρησιμότητα ενός ICD παραμένει αβέβαιη σε ασθενείς με ΥΜΚ και μεμονωμένες ριπές μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας [79] ή ανώμαλη απάντηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη δοκιμασία κοπώσεως [113-115] επί απουσίας άλλων παραγόντων κινδύνου ή τροποποιητικών παραγόντων (Class IIb, LoE: C)



Σχήμα 5: Συστάσεις για εμφύτευση ICD σε ασθενείς με ΥΜΚ

ICD: Implantable Cardioverter-Defibrillator, ΥΜΚ: Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια, ΑΚΘ: Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος

Συνοψίζοντας, οι κατευθυντήριες οδηγίες των ACC/AHA του 2011 συστήνουν την εμφύτευση ICD ως λογική θεραπεία σε ασθενείς με 1 μόνο παράγοντα κινδύνου αν αυτός είναι το οικογενειακό ιστορικό ΑΚΘ, η εκτεταμένη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ή τα ανεξήγητα συγκοπτικά επεισόδια, ενώ η παρουσία μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας και της ανώμαλης απάντησης της αρτηριακής πίεσης κατά τη δοκιμασία κοπώσεως στοιχειοθετούν την εμφύτευση ICD μόνο επί συνύπαρξης ενός ή περισσότερων τροποποιητικών παραγόντων.

Αξιοσημείωτο είναι ότι η εμφύτευση ICD σε ασθενείς με ΥΜΚ και 1 μόνο παράγοντα βασίστηκε σε σημαντικό βαθμό στην “*International HCM-ICD Registry*” [82], στην οποία ο αριθμός των παραγόντων κινδύνου δεν συσχετίστηκε με το ποσοστό των μεταγενέστερων κατάλληλων εκφορτίσεων των ICD στους ασθενείς οι οποίοι είχαν θεωρηθεί υψηλού κινδύνου κι έλαβαν ICD. Τα δεδομένα της μελέτης υποδείκνυαν πως η παρουσία ενός και μόνο παράγοντα κινδύνου είναι αρκετή ώστε να δικαιολογήσει την εμφύτευση ICD, αν και υπογραμμίζουν πως οι αποφάσεις αυτές πρέπει πάντα να εξατομικεύονται με βάση την ηλικία, την ισχύ του παράγοντα κινδύνου και την αξιολόγηση της μακροχρόνιας σχέσης κινδύνου-οφέλους που φέρει η θεραπεία με ICD [82, 153].

2.7.3 2014 – Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας για την Πρωτογενή Πρόληψη του ΑΚΘ στην ΥΜΚ

Μετά τις κοινές κατευθυντήριες οδηγίες των ACC/ESC του 2003 και τις κατευθυντήριες οδηγίες των ACC/AHA του 2011, το 2014 εκδόθησαν νέες επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες από την ESC [1]. Η Στοιχεία από μελέτες δείχνουν πως οι αλγόριθμοι που χρησιμοποιήθηκαν στις οδηγίες του ACC/AHA, με τη χρήση των καθιερωμένων και τροποποιητικών παραγόντων κινδύνου, εμφανίζουν χαμηλή θετική προγνωστική αξία (10,5 την πενταετία [103]) καθώς υπερεκτιμούν τον κίνδυνο οδηγώντας πολλούς ασθενείς σε προφυλακτική εμφύτευση ICD, οι οποίοι τελικά δεν προχωρούν σε πρόσφορες εκφορτίσεις. Σε μια προσπάθεια βελτιστοποίησης της επιλογής των ασθενών που υποβάλλονται σε εμφύτευση ICD με συνεκτίμηση της σχετικής βαρύτητας των παραγόντων κινδύνου και της ηλικίας, οι O' Mahony και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν τα δεδομένα μιας αναδρομικής πολυκεντρικής διαχρονικής μελέτης σε πληθυσμό 3675 ασθενών με ΥΜΚ και δημιούργησαν ένα προγνωστικό μοντέλο ΑΚΘ για τη νόσο [154]. Το μοντέλο αυτό, από το οποίο έχει αποκλειστεί η ανώμαλη απάντηση της αρτηριακής πίεσης στη δοκιμασία κοπώσεως ως παράγοντας κινδύνου, παρέχει εξατομικευμένα τον 5ετή κίνδυνο και υπολογίζεται από τον τύπο:

$$\text{Probability}_{\text{SCD at 5 years}} = 1 - 0,998^{\exp(\text{Prognostic Index})}$$

όπου Prognostic Index = {0,15939858 x μέγιστο πάχος τοιχώματος αριστερής κοιλίας (mm)} – {0,00294271 x (μέγιστο πάχος τοιχώματος αριστερής κοιλίας)² (mm²)} + {0,0259082 x διάμετρος αριστερού κόλπου (mm)} + {0,00446131 x μέγιστη (ηρεμία/Valsalva) κλίση πίεσης στο ΧΕΑΚ (mmHg)} + {0,4583082 x οικογενειακό ιστορικό ΑΚΘ} + {0,82639195 x μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία} + {0,71650361 x ανεξήγητα συγκοπτικά επεισόδια} – {0,01799934 ηλικία κατά την κλινική εκτίμηση (έτη)}.

Οι παράγοντες που συνυπολογίστηκαν στο μοντέλο για την εκτίμηση της εξατομικευμένης πιθανότητας ΑΚΘ στα πέντε χρόνια είναι οι εξής (Πίνακας 6):

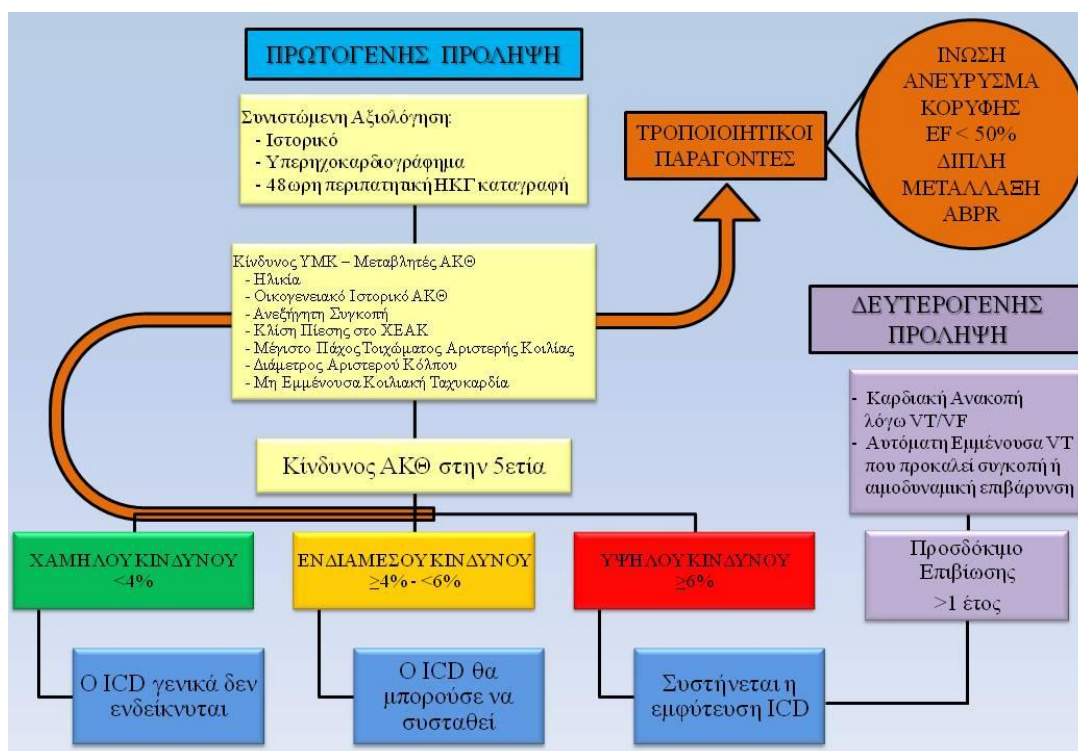
- Ηλικία
- Οικογενειακό Ιστορικό ΑΚΘ
- Μη Εμμένουσα Κοιλιακή Ταχυκαρδία
- Μέγιστο Πάχος Τοιχώματος Αριστερής Κοιλίας
- Συγκοπτικό Επεισόδιο
- Διάμετρος Αριστερού Κόλπου
- Λειτουργική Απόφραξη του Χώρου Εξόδου της Αριστερής Κοιλίας (ΧΕΑΚ)

Πίνακας 6: Κύρια Κλινικά Χαρακτηριστικά Σχετιζόμενα με Αυξημένο Κίνδυνο ΑΚΘ

Παράγοντες Κινδύνου	Σχόλια
Ηλικία	<ul style="list-style-type: none"> • Η επίδραση της ηλικίας στον ΑΚΘ έχει ερευνηθεί σε μια σειρά μελετών [113, 127, 142, 154-158], από τις οποίες δύο έχουν δείξει σημαντική συσχέτιση, με αύξηση του κινδύνου για ΑΚΘ σε νεαρότερους ασθενείς [127, 154] • Μερικοί παράγοντες κινδύνου (μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία [152], σοβαρού βαθμού υπερτροφία της αριστερής κοιλίας [159] και ανεξήγητα συγκοπτικά επεισόδια [127]) φαίνεται να είναι πιο σημαντικοί σε νεαρότερους ασθενείς
Μη Εμμένουσα Κοιλιακή Ταχυκαρδία	<ul style="list-style-type: none"> • Επεισόδια μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας (οριζόμενα ως ριπές ≥ 3 διαδοχικών κοιλιακών έκτακτων συστολών συχνότητας >120 παλμών/λεπτό και διάρκειας <30 δευτερολέπτων) συμβαίνουν στο 20-30% των ασθενών κατά την περιπατητική καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΑΚΘ [122, 152, 154, 156, 160, 161] • Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η συχνότητα εμφάνισης, η διάρκεια ή η κοιλιακή συχνότητα της μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας επηρεάζουν τον κίνδυνο για ΑΚΘ [107, 152]
Μέγιστο Πάχος Τοιχώματος Αριστερής Κοιλίας	<ul style="list-style-type: none"> • Η βαρύτητα και η έκταση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας σχετίζονται με τον κίνδυνο ΑΚΘ [117, 150, 152, 155] • Αρκετές μελέτες έχουν δείξει υψηλότερο κίνδυνο για ΑΚΘ σε ασθενείς με μέγιστο πάχος τοιχώματος αριστερής κοιλίας ≥ 30mm, αλλά υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για ασθενείς με πολύ σοβαρού βαθμού υπερτροφία (≥ 35mm) [116, 117, 141, 152, 154, 155, 160, 162]
Οικογενειακό Ιστορικό ΑΚΘ σε νεαρή ηλικία	<ul style="list-style-type: none"> • Αν και οι ορισμοί ποικίλουν [113, 116, 117, 154], κλινικά σημαντικό οικογενειακό ιστορικό ΑΚΘ θεωρείται όταν ένας ή περισσότεροι πρώτου βαθμού συγγενείς ηλικίας <40 ετών απεβίωσαν αιφνιδίως με ή χωρίς διάγνωση ΥΜΚ ή όταν ΑΚΘ συνέβη σε πρώτου βαθμού συγγενή με διεγνωσμένη ΥΜΚ σε οποιαδήποτε ηλικία
Συγκοπτικά Επεισόδια	<ul style="list-style-type: none"> • Τα συγκοπτικά επεισόδια είναι συνήθη στους ασθενείς με ΥΜΚ αλλά η αξιολόγησή τους είναι δύσκολη καθώς οφείλονται σε ποικίλα αίτια [163] • Μη νευροκαρδιογενή συγκοπτικά επεισόδια για τα οποία δεν ανευρίσκεται σαφής εξήγηση μετά από διερεύνηση συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ΑΚΘ [122, 127, 141, 154, 157, 160, 161] • Τα επεισόδια που συνέβησαν εντός του τελευταίου 6μήνου πριν την κλινική εκτίμηση θεωρείται ότι εμφανίζουν μεγαλύτερη προβλεπτική αξία για ΑΚΘ [127]
Διάμετρος Αριστερού Κόλπου	<ul style="list-style-type: none"> • Δύο μελέτες αναφέρουν θετική συσχέτιση ανάμεσα στη διάμετρο του αριστερού κόλπου και τον κίνδυνο για ΑΚΘ [127, 154]. Δεν υπάρχουν δεδομένα, ωστόσο, που να συσχετίζουν τον ΑΚΘ με την επιφάνεια ή τον όγκο του αριστερού κόλπου. Η μέτρηση της διαμέτρου του αριστερού κόλπου συμβάλλει επίσης στην εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής
Απόφραξη του ΧΕΑΚ	<ul style="list-style-type: none"> • Μία σειρά μελετών αναφέρουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της απόφραξης του ΧΕΑΚ και του κινδύνου ΑΚΘ [116, 122, 142, 154, 161, 164]. Αρκετά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα, μεταξύ αυτών και η προγνωστική αξία της προκλητής απόφραξης του ΧΕΑΚ και της επίδρασης της θεραπείας (φαρμακευτικής ή επεμβατικής) στον κίνδυνο ΑΚΘ
Απάντηση της Αρτηριακής Πίεσης στη Δοκιμασία Κοπώσεως	<ul style="list-style-type: none"> • Περίπου το 1/3 των ενήλικων ασθενών με ΥΜΚ παρουσιάζουν ανώμαλη απάντηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τη δοκιμασία κοπώσεως, οφειλόμενη σε απρόσφορη πτώση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων ή σε χαμηλή εφεδρεία καρδιακής παροχής [165, 166] • Έχουν αναφερθεί ποικίλοι διαφορετικοί ορισμοί για την ανώμαλη απάντηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη δοκιμασία κοπώσεως στους ασθενείς με ΥΜΚ [116, 122, 152, 161]. Για τους σκοπούς των παρόντων κατευθυντήριων οδηγιών, ως ανώμαλη απάντηση της αρτηριακής πίεσης ορίζεται η αδυναμία αύξησης της συστολικής αρτηριακής πίεσης ≥ 20mmHg από την ηρεμία στη μέγιστη άσκηση ή ως η πτώση ≥ 20mmHg από τη μέγιστη πίεση [115] • Η ανώμαλη απάντηση της αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΑΚΘ σε ασθενείς ≤ 40 ετών [115], ενώ η προγνωστική της αξία σε ασθενείς ≥ 40 ετών παραμένει αδιευκρίνιστη

ΑΚΘ: Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος, ΥΜΚ: Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια, ΧΕΑΚ: Χώρος Εξόδου Αριστερής Κοιλίας

Αφού οι ασθενείς (ηλικίας ≥ 16 ετών) περάσουν ένα συγκεκριμένο κλινικό έλεγχο όπου καταγράφονται όλοι οι προγνωστικοί δείκτες του νέου μοντέλου κινδύνου (HCM Risk SCD-model) υπολογίζεται ο 5ετής κίνδυνος ΑΚΘ, βάσει του οποίου οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται σε τρεις ομάδες, κάθε μία από τις οποίες λαμβάνει διαφορετική σύσταση αναφορικά με την ανάγκη εμφύτευσης ICD (Σχήμα 6). Οι συστάσεις σε κάθε κατηγορία βασίζονται όχι αποκλειστικά στο απόλυτο στατιστικό ρίσκο, αλλά λαμβάνουν ακόμη υπόψη την ηλικία και τη γενική κατάσταση της υγείας του ασθενούς, καθώς επίσης και κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες και την ψυχική επιβάρυνση που θα επιφέρει η συσκευή.



Σχήμα 6: Διάγραμμα ροής για την εμφύτευση ICD σε ασθενείς με ΥΜΚ βάσει της διαστρωμάτωσης κινδύνου για ΑΚΘ με το *HCM Risk-SCD score*. Τροποποιημένο από τις κατευθυντήριες οδηγίες του ESC ώστε να παρουσιάζονται και οι τροποποιητικοί παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη στις περιπτώσεις ενδιάμεσου κινδύνου.

ICD: Implantable Cardioverter-Defibrillator, ΥΜΚ: Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια, ΑΚΘ: Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος, HCM Risk-SCD: Hypertrophic Cardiomyopathy Risk – Sudden Cardiac Death, ESC: European Society of Cardiology, ΗΚΓ: ηλεκτροκαρδιογραφική, ΧΕΑΚ: Χώρος Εξόδου της Αριστερής Κοιλίας, EF: Ejection Fraction, ABPR: Abnormal Blood Pressure Response, VT: Ventricular Tachycardia, VF: Ventricular Fibrillation

Ένας τέτοιος υπολογιστής κινδύνου του ΑΚΘ είναι διαθέσιμος στον ιστότοπο της Ομάδας Εργασίας Μυοκαρδιοπαθειών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας: www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/hypertrophic-cardiomyopathy.aspx [1]

Η εμφύτευση ICD δεν συστήνεται όταν ο υπολογιζόμενος 5ετής κίνδυνος για ΑΚΘ είναι <4% και δεν υπάρχουν άλλα κλινικά χαρακτηριστικά πιθανής προγνωστικής αξίας (π.χ. πολλαπλά περιστατικά ΑΚΘ στην οικογένεια ή ανώμαλη απάντηση της πίεσης κατά τη δοκιμασία κοπώσεως) (Class III, Level: B). Επί παρουσίας τέτοιων χαρακτηριστικών, η απόφαση για εμφύτευση συσκευής πρέπει να εξατομικεύεται λαμβάνοντας υπόψη το όφελος έναντι του κόστους των μακροχρόνιων πιθανών επιπλοκών και της επίδρασης της συσκευής στον καθημερινό τρόπο διαβίωσης, την κοινωνικο-οικονομική κατάσταση και ψυχική υγεία του κάθε ασθενούς (Class III, Level: B) [99, 153, 154, 167].

Η εμφύτευση ICD συστήνεται σε ασθενείς με εκτιμώμενο 5ετή κίνδυνο ΑΚΘ $\geq 6\%$ και προσδόκιμο επιβίωσης >1 χρόνο (Class IIa, Level: B) [99, 153, 154, 167].

Στην περίπτωση των ασθενών που ανήκουν στην κατηγορία ενδιάμεσου κινδύνου ($\geq 4\%$ - <6%), η παρουσία άλλων παραγόντων που εντείνουν τον κίνδυνο και δεν περιέχονται στο νέο μοντέλο, όπως η ανώμαλη απάντηση της αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση, η παρουσία ίνωσης στην αριστερή κοιλία στη μαγνητική τομογραφία καρδιάς με την ανίχνευση της καθυστερημένης ενίσχυσης του γαδολινίου), το επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης, το ανεύρυσμα στην κορυφή της αριστερής κοιλίας και η διπλή μετάλλαξη, λειτουργούν ενισχυτικά προς την κατεύθυνση της εμφύτευσης ICD [99, 153, 154, 167].

2.7.3.A Κριτική του *HCM Risk-SCD model*

Οι κυριότερες διαφορές ανάμεσα στο ευρωπαϊκό *HCM Risk-SCD model* και στον αλγόριθμο διαστρωμάτωσης κινδύνου των οδηγιών των ACC/AHA συνοψίζονται στον **Πίνακα 7** [1, 41, 69].

Το νέο ευρωπαϊκό μοντέλο αναπτύχθηκε με στόχο τη βελτίωση της διαστρωμάτωσης κινδύνου για ΑΚΘ σε ασθενείς με ΥΜΚ και παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα.

Ένα από τα πλεονεκτήματα είναι πως η επίδραση της καρδιακής αναδιαμόρφωσης λαμβάνεται πλέον υπόψη. Η ΥΜΚ δεν είναι μια στατική νόσος. Πιο συγκεκριμένα, ο Olivetto και οι συνεργάτες του ταυτοποίησαν τέσσερα κλινικά στάδια της νόσου και έδειξαν πως η εξέλιξή της συσχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για ΑΚΘ· από 0,5-1%/έτος στους ασθενείς με τον κλασικό φαινότυπο (κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας >65% και ποικίλη συμπτωματολογία) στο 10%/έτος στους ασθενείς με σημαντικού βαθμού συστολική δυσλειτουργία (κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας <50% και βαριά συμπτωματολογία) [168]. Ενώ αυτή η προοδευτική αύξηση του κινδύνου δεν λαμβάνεται υπόψη από τον αλγόριθμο των ACC/AHA, το ευρωπαϊκό *HCM Risk-SCD model* στηρίζεται εν μέρει σε παράγοντες που αντικατοπτρίζουν την πρόοδο της νόσου, όπως είναι το μέγιστο πάχος τους τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, η διάμετρος του αριστερού κόλπου και η κλίση πίεσης στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας.

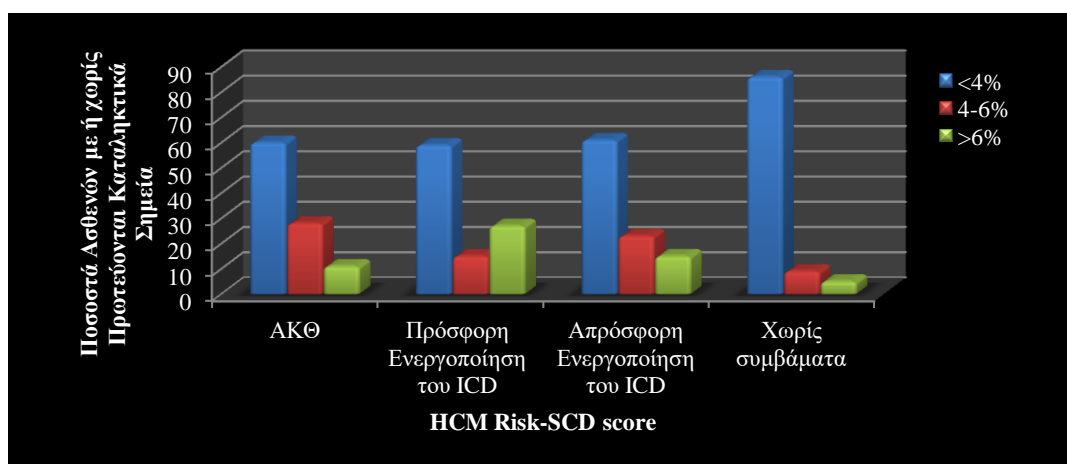
Πίνακας 7: Σύγκριση των μοντέλων διαστρωμάτωσης κινδύνου ΑΚΘ σε ασθενείς με ΥΜΚ μεταξύ των κατευθυντήριων οδηγιών της ESC και του ACC/AHA

Παράγοντας Κινδύνου	ESC	ACC / AHA
Ηλικία (έτη)	Ηλικία κατά την εκτίμηση	Μη ενσωματωμένη στον αλγόριθμο διαστρωμάτωσης κινδύνου. Αξιοσημείωτα, οι κατευθυντήριες οδηγίες απευθύνονται σε ασθενείς ηλικίας <30 ετών με μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία
Μέγιστο Πάχος Τοιχώματος Αριστερής Κοιλίας (mm)	Χρήση ως συνεχούς μεταβλητής. Μη γραμμική σχέση ανάμεσα στο μέγιστο πάχος τοιχώματος της αριστερής κοιλίας και στον κίνδυνο ΑΚΘ.	Χρήση ως δυαδικής μεταβλητής, όπου το μέγιστο πάχος τοιχώματος της αριστερής κοιλίας ≥ 30 mm θεωρείται κύριος παράγοντας κινδύνου
Κλίση Πίεσης στο ΧΕΑΚ (mmHg)	Η μέγιστη κλίση πίεσης στο ΧΕΑΚ προσδιοριζόμενη κατά την ηρεμία ή κατά το χειρισμό Valsalva, ανεξαρτήτως φαρμακευτικής αγωγής	Μη ενσωματωμένη στον αλγόριθμο διαστρωμάτωσης κινδύνου
Διάμετρος Αριστερού Κόλπου	Διάμετρος αριστερού κόλπου προσδιοριζόμενη με δισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία ή με M-mode	Μη ενσωματωμένη στον αλγόριθμο διαστρωμάτωσης κινδύνου
Μη Εμμένουσα Κοιλιακή Ταχυκαρδία	Δυαδική μεταβλητή (Ναι = 1, Όχι = 0)	Ελάσσων παράγοντας κινδύνου. Συνιστά ένδειξη εμφύτευσης ICD επί παρουσίας άλλου τροποποιητή του κινδύνου για ΑΚΘ
Οικογενειακό Ιστορικό ΑΚΘ	Δυαδική μεταβλητή (Ναι = 1, Όχι = 0)	Μείζων παράγοντας κινδύνου. Συνιστά ένδειξη εμφύτευσης ICD ως αποκλειστικός παράγοντας κινδύνου
Ανεξήγητα Συγκοπτικά Επεισόδια	Δυαδική μεταβλητή (Ναι = 1, Όχι = 0), ιστορικό συγκοπτικού επεισοδίου ανεξαρτήτως του χρόνου που συνέβη	Ανεξήγητο συγκοπτικό επεισόδιο εντός του τελευταίου εξαμήνου θεωρείται μείζων παράγοντας κινδύνου. Συνιστά ένδειξη εμφύτευσης ICD ως αποκλειστικός παράγοντας κινδύνου
Ανώμαλη Απάντηση της Αρτηριακής Πίεσης στη Δοκιμασία Κοπώσεως	Μη ενσωματωμένη στο προβλεπτικό μοντέλο	Ελάσσων παράγοντας κινδύνου. Συνιστά ένδειξη εμφύτευσης ICD επί παρουσίας άλλου τροποποιητή του κινδύνου για ΑΚΘ
Τροποποιητές Κινδύνου (Καθυστερημένη Ενίσχυση Γαδολινίου στη Μαγνητική Τομογραφία Καρδιάς, Μεγάλου Μεγέθους Ανεύρυσμα Κορυφής Αριστερής Κοιλίας)	Μη ενσωματωμένοι στο προβλεπτικό μοντέλο	Υποστηρίζουν την εμφύτευση ICD σε αμφιλεγόμενα/οριακά περιστατικά

ΑΚΘ: Αφνίδιος Καρδιακός Θάνατος, ΥΜΚ: Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια, ESC: European Society of Cardiology, ACC: American College of Cardiology, AHA: American Heart Association, ΧΕΑΚ: Χώρος Εξόδου Αριστερής Κοιλίας, ICD: Implantable Cardioverter-Defibrillator,

Σε πολλές σειρές ασθενών εφαρμόστηκε αναδρομικά το *HCM Risk-SCD model* με στόχο την αξιολόγηση του νέου υπολογιστή κινδύνου και τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας και της προγνωστικής του αξίας στην πρόληψη του ΑΚΘ.

Σε μια αναδρομική μελέτη από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, ο Maron και οι συνεργάτες του συνέκριναν τον υπολογιζόμενο κίνδυνο ΑΚΘ με το πραγματικό ποσοστό ΑΚΘ κατά τη διάρκεια μακράς παρακολούθησης σε 1629 ασθενείς με ΥΜΚ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το ευρωπαϊκό μοντέλο φάνηκε αναξιόπιστο και με χαμηλή ευαισθησία υποεκτιμώντας σημαντικά τον κίνδυνο ΑΚΘ. Πιο αναλυτικά, από τους 35 ασθενείς οι οποίοι απεβίωσαν λόγω ΑΚΘ μόνο οι 4 (11%) είχαν υψηλό προβλεπόμενο σκορ κινδύνου (>6%/πενταετία) και θεωρούνταν κατάλληλοι για εμφύτευση ICD, ενώ οι περισσότεροι (21 ασθενείς, 60%) είχαν σκορ <4%/πενταετία το οποίο σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες δεν δικαιολογεί την εμφύτευση ICD. Επιπρόσθετα, από τους 46 ασθενείς οι οποίοι βίωσαν πρόσφορες ενεργοποιήσεις των ICDs λόγω κοιλιακής ταχυκαρδίας/μαρμαρυγής, οι 27 (59%) είχαν σκορ <4%/πενταετία, χαρακτηριζόμενοι από τους Ευρωπαίους ως ακατάλληλοι για εμφύτευση ICD, ενώ μόνο 12 ασθενείς (26%) είχαν σκορ >6%/πενταετία και θα ελάμβαναν ICD (**Σχήμα 7**) [169].



Σχήμα 7: Επίπτωση πρωτογενούς καταληκτικού σημείου βάσει *HCM Risk-SCD score*
ΑΚΘ: Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος, ICD: Implantable Cardioverter-Defibrillator

Υπάρχουν, ωστόσο, αρκετές μελέτες που επιβεβαιώνουν την υπεροχή του *HCM Risk-SCD model* έναντι του αμερικανικού αλγορίθμου διαστρωμάτωσης κινδύνου. Μία από αυτές πραγματοποιήθηκε σε 172 κινέζους ασθενείς χωρίς ατομικό ιστορικό ΑΚΘ. Οι ερευνητές έδειξαν πως τα προβλεπόμενα ποσοστά συμβαμάτων ΑΚΘ, όπως προβλέπονται βάσει του *HCM Risk-SCD model* είναι στην πραγματικότητα χαμηλότερα από αυτά που όντως συμβαίνουν, με την αποτελεσματικότητα πρόβλεψης και την ένδειξη εμφύτευσης ICD, ωστόσο, να είναι καλύτερες από αυτές του αμερικανικού αλγορίθμου διαστρωμάτωσης κινδύνου [170]. Σε μία άλλη μελέτη από τη Νότια Αμερική, ο Fernandez και οι συνεργάτες του σημείωσαν την επικύρωση του νέου ευρωπαϊκού μοντέλου καθώς φάνηκε ανώτερο στην πρόβλεψη του ΑΚΘ σε 502 ασθενείς με ΥΜΚ [171]. Σε συμφωνία με τις παραπάνω μελέτες, έρχονται και τα αποτελέσματα της μελέτης του Vriesendorp, στα οποία φάνηκε υπεροχή του ευρωπαϊκού μοντέλου έναντι των προηγούμενων αλγορίθμων διαστρωμάτωσης αναφορικά με την ακριβέστερη ικανότητα διάκρισης 706 ασθενών με ΥΜΚ χωρίς ατομικό ιστορικό ΑΚΘ σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου για ΑΚΘ και στην ένδειξη για εμφύτευση ICD ως μέτρο πρωτογενούς πρόληψης [172]. Επιπρόσθετα, σε μια μικρή αναδρομική μελέτη παρατήρησης από την Ισπανία με 44 ασθενείς με ΥΜΚ στους εμφυτεύθηκε ICD για την πρωτογενή πρόληψη του ΑΚΘ λόγω παρουσίας τουλάχιστον ενός εκ των κλασικών παραγόντων κινδύνου (κατευθυντήριες οδηγίες 2011 ACC/AHA), το υψηλό (>6%/πενταετία) σκορ του *HCM Risk-SCD model* ήταν ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας, σε σύγκριση με τους άλλους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, που συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τις πρόσφορες ενεργοποιήσεις των ICDs, καθώς 2 από τους 18 ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου (11,1%) και 6 από τους 19 ασθενείς υψηλού κινδύνου (32%) βίωσαν πρόσφορες ενεργοποιήσεις του ICD, ενώ κανένας από τους 11 ασθενείς χαμηλού κινδύνου δεν βίωσε πρόσφορη

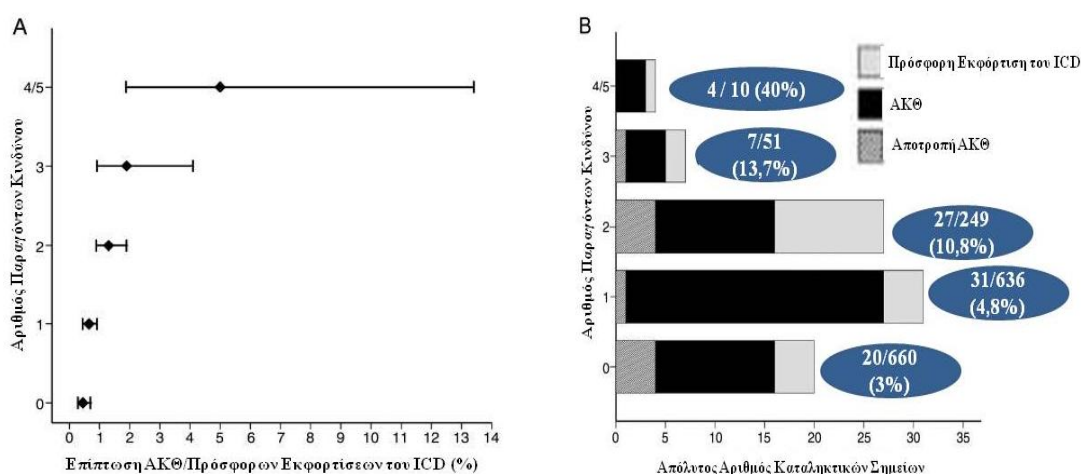
ενεργοποίηση της συσκευής κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ($4,14 \pm 2,79$ έτη) [173]. Τέλος, σε μια μετα-ανάλυση με συνολικά 7291 ασθενείς με ΥΜΚ οι οποίοι διαστρωματώθηκαν βάσει του *HCM Risk-SCD model* φάνηκε πως η επίπτωση του ΑΚΘ ήταν 1,01%, 2,43% και 8,4% σε ασθενείς χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου, αντίστοιχα [174].

2.7.4 «Γκρίζα Ζώνη», Όταν η λήψη αποφάσεων καθίσταται δυσχερής

Με την ανωτέρω ανάλυση των οδηγιών του 2003, του 2011 και του 2014 κατέστη σαφής η σύσταση για εμφύτευση ICD όταν είναι παρόντες δύο ή περισσότεροι παράγοντες κινδύνου [42] ή όταν οι ασθενείς εμφανίζουν υπολογιζόμενο *HCM Risk-SCD score* >6%/πενταετία [1]. Ωστόσο, η λήψη αποφάσεων για εμφύτευση ICD εφαρμόζοντας είτε τις κατευθυντήριες οδηγίες του ACC/AHA είτε τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες με το αντίστοιχο προβλεπτικό μοντέλο παρουσιάζει δυσκολίες στις περιπτώσεις ασθενών με κανέναν και κυρίως με έναν παράγοντα κινδύνου ή ασθενών με *HCM Risk-SCD score* κάτω από 4%/πενταετία. Το πρόβλημα αυτό γίνεται ιδιαίτερα εμφανές σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη παρατήρησης του O' Mahony και των συνεργατών του με 1606 ασθενείς με ΥΜΚ, των οποίων το προφίλ παραγόντων κινδύνου φαίνεται στον **Πίνακα 8** [103].

Πίνακας 8: Επιπολασμός κύριων παραγόντων κινδύνου για ΑΚΘ σε ασθενείς με ΥΜΚ	
Καθιερωμένοι Παράγοντες Κινδύνου	Αριθμός Ασθενών (%)
Οικογενειακό Ιστορικό ΑΚΘ	481 (30%)
Μη Εμμένουσα Κοιλιακή Ταχυκαρδία	297 (18%)
Ανεξήγητα Συγκοπτικά Επεισόδια	276 (17%)
Ανώμαλη Απάντηση της Αρτηριακής Πίεσης στη Δοκιμασία Κοπώσεως	158 (24%)
Μέγιστο Πάχος Τοιχώματος Αριστερής Κοιλίας $\geq 30\text{mm}$	116 (7%)
Προφίλ Ασθενών (Αριθμός Παραγόντων Κινδύνου)	Αριθμός Ασθενών (%)
0	660 (41%)
1	636 (40%)
2	249 (15%)
3	51 (3%)
4	9 (0,6%)
5	1 (0,06%)
ΑΚΘ: Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος, ΥΜΚ: Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια	

Αξιοσημείωτο είναι πως στη μελέτη αυτή καταδεικνύεται επίσης πως η επίπτωση του ΑΚΘ ή των πρόσφορων εκφορτίσεων των ICDs είναι αντιστρόφως ανάλογη του απόλυτου αριθμού των συμβαμάτων καθώς οι προαναφερθείσες υποομάδες χαμηλού κινδύνου είναι πολυπληθέστερες. Έτσι, παρά τη χαμηλή επίπτωση του ΑΚΘ στους ασθενείς με έναν ή κανέναν παράγοντα κινδύνου, αυτές οι δύο υποομάδες εμφάνισαν την πλειονότητα των συμβαμάτων ΑΚΘ και πρόσφορων εκφορτίσεων των ICDs (57%) στον πληθυσμό μιας μελέτης 1606 ασθενών με ΥΜΚ. Πιο αναλυτικά το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ΑΚΘ ή πρόσφορης ενεργοποίησης του ICD εμφανίστηκε σε 20 (3%) από τους 660 ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου, σε 31 (4,8%) από τους 636 ασθενείς με έναν παράγοντα κινδύνου, σε 27 (10,8%) από τους 249 ασθενείς με δύο παράγοντες κινδύνου, σε 7 (13,7%) από τους 51 ασθενείς με τρεις παράγοντες κινδύνου και σε 4 (40%) από τους 10 ασθενείς με τέσσερις ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (Σχήμα 8 Α&Β).



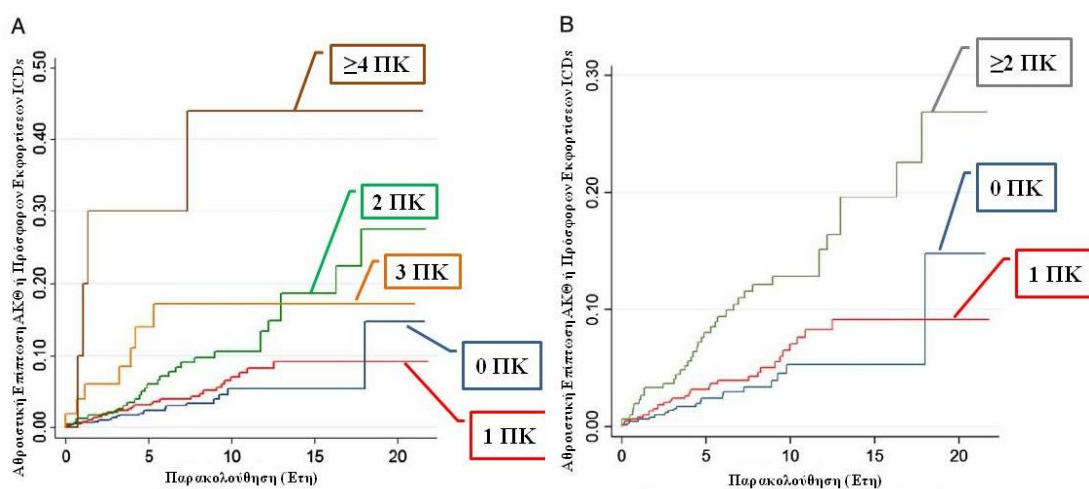
Σχήμα 8: Προφίλ παραγόντων κινδύνου βάσει των κοινών κατευθυντήριων οδηγιών του 2003.

Α) Επίπτωση του ΑΚΘ/Πρόσφορων εκφορτίσεων των ICDs για το προφίλ παραγόντων κινδύνου της κάθε υποομάδας ασθενών.

Β) Τα ιστογράμματα αντιπροσωπεύουν τον απόλυτο αριθμό συμβαμάτων για το προφίλ παραγόντων κινδύνου της κάθε υποομάδας ασθενών. Τα οβάλ πλαίσια απεικονίζουν τον αριθμό των πρωτογενών καταληκτικών σημείων διά τον πληθυσμό της κάθε υποομάδας.

ΑΚΘ: Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος, ICD: Implantable Cardioverter-Defibrillator

Η παρουσία ενός παράγοντα κινδύνου δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του καταληκτικού σημείου σε σύγκριση με την απουσία παραγόντων κινδύνου ($p=0,21$), όπως επίσης δεν φάνηκε σημαντική διαφορά στα καταληκτικά σημεία ανάμεσα στους ασθενείς με έναν παράγοντα κινδύνου ($p=0,75$). Αντίθετα, σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου, αυτοί με πολλαπλούς παράγοντες εμφάνιζαν αυξημένο κίνδυνο για ΑΚΘ (2 παράγοντες κινδύνου: Σχετικός Κίνδυνος: 2,87 & $p \leq 0,001$, 3 παράγοντες κινδύνου: Σχετικός Κίνδυνος 4,32 & $p=0,001$, 4 ή περισσότεροι παράγοντες κινδύνου: Σχετικός Κίνδυνος: 11,37 & $p < 0,0001$) [103] (Σχήμα 9 Α&Β).



Σχήμα 9: Α) Καμπύλες Kaplan-Meier της αθροιστικής συχνότητας του ΑΚΘ ή των πρόσφορων ενεργοποιήσεων των ICDs κατηγοριοποιημένης βάσει του προφίλ παραγόντων κινδύνου.

Β) Καμπύλες Kaplan-Meier της αθροιστικής συχνότητας του ΑΚΘ ή των πρόσφορων ενεργοποιήσεων των ICDs κατηγοριοποιημένης βάσει της παρουσίας πολλαπλών (≥ 2), ενός ή κανενός παράγοντα κινδύνου.

ΑΚΘ: Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος, ICD: Implantable Cardioverter-Defibrillator,

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον εγείρει μία έρευνα του Weissler-Snir και των συνεργατών του οι οποίοι ζήτησαν τη γνώμη ειδικών στην ΥΜΚ, που εργάζονται σε κέντρα αναφοράς για την ΥΜΚ στην Ευρώπη ή στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), αναφορικά με τη σύσταση εμφύτευσης ICD σε εννέα ασθενείς με ΥΜΚ και διαφορετικό προφίλ παραγόντων κινδύνου. Τα αποτελέσματα της μελέτης έφεραν στο φως το ζήτημα των υπάρχουσών διαφορών μεταξύ των προτυποποιημένων συστάσεων των κατευθυντήριων οδηγιών και των αποφάσεων περί εμφύτευσης ICD στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Πιο συγκεκριμένα, ούτε οι ειδικοί από την Ευρώπη ούτε οι ειδικοί από τις ΗΠΑ εφαρμόζουν με συνέπεια τις αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες, ειδικά μάλιστα όταν δεν υπάρχει συμφωνία μεταξύ αυτών. Στις περιπτώσεις αυτές η απόφαση για εμφύτευση ICD βασίζεται κατά κύριο λόγο στην προσωπική κλινική εμπειρία. Λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορές μεταξύ των κατευθυντήριων οδηγιών των ACC/AHA και της ESC (**Πίνακας 7**) καθώς και τα αποτελέσματα της μελέτης, καθίσταται εμφανές πως η κλίση πίεσης στο ΧΕΑΚ και η διάμετρος του αριστερού κόλπου χρησιμοποιούνται από τους Ευρωπαίους ειδικούς σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με αυτόν που προτείνεται από τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, ενώ ένας σημαντικός αριθμός Ευρωπαίων ειδικών θεωρεί την εκτεταμένη καθυστερημένη ενίσχυση του γαδολινίου στη μαγνητική τομογραφία καρδιάς καθώς και το ανεύρυσμα κορυφής της αριστερής κοιλίας σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για ΑΚΘ. Ταυτόχρονα από την άλλη πλευρά του Ατλαντικού, το μέγιστο πάχος τοιχώματος της αριστερής κοιλίας θεωρείται συνεχής παρά δυαδική μεταβλητή από ένα σημαντικό ποσοστό ειδικών [69]. Η ανωτέρω ανάλυση αντανακλά την περιορισμένη κατανόηση της νόσου καθώς και τις σημαντικές ατέλειες των ισχυόντων αλγορίθμων διαστρωμάτωσης και προβλεπτικών μοντέλων. Η σχετική

ανεπάρκεια των χρησιμοποιούμενων παραγόντων κινδύνου ωθεί την έρευνα για τη δοκιμή εναλλακτικών τεχνικών με επιπρόσθετη προβλεπτική αξία [175].

2.8 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΗΣ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΥΜΚ

2.8.1 Η θέση του Ηλεκτροφυσιολογικού Ελέγχου στις Κοινές Κατευθυντήριες Οδηγίες του ACC/ESC του 2003

Σύμφωνα με τις οδηγίες του ACC/ESC το 2003, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και η ΠΚΔ έχουν σημαντική θέση στον προσδιορισμό των ασθενών με ασταθές αρρυθμολογικό υπόστρωμα και υψηλότερο κίνδυνο για ΑΚΘ [124, 176].

Η πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία και η κοιλιακή μαρμαρυγή, οι οποίες αποτελούν τις πιο συχνά προκαλούμενες αρρυθμίες κατά την ΠΚΔ των ασθενών με ΥΜΚ, θεωρήθηκαν μη ειδικές απαντήσεις [106, 177]. Στις έως τότε μελέτες είχε φανεί πως πρωτόκολλα διέγερσης με τρία κοιλιακά ερεθίσματα σπάνια πυροδοτεί μονόμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία σε ασθενείς με ΥΜΚ (σε αντίθεση με ό,τι ίσχυε για τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια), ενώ συνηθέστερα προκαλεί πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή, ακόμα και σε ασθενείς που κρίνονταν χαμηλού κινδύνου για ΑΚΘ. Παράλληλα θεωρήθηκε ότι τα αποτελέσματα της τεχνικής αυτής εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την επιθετικότητα των ακολουθούμενων πρωτοκόλλων διέγερσης. Τέλος, σύμφωνα με τις οδηγίες του 2003 η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη με ή χωρίς ΠΚΔ ίσως είχε αξία σε επιλεγμένους ασθενείς με ανεξήγητα συγκοπτικά επεισόδια [124].

2.8.2 Η θέση του Ηλεκτροφυσιολογικού Ελέγχου στις Κατευθυντήριες Οδηγίες του ACC/AHA του 2011

Η μοναδική αναφορά των οδηγιών των ACC/AHA του 2011 για τον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο (ΗΦΕ) συνίσταται στο ότι η εν λόγω τεχνική δεν πρέπει να εφαρμόζεται ως ρουτίνα στη διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΚΘ των ασθενών με ΥΜΚ (Class III, LoE: C) με ελλιπή βιβλιογραφική υποστήριξη [42, 124]. Παράλληλα, δεν προσδιορίζει καμία συγκεκριμένη ένδειξη του ΗΦΕ.

2.8.3 Η θέση του Ηλεκτροφυσιολογικού Ελέγχου στις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας 2014

Στις ευρωπαϊκές οδηγίες του 2014, η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη έχει ένδειξη Class I, Level: C σε ασθενείς με επίμονα ή επαναλαμβανόμενα επεισόδια υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας (κολπικού πτερυγισμού, κολπικής ταχυκαρδίας, κολποκοιλιακής κομβικής ταχυκαρδίας επανεισόδου ή κολποκοιλιακής ταχυκαρδίας μέσω παραπληρωματικού δεματίου), σε ασθενείς με ενδείξεις φλεβοκομβο-κολπικής νόσου ή κολποκοιλιακού αποκλεισμού [178, 179] καθώς και σε ασθενείς με κοιλιακή προδιέγερση [180]. Αναφέρεται, επίσης, ότι μπορεί να αποβεί χρήσιμη σε επιλεγμένους ασθενείς με καταγεγραμμένη συμπτωματική μονόμορφη εμμένουσα (>30 δευτερολέπτων) κοιλιακή ταχυκαρδία ώστε να αποκαλύψει και πάλι πιθανές θέσεις κατάλυσης αρρυθμογόνων υποστρωμάτων με στόχο τον τερματισμό της προαρρυθμικής δραστηριότητας [181, 182]. Τέλος, και σε αυτές τις οδηγίες τονίζεται ότι η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη με ΠΚΔ αντενδείκνυται τόσο για τη διαστρωμάτωση κινδύνου του ΑΚΘ (Class III, Level: C) όσο και για τη διερεύνηση συγκοπτικών επεισοδίων χωρίς καμία βιβλιογραφική αναφορά.

2.8.4 Ηλεκτροφυσιολογικός Έλεγχος & ΥΜΚ: Ανάλυση της μέχρι τώρα Βιβλιογραφίας

Βάσει των προαναφερθέντων κατευθυντήριων οδηγιών, η προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση (ΠΚΔ) έχει εν ολίγοις εγκαταλειφθεί από τη διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΚΘ στα πλαίσια της ΥΜΚ [1, 42], θεωρούμενη μη σχετιζόμενη με κλινικά συμβάματα, ελλείπουσα σε ειδικότητα και άνευ επιπρόσθετης προγνωστικής αξίας επί των αναίμακτων μεθόδων [183, 184]. Σε αντίθεση με τα ανωτέρω, παλαιότερες μελέτες υποστήριζαν την χρήση της ΠΚΔ στην ΥΜΚ.

Το 1989 ο Fanaparazir και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν μια σειρά 155 ασθενών με ΥΜΚ οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη. Οι ενδείξεις για ηλεκτροφυσιολογική μελέτη ήταν: καρδιακή ανακοπή σε 22 ασθενείς, συγκοπή σε 55 ασθενείς, προσυγκοπτικό επεισόδιο σε 37 ασθενείς, ασυμπτωματική κοιλιακή ταχυκαρδία σε 24 ασθενείς, αίσθημα παλμών σε 10 ασθενείς και ισχυρό οικογενειακό ιστορικό ΑΚΘ σε επτά ασθενείς. 35 ασθενείς (23%) είχαν σημαντικού βαθμού απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας στην ηρεμία. Με την προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση προκλήθηκε μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία σε 22 ασθενείς (14%) και εμμένουσα κοιλιακή ταχυαρρυθμία σε 66 ασθενείς (43%). Η εμμένουσα κοιλιακή ταχυαρρυθμία ήταν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία στους 48 (73%) ασθενείς, μονόμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία στους 16 (24%) ασθενείς και κοιλιακή μαρμαρυγή σε δύο (3%) ασθενείς. Η πρόκληση της κοιλιακής ταχυαρρυθμίας έγινε με δύο έκτακτα ερεθίσματα σε 19 (29%) ασθενείς και με τρία έκτακτα ερεθίσματα σε 47 (71%). Η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε σημαντική συσχέτιση ($p < 0,05$) μεταξύ προκλησιμότητας της εμμένουσας κοιλιακής ταχυαρρυθμίας και ασυμπτωματικής κοιλιακής ταχυκαρδίας στην 24ωρη καταγραφή

του ηλεκτροκαρδιογραφήματος σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανακοπής ή συγκοπής αλλά όχι σε ασθενείς με προσυγκοπτικά επεισόδια ή ασυμπτωματικούς ασθενείς. Από την πολυπαραγοντική ανάλυση προέκυψε ότι οι παράγοντες καρδιακή ανακοπή, συγκοπή, προσυγκοπτικά επεισόδια και απουσία συμπτωμάτων συσχετίστηκαν με φθίνουσα ισχύ με την πρόκληση εμμένουσας κοιλιακής ταχυαρρυθμίας ($p < 0,0002$). Έτσι, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης η πρόκληση εμμένουσας κοιλιακής ταχυαρρυθμίας συμβαίνει συχνότερα σε ασθενείς με βαρύτερη κλινική εικόνα σχετιζόμενη με την ΥΜΚ, η προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση με λιγότερα από τρία έκτακτα ερεθίσματα επάγει εμμένουσα κοιλιακή ταχυαρρυθμία σε ένα μικρό μόνο ποσοστό ασθενών με ΥΜΚ και σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις και η επαγωγή εμμένουσας κοιλιακής ταχυαρρυθμίας (πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία στους περισσότερους ασθενείς) με τρία ή λιγότερα έκτακτα ερεθίσματα αποτελεί παθολογικό εύρημα στην ΥΜΚ και μπορεί να παρέχει χρήσιμη καθοδήγηση στη θεραπεία με εμφύτευση ICD [180].

Τρία χρόνια αργότερα ο Fananarazir (1992) και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν μια σειρά 230 ασθενών με ΥΜΚ οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη με το 36% εξ αυτών να παρουσιάζει προκλητή κοιλιακή ταχυαρρυθμία. Τα ποσοστά 1ετούς, 2ετούς και 5ετούς επιβίωσης ελεύθερης καρδιακών συμβαμάτων για τους ασθενείς με ΥΜΚ και προκλητή εμμένουσα κοιλιακή ταχυαρρυθμία κατά την προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση ήταν 94%, 85% και 48%, αντίστοιχα, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για ασθενείς με ΥΜΚ χωρίς προκλητή κοιλιακή ταχυαρρυθμία κατά την προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση ήταν 100%, 99% και 94%. [124].

Σε μια άλλη μελέτη, ο Zhu (1998) και οι συνεργάτες του συμπεριέλαβαν 53 ασθενείς στους οποίους πραγματοποιήθηκε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, με 19 (35%) εξ αυτών να παρουσιάζουν προκλητή εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία/μαρμαρυγή. Από

αυτούς οι 14 έλαβαν ICD, τρεις αρνήθηκαν την εμφύτευση ICD, ενώ οι υπόλοιποι δύο υποβλήθηκαν σε μεσοκοιλιακή μυοτομή παύοντας να εμφανίζουν προκλητή κοιλιακή ταχυαρρυθμία σε επαναληπτικό ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο μετά τη χειρουργική επέμβαση. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (μέση τιμή 47±31 μήνες) δεν σημειώθηκαν συμβάματα ΑΚΘ στους 34 ασθενείς με αρνητική ηλεκτροφυσιολογική μελέτη. Τρία συμβάματα σημειώθηκαν μεταξύ των 19 ασθενών με προκλητή κοιλιακή ταχυαρρυθμία, με τα δύο εξ αυτών να αφορούν σε ασθενείς που δεν έλαβαν ICD. Ο ένας ασθενής απεβίωσε, ο δεύτερος αναζωογονήθηκε επιτυχώς μετά την ανάπτυξη ευρέων συμπλεγμάτων κοιλιακή ταχυκαρδία συχνότητας 160 παλμών/λεπτό, ενώ ο τρίτος σώθηκε χάρη στην πρόσφορη ενεργοποίηση του ICD [185].

Τέλος, η μελέτη του Saumarez και των συνεργατών του το 2008 ήταν η πρώτη μελέτη προοπτικής εκτίμησης της θετικής προγνωστικής αξίας των παραγόντων κινδύνου για ΑΚΘ στην ΥΜΚ και έδειξε πως μία συγκεκριμένη ηλεκτροφυσιολογική διαταραχή, η κλασματοποίηση των ηλεκτρογραμμάτων, εμφανίζει υψηλότερη προβλεπτική ακρίβεια για τον ΑΚΘ στην ΥΜΚ έναντι των συμβατικών κριτηρίων [186]. Η υπόθεση πως η κλασματοποίηση των ηλεκτρογραμμάτων αντικατοπτρίζει τον κίνδυνο για ΑΚΘ βασίστηκε σε δύο αναδρομικές μελέτες παρατήρησης ασθενών με ΥΜΚ [187, 188] και άλλες μελέτες ασθενών με κίνδυνο για κοιλιακή μαρμαρυγή [189-191]. Σύμφωνα με τις μελέτες αυτές, οι ασθενείς με ΥΜΚ σε υψηλό κίνδυνο για ΑΚΘ μπορούν να διακριθούν από άλλους ασθενείς με μικρότερο κίνδυνο με μια θετική προγνωστική αξία της τάξεως του 40% καθιερώνοντας έτσι ένα ειδικό διακριτικό κριτήριο για ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΑΚΘ [188]. Στην πιο πρόσφατη μελέτη από αυτές, του 2008, ο Saumarez και οι συνεργάτες του συμπεριέλαβαν 179 ασθενείς με ΥΜΚ χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιακή

ανακοπής οι οποίοι παρακολούθηθηκαν κατά μέσο όρο για 4,3 έτη. Από αυτούς οι 24 έλαβαν έναν ICD ως μέτρο πρωτογενούς πρόληψης του ΑΚΘ, ενώ 13 βίωσαν συμβάματα ισοδύναμα με ΑΚΘ. Πιο συγκεκριμένα, έξι ασθενείς βίωσαν πρόσφορη ενεργοποίηση του ICD ενώ από τους υπόλοιπους επτά, οι οποίοι δεν είχαν λάβει ICD, οι τέσσερις απεβίωσαν αιφνιδίως ενώ οι τρεις αναζωογονήθηκαν. Οι επτά ασθενείς που δεν έλαβαν ICD είτε συμπεριλήφθησαν πολύ πρώιμα στη μελέτη, όταν ακόμα η εμφύτευση ICD δεν ήταν επαρκώς καθιερωμένη θεραπευτική επιλογή είτε δεν συγκέντρωναν αρκετούς παράγοντες κινδύνου ώστε να δικαιολογηθεί η εμφύτευση σύμφωνα με τα τότε ισχύοντα κριτήρια [41]. Δύο ασθενείς των οποίων η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη απέβη αρνητική απεβίωσαν αιφνιδίως, ενώ σημειώθηκαν και πέντε απρόσφορες ενεργοποιήσεις των συσκευών λόγω κολπικών αρρυθμιών. Συνολικά η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη με ανάλυση των κλασματοποιημένων ηλεκτρογραμμάτων ταυτοποίησε εννέα ασθενείς ως υψηλού κινδύνου οι οποίοι τελικά βίωσαν ΑΚΘ ή ισοδύναμα συμβάματα και 14 ακόμα ασθενείς ως υψηλού κινδύνου που δεν βίωσαν συμβάματα, επιδεικνύοντας έτσι θετική προγνωστική αξία ίση με 38% στα τέσσερα χρόνια παρακολούθησης. Στην ομάδα των ασθενών με αρνητική ηλεκτροφυσιολογική μελέτη κατά την περίοδο αυτή, σημειώθηκαν τρία περιστατικά ΑΚΘ αντιστοιχώντας σε αρνητική προγνωστική αξία της τάξεως του 95%. Η επίπτωση των συμβαμάτων στην ομάδα χαμηλού κινδύνου με αρνητική ηλεκτροφυσιολογική μελέτη ήταν 0,6%, ενώ στην ομάδα υψηλού κινδύνου με θετική ηλεκτροφυσιολογική μελέτη 11% ($p < 0,001$), ενώ η συνολική θνητότητα ήταν της τάξεως του 1,6%/έτος. Αξίζει να αναφερθεί πως αναδρομικά δεδομένα από εξειδικευμένα κέντρα συνηγορούν υπέρ της χαμηλότερης θετικής προγνωστικής αξίας των συμβατικών μη επεμβατικών παραγόντων κινδύνου τόσο μεμονωμένα [115, 117, 142, 150, 152, 192] όσο και συγκεντρωτικά [103] έναντι

της διαστρωμάτωσης κινδύνου με τη βοήθεια της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης. Αν, λοιπόν, η διαστρωμάτωση κινδύνου γινόταν βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών του 2003, ένας ασθενής θα κρινόταν υψηλού κινδύνου αν εμφάνιζε τουλάχιστον δύο από τους συμβατικούς μη επεμβατικούς παράγοντες κινδύνου [41] πετυχαίνοντας τον προσδιορισμό μόνο του 46% των συμβαμάτων ΑΚΘ έναντι του 70% που προβλέφθηκαν με την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, οδηγώντας στην εμφύτευση «περιττών» ICDs και αυξάνοντας τον αριθμό των ασθενών που πρέπει να λάβουν ICD ώστε να σωθεί τελικά μία ζωή χάρη στην πρόσφορη ενεργοποίηση μιας συσκευής [82, 193, 194].

Έτσι, από τα στοιχεία της συγκεκριμένη μελέτης συνάγεται το συμπέρασμα πως ο ΑΚΘ στην ΥΜΚ μπορεί να προβλεφθεί με υψηλότερη ακρίβεια έναντι των κλασικών συμβατικών παραγόντων κινδύνου με την εφαρμογή απλών ηλεκτροφυσιολογικών τεχνικών [195-197].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπόβαθρο: Η διαστρωμάτωση κινδύνου για Αιφνίδιο Καρδιακό Θάνατο (ΑΚΘ) στην Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια (ΥΜΚ) παραμένει υποβέλτιστη. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξετάσει την πρόσθετη αξία της Προγραμματισμένης Κοιλιακής Διέγερσης (ΠΚΔ) στους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου.

Μεθοδολογία: 203 ασθενείς με διεγνωσμένη ΥΜΚ και τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου εισήχθησαν στη μελέτη κατά τη διάρκεια 19 ετών. Η διάγνωση της ΥΜΚ γινόταν βάσει των αποδεκτών κριτηρίων της *American Heart Association (AHA)* κατά την εκάστοτε περίοδο και επιβεβαιώθηκε αναδρομικά ότι συμφωνούσε με τις οδηγίες της *European Society of Cardiology (ESC)* του 2014. Στους ασθενείς αυτούς πραγματοποιήθηκε πλήρης κλινική διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΚΘ, ηλεκτροφυσιολογική μελέτη με ΠΚΔ και έλαβαν ICD (Implantable Cardioverter-Defibrillator), βάσει των κοινών οδηγιών του 2003 (ESC/AHA) και των Αμερικανικών του 2011.

Αποτελέσματα: Κατά τη διάρκεια μιας μέσης περιόδου παρακολούθησης 60 μηνών, το πρωτογενές καταληκτικό σημείο (πρόσφορη ενεργοποίηση του ICD λόγω κοιλιακής ταχυκαρδίας/μαρμαρυγής ή ΑΚΘ) επήλθε σε 20 ασθενείς, 19 από τους οποίους ήταν προκλητοί και είχαν λάβει προφυλακτική θεραπεία με ICD. Συνολικά, 79 ασθενείς (39,9%) ήταν προκλητοί και 92 (45,3%) έλαβαν θεραπεία με ICD (ευαισθησία ΠΚΔ: 95%, ειδικότητα ΠΚΔ: 67,2, θετική προγνωστική αξία ΠΚΔ: 24%, αρνητική προγνωστική αξία ΠΚΔ: 99,2%). Η εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών της AHA και της ESC οδήγησε σε λανθασμένη ταξινόμηση 3 και 9 ασθενών, αντιστοίχως. Η προκλησιμότητα στην ΠΚΔ φάνηκε να είναι ο σημαντικότερος παράγοντας καθορισμού της επιβίωσης ελεύθερης από επέλευση του πρωτογενούς

καταληκτικού σημείου (σχετικός κίνδυνος = 33,3). Η συνδυασμένη προσέγγιση του ευρωπαϊκού προβλεπτικού μοντέλου με $score \geq 6$ ή των αμερικανικών ενδείξεων εμφύτευσης ICD με την προκλησιμότητα στην ΠΚΔ απέδωσε απόλυτη ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία.

Συμπεράσματα: Η προκλησιμότητα στην ΠΚΔ προβλέπει τον ΑΚΘ ή τις πρόσφορες ενεργοποιήσεις των ICDs στην ΥΜΚ. Η μη προκλησιμότητα στην ΠΚΔ σχετίζεται με παρατεταμένη ελεύθερη συμβαμάτων πρωτογενούς καταληκτικού σημείου επιβίωση, ενώ η τεχνική αποδείχθηκε ασφαλής. Η επανεισαγωγή της ΠΚΔ στα μοντέλα διαστρωμάτωσης κινδύνου για ΑΚΘ στην ΥΜΚ μπορεί να οδηγήσει στην ακριβέστερη αξιολόγηση των ασθενών.

ABSTRACT

Background: Sudden cardiac death (SCD) risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy (HCM) in the context of primary prevention remains suboptimal. The purpose of this study was to examine the additional contribution of programmed ventricular stimulation (PVS) on established risk assessment.

Methods: Two-hundred-and-three consecutive patients with diagnosed HCM and ≥ 1 noninvasive risk factors were prospectively enrolled over 19 years. Patients were risk stratified, submitted to PVS and received an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) according to then-current American Heart Association (AHA) guidelines and inducibility. Participants were prospectively followed-up for primary endpoint occurrence (appropriate ICD therapy or SCD). Contemporary (2015) AHA and European Society of Cardiology (ESC) guidelines were retrospectively assessed.

Results: During a median follow-up period of 60 months the primary endpoint occurred in 20 patients, 19 of whom were inducible and received an ICD. Overall, 79 patients (38.9%) were inducible and 92 patients (45.3%) received an ICD (PVS sensitivity=95%, specificity=67.2%, positive predictive value=24%, negative predictive value = 99.2%). AHA and ESC guidelines application misclassified 3 and 9 primary endpoint-meeting patients, respectively. Inducibility was the most important determinant of event-free survival in multivariate Cox regression (hazard ratio = 33.3). A combined approach of ESC score $\geq 6\%$ or AHA indication for ICD with PVS inducibility yielded absolute sensitivity and negative predictive value, the former at a more cost-effective and specific way.

Conclusions: Inducibility at PVS predicts SCD or appropriate device therapy in HCM. Non-inducibility is associated with prolonged event-free survival, while the procedure was proven safe. Reintegration of PVS into established risk stratification models in HCM may improve patient assessment.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (ΥΜΚ) είναι μία κοινή μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια με επιπολασμό 1:500 με 1:200 στους ενήλικες [2, 3, 41, 198]. Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (ΑΚΘ) συνιστά την σοβαρότερη επιπλοκή της νόσου με ετήσια επίπτωση που έχει αναφερθεί να κυμαίνεται από 0.5%-6%, με τις μικρότερες τιμές μετά την εισαγωγή των εμφυτεύσιμων καρδιομετατροπέων-απινιδωτών (ICD, Implantable Cardioverter-Defibrillator) [89].

Αν και πολλαπλές μέθοδοι διαστρωμάτωσης αρρυθμολογικού κινδύνου έχουν αναπτυχθεί στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης και περιλαμβάνονται στις Ευρωπαϊκές και Αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες [1, 42], δημοσιευμένα δεδομένα καταδεικνύουν ότι υφίσταται ακόμα μία ομάδα ασθενών που εμφανίζει ΑΚΘ, αν και θεωρείται χαμηλού κινδύνου [169, 199]. Επιπρόσθετα, σημαντικός αριθμός επιπλοκών έχουν συσχετισθεί με την τοποθέτηση ICD σε νέους ασθενείς με μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης και άρα ανάγκη για πολλαπλές αντικαταστάσεις γεννήτριας [167, 172]. Συνεπώς, αρκετές εναλλακτικές μέθοδοι έχουν ερευνηθεί για την βελτίωση της διαστρωμάτωσης του αρρυθμολογικού κινδύνου [186, 200-203].

Η προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση (ΠΚΔ) έχει εν ολίγοις εγκαταλειφθεί στην διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΚΘ στα πλαίσια της ΥΜΚ [1, 42], θεωρούμενη μη σχετιζόμενη με κλινικά συμβάματα, ελλείπουσα σε ειδικότητα και άνευ επιπρόσθετης προγνωστικής αξίας επί των αναίμακτων μεθόδων [183, 184]. Σε αντίθεση με τα ανωτέρω, παλαιότερες μελέτες υπεστήριζαν την χρήση της ΠΚΔ στην ΥΜΚ [124, 185].

Επιπρόσθετα, έχει υποτεθεί ότι η ΠΚΔ δύναται να παράσχει επιπλέον προγνωστική πληροφορία και να καθοδηγήσει την θεραπευτική στρατηγική επί υπάρξεως «ασθενών» παραγόντων κινδύνου (όπως βραχείες και μεμονωμένες ριπές μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας ή ανώμαλη απάντηση πίεσης στην άσκηση [204]. Τέλος, μία πλήρης ηλεκτροφυσιολογική μελέτη δύναται να αποσαφηνίσει τον υποκείμενο μηχανισμό «ανεξήγητης» συγκοπής σε αυτόν τον πληθυσμό.

Για αυτούς τους λόγους επιχειρήθηκε να μελετηθεί η προγνωστική αξία ενός προτυποποιημένου πρωτοκόλλου ΠΚΔ στον καλύτερο καθορισμό των ασθενών με ΥΜΚ σε υψηλό κίνδυνο ΑΚΘ που θα ωφεληθούν τα μέγιστα από την τοποθέτηση ICD.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πληθυσμός Μελέτης

Από τον Δεκέμβριο του 1995 έως και τον Μάιο του 2015, 203 διαδοχικοί ασθενείς με ΥΜΚ παραπέμφθηκαν στο εργαστήριο Ηλεκτροφυσιολογίας από το Ειδικό Κέντρο Καρδιοπαθειών Αθλητών και Νέων (ΕΚΚΑΝ), όπου είχαν προοπτικά αξιολογηθεί και παρακολουθούνταν τακτικά. Η διάγνωση της ΥΜΚ είχε επιβεβαιωθεί από το Κέντρο και είχε διενεργηθεί κλινική διαστρωμάτωση κινδύνου, βάσει των κοινών οδηγιών του 2003 (ESC/AHA) και των Αμερικανικών του 2011. Την περίοδο 1995-2003, ο αλγόριθμος που επισημοποιήθηκε αργότερα από τις οδηγίες του 2003 βρισκόταν ήδη εν χρήση. Η διάγνωση της ΥΜΚ γινόταν βάσει των αποδεκτών κριτηρίων της ΑΗΑ κατά την εκάστοτε περίοδο και επιβεβαιώθηκε αναδρομικά ότι συμφωνούσε με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες του 2014 [1]. Η διάγνωση της απόφραξης του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας γινόταν με την ανεύρεση ενδοκοιλιακής κλίσης πίεσης $\geq 30\text{mmHg}$ στο φασματικό Doppler κατά την διάρκεια χειρισμού Valsalva. Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν συμβατικό παράγοντα κινδύνου για ΑΚΘ, όντες ενδιάμεσου έως υψηλού κινδύνου βάσει των προαναφερθέντων αλγορίθμων διαστρωμάτωσης κινδύνου. Όλοι οι παραπεμφθέντες ασθενείς στην συνέχεια εντάχθηκαν προοπτικά στην μελέτη και περαιτέρω διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΚΘ επιχειρήθηκε με την διενέργεια ΠΚΔ.

Η διάγνωση της στεφανιαίας νόσου γινόταν είτε με την παρουσία ιστορικού εμφράγματος του μυοκαρδίου, είτε με την διενέργεια στεφανιογραφίας που αποκάλυπτε σημαντική ($>70\%$ του αυλού) στένωση αγγείου. Ως οικογενής θεωρήθηκε εκείνη η περίπτωση ΥΜΚ όπου υπήρχε συγγενής πρώτου ή δευτέρου βαθμού με διεγνωσμένη νόσο.

Οι παράγοντες κινδύνου για ΑΚΘ ήταν οι ακόλουθοι:

1. Οικογενειακό ιστορικό ≥ 1 περιστατικού ΑΚΘ σχετιζόμενου με ΥΜΚ σε πρώτου βαθμού συγγενείς ανεξαρτήτως ηλικίας ή ιστορικό αδιάγνωστης αιτιολογίας ΑΚΘ σε ηλικία < 40 ετών
2. ≥ 1 πρόσφατα επεισόδια ανεξήγητης συγκοπής και/ή προσυγκοπής
3. Μία ή περισσότερες ριπές μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας (τουλάχιστον 3 QRS συμπλέγματα σε συχνότητα ≥ 100 /λεπτό) στο 24ωρο Holter ρυθμού
4. Υποτασική ή μειωμένη (αύξηση < 20 mmHg) απάντηση της πίεσης στην άσκηση (εκτιμηθείσα μόνο σε ασθενείς < 50 ετών)
5. Εκσεσημασμένη υπερτροφία τοιχωμάτων αριστεράς κοιλίας (≥ 30 mm) βάσει υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση κατά την ένταξη στην μελέτη.

Πρωτόκολλο ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης και προγραμματισμένης κοιλιακής διέγερσης

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ΠΚΔ με την διακοπή όλων των αντιαρρυθμικών φαρμάκων, πλην των β-αναστολέων για περίοδο ≥ 5 χρόνων ημίσειας ζωής προ της μελέτης. Στην περίπτωση λήψης αμιωδαρόνης, το φάρμακο διεκόπη τουλάχιστον 30 ημέρες προ της ΠΚΔ. Χρησιμοποιήθηκε ένα προτυποποιημένο πρωτόκολλο που παρέμεινε σταθερό καθ' όλη την διάρκεια της μελέτης. Συνίστατο από έως 3 έκτακτα ερεθίσματα (S2S3S4) σε δύο βασικά μήκη κύκλου (550ms και 400ms) από την

κορυφή και τον χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας. Τα έκτακτα ερεθίσματα εισάγονταν μετά βηματοδότηση 6 συστολών και παρεμβάλλονταν παύσεις βηματοδότησης 3 δευτερολέπτων. Τα έκτακτα ερεθίσματα επίσης εισάγονταν αρχικώς αργά στην διαστολή και προοδευτικώς μεταφέρονταν νωρίτερα, κατά βήματα 10 msec έως ότου επιτυγχανόταν είτε κοιλιακή ανερεθιστότητα είτε συζευκτικό διάστημα 200msec. Στην περίπτωση μη ανοχής της ταχείας βηματοδότησης από τους ασθενείς, οι ενδιάμεσες παύσεις παρατείνονταν στα 6 δευτερόλεπτα.

Η προκαλούμενη αρρυθμία χαρακτηριζόταν εμμένουσα μονόμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία όταν είχε ομοιόμορφη μορφολογία QRS συμπλεγμάτων και συχνότητα 120-220bpm, με διάρκεια ≥ 30 δευτερολέπτων (ή βραχύτερη, εάν ο τερματισμός επιβαλλόταν λόγω αιμοδυναμικής αστάθειας). Ταχύτεροι ρυθμοί ομοιόμορφης ταχυκαρδίας (≥ 220 bpm), μη επιτρέποντες την ευχερή διάκριση QRS συμπλεγμάτων και T κυμάτων ορίζονταν ως κοιλιακοί πτερυγισμοί, αλλά εντάσσονταν στην ομάδα της μονόμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας για λόγους ανάλυσης. Ως πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία οριζόταν η παρουσία συνεχώς μεταβαλλόμενης μορφολογίας και άξονα του QRS συμπλέγματος, εν τέλει εκφυλιζόμενη σε κοιλιακή μαρμαρυγή.

Προκειμένου να ορισθεί η παρουσία δυσλειτουργίας του φλεβοκόμβου ή του κολποκοιλιακού συστήματος αγωγής, εκτιμήθηκαν ο διορθωμένος χρόνος ανανήψεως φλεβοκόμβου, ο χρόνος φλεβοκομβοκολπικής αγωγής, η χρονότροπος απάντηση στην ατροπίνη, η αγωγή δια του κολποκοιλιακού κόμβου, η λειτουργία του συστήματος His-Purkinje και το σημείο εμφάνισης Wenckebach και 2:1 κολποκοιλιακού αποκλεισμού κατά την διάρκεια δεξιάς κολπικής βηματοδότησης, σύμφωνα προς ήδη περιγραφέντα πρωτόκολλα [205]. Εν συντομία, διορθωμένος χρόνος ανανήψεως φλεβοκόμβου ≥ 525 msec, χρόνος φλεβοκομβοκολπικής αγωγής ≥ 140 msec, μέγιστη φλεβοκομβική συχνότητα μετά 1.5mg ενδοφλέβιας ατροπίνης

≤ 90 brpm, διάστημα His-V ≥ 60 msec, εμφάνιση Wenckebach σε μήκη κύκλου βηματοδότησης ≥ 500 msec, 2:1 κολποκοιλιακού αποκλεισμού σε μήκη κύκλου ≥ 400 msec, καθώς και δραστική ανερέθιστη περίοδος του κολποκοιλιακού κόμβου ≥ 450 msec θεωρήθηκαν διαγνωστικά διαταραχών στην παραγωγή (τρία πρώτα) και/ή στην αγωγή του ερεθίσματος.

Βιοηθική

Όλοι οι ασθενείς παρέιχαν συγκατάθεση για ένταξη στην μελέτη και το πρωτόκολλό της εγκρίθηκε από την επιτροπή βιοηθικής του Νοσοκομείου ως εναρμονιζόμενο με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Διακήρυξης του Ελσίνκι του 1989.

Εμφύτευση και προγραμματισμός συσκευών

Οι συστάσεις για την τοποθέτηση ICD έγιναν βάσει των εκάστοτε ισχυουσών οδηγιών της ΑΗΑ. Οι ICDs συνήθως συστήνονταν εάν οι ασθενείς είχαν ≥ 2 κλινικούς παράγοντες κινδύνου κατά τα έτη 1995-2011 και βάσει των οδηγιών της ΑΗΑ του 2011 εφεξής [42]. Η απόφαση για την σύσταση για ICD γινόταν κάθε φορά εξατομικευμένα, συνεκτιμώντας κλινικές παραμέτρους, τα ευρήματα της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης, καθώς και τις επιθυμίες των ασθενών. Αναφορικά με τον προγραμματισμό, η ζώνη απινίδωσης βρισκόταν σε συχνότητες >200 /λεπτό σε όλες τις περιπτώσεις, με μία ζώνη προηγούμενης αντιταχυκαρδιακής βηματοδότησης με 3-4 πρωτόκολλα burst και ramp για κοιλιακές ταχυκαρδίες στην ζώνη 180-200 σφύξεων, η οποία ακολουθείτο από καρδιομετατροπή με προοδευτικά αυξανόμενες

ενέργειες. Τα διαστήματα ανίχνευσης ήταν τα πλέον παρατεταμένα που επέτρεπε ο τύπος της κάθε συσκευής κάθε χρονική περίοδο. Σε ασθενείς με μόνη τη συγκοπή ως δείκτη κινδύνου, επιλεγόταν απλώς βηματοδότης σε περιπτώσεις ξεκάθαρων ηλεκτροφυσιολογικών ενδείξεων περί βραδυκαρδιακού μηχανισμού. Μετά την εμφύτευση, οι ασθενείς ετίθεντο σε βέλτιστη αγωγή ελέγχου συχνότητας.

Παρακολούθηση

Οι ασθενείς παρακολουθούνταν από το ΕΚΚΑΝ μέχρι την επέλευση πρωτογενούς ή δευτερογενούς καταληκτικού σημείου. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο συνίστατο στην επέλευση είτε ΑΚΘ (αιφνίδιος μη αναμενόμενος θάνατος εντός ώρας από την έναρξη των συμπτωμάτων ή κατά τον ύπνο) είτε του υποκατάστατου του ΑΚΘ, δηλαδή πρόσφορης (όπως αποδεικνυόταν από τα αποθηκευμένα ηλεκτρογράμματα) κινητοποίησης του ICD. Συμβάματα με αποτυχημένη αντιταχυκαρδιακή βηματοδότηση ακολουθούμενη από καρδιομετατροπή κατετάγησαν στις πρόσφορες απινιδώσεις.

Η διαδικασία ελέγχου των ηλεκτρογραμμάτων συνίστατο σε εκτίμηση από δύο ηλεκτροφυσιολόγους (ουδείς εκ των οποίων θεράπων του ασθενούς). Σε περίπτωση διαφωνίας, τρίτος έμπειρος ηλεκτροφυσιολόγος αξιολογούσε την καταγραφή και η ερμηνεία του θεωρείτο τελεσίδικη.

Πρέπει να σημειωθεί πως σε όλες τις μελέτες στις οποίες χρησιμοποιείται η κατάλληλη εκφόρτιση του ICD ως τελικό σημείο προκύπτει μια υπερεκτίμηση του κινδύνου καθώς κάθε κατάλληλη εκφόρτιση δεν αντικατοπτρίζει αποτραπέντα αιφνίδιο θάνατο. Μάλιστα, από τη μελέτη Defibrillators in Non-Ischemic

Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) στην οποία αναλύθηκαν τα ηλεκτρογράμματα των θεραπειών, προκύπτει πως το ποσοστό εκφορτίσεων ήταν σχεδόν διπλάσιο του ποσοστού αιφνιδίου θανάτου, καθώς οι μισές εκφορτίσεις δίδονταν ως θεραπείες σε κοιλιακές ταχυκαρδίες οι οποίες θα ανατάσσονταν και χωρίς παρέμβαση [206]. Το φαινόμενο της αυτόματης ανάταξης κοιλιακής ταχυκαρδίας είναι συχνότερο σε μη ισχαιμικές μυοκαρδιοπάθειες, ενώ ο αριθμός των θεραπειών σε μεγάλο βαθμό είναι εξαρτώμενος και από τον προγραμματισμό του ICD, καθιστώντας τον αριθμό χορηγούμενων θεραπειών ανακριβές αντίστοιχο του αιφνιδίου θανάτου. Εν τούτοις, χρησιμοποιείται ως μέρος των σύνθετων αρρυθμιολογικών τελικών σημείων στην πλειονότητα των μελετών λόγω της πολύ μικρής συχνότητας αιφνιδίου θανάτου σε ασθενείς με ΥΜΚ [207].

Έτσι, αν και η ανωτέρω προσέγγιση δύναται να υπερεκτιμά τον πραγματικό κίνδυνο (αυτοπεριοριζόμενες αρρυθμίες), επιχειρήθηκε να αμβλυθεί αυτή η επίδραση μέσω προγραμματισμού μακρών διαστημάτων ανίχνευσης και ταχειών ζωνών θεραπείας. Το δευτερογενές σημείο περιελάμβανε τον μη καρδιακό θάνατο, τον καρδιακό μη αιφνίδιο θάνατο και την καρδιακή μεταμόσχευση. Διενεργήθηκε προσεκτική αξιολόγηση της αιτίας θανάτου για να εξασφαλισθεί ότι το δευτερογενές σημείο περιελάμβανε μόνο θανάτους άσχετους με τους μηχανισμούς που εντάσσονταν στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο.

Στατιστική Ανάλυση

Η δοκιμασία t ανεξάρτητων δειγμάτων του Student χρησιμοποιήθηκε για τις παραμετρικές και εκείνη του Fisher για τις μη παραμετρικές μεταβλητές. Η κανονικότητα των κατανομών ελέγχθηκε με την δοκιμασία Shapiro-Wilk και, σε περίπτωση μη κανονικότητας, επιχειρήθηκε μετασχηματισμός σε κανονική κατανομή [208]. Εάν ούτε αυτό επέτύγχανε κανονικοποίηση, εφαρμόστηκαν μη παραμετρικές δοκιμασίες (δοκιμασία U των Mann-Whitney).

Η πολυπαραγοντική παλινδρόμηση κατά Cox χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να εκτιμηθούν και να συγκριθούν τα μεγέθη των επιδράσεων στην επιβίωση ελεύθερη επέλευσης πρωτογενούς καταληκτικού σημείου. Προκειμένου να ελεγχθεί η εφαρμοσιμότητα της μεθόδου διενεργήθηκαν οι δοκιμασίες $\log(-\log(\text{επιβίωσης}))$ ως προς $\log(\text{χρόνος})$ και ανάλυσης των χρονοεξαρτώμενων συμμεταβλητών κατά Cox (time-dependent Cox covariate analysis). Δεδομένου του αριθμού των συμβαμάτων ($n=20$) και προκειμένου να αποφευχθεί η επισκίαση σημαντικών συσχετίσεων, μόνον τέσσερις μεταβλητές εισήχθησαν στην πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης ελεύθερης πρωτογενούς καταληκτικού σημείου.

Η καθαρή βελτίωση κατάταξης (KBK) χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση του αποτελέσματος της προσθήκης της ΠΚΔ στους καθιερωμένους αλγόριθμους διαστρωμάτωσης κινδύνου. Η KBK συνιστά ένα στατιστικό κριτήριο για την εκτίμηση των επιδράσεων του συνδυασμού πολλαπλών δοκιμασιών στην αξιολόγηση ασθενών.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε στο <0.05 σε όλες τις περιπτώσεις.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Διακόσιοι τρεις ασθενείς εντάχθηκαν στην μελέτη. Η μέση ηλικία ήταν 52.25 ± 16.9 έτη (διάμεσος 54) και 135 (66.5%) ήταν άρρενες. Εκατόν είκοσι δύο ασθενείς (60.1%) είχαν ένα μόνον παράγοντα κινδύνου, 53 (26.1%) είχαν 2, 23 (11.3%) είχαν 3 και 5 (2.5%) είχαν τέσσερις παράγοντες κινδύνου. Ο πιο συχνός παράγοντας κινδύνου ήταν η ανεξήγητη συγκοπή (140 ασθενείς – 69%). Τα απαραίτητα υπερηχοκαρδιογραφικά δεδομένα για τον υπολογισμό του *HCM Risk-SCD score* [154] ήταν διαθέσιμα σε 200 ασθενείς (98.5%). Τα δημογραφικά στοιχεία του πληθυσμού απεικονίζονται στον **Πίνακα 9**. Ένας μόνον ασθενής είχε ανεύρυσμα κορυφής αριστεράς κοιλίας. Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν ανάμεσα στις ομάδες ανάλογα με την επέλευση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου αναφορικά με τον αριθμό παραγόντων κινδύνου, το οικογενειακό ιστορικό αιφνιδίου θανάτου και την οικογενή μορφή της νόσου. ICDs εμφυτεύθηκαν σε 92 (45.3%) ασθενείς. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 73.4 ± 52 μήνες.

Πίνακας 9: Βασικά Δημογραφικά Χαρακτηριστικά του Πληθυσμού των Ασθενών

Μεταβλητή	Πληθυσμός (n=203)	Πρωτογενές Καταληκτικό Σημείο (+) (n=20)	Πρωτογενές Καταληκτικό Σημείο (-) (n=183)	p μεταξύ των αποτελεσμάτων των ομάδων
Ηλικία (Ετη)	52.25±16.9	52.4±18.3	52.3±16.9	0.98
Φύλο (n, %άρρενες)	135 (66.5%)	15 (75%)	120 (65.6%)	0.46
Αριθμός Παραγόντων Κινδύνου	1.56±0.79	2.1±1	1.5±0.75	0.001
Οικογενειακό Ιστορικό ΑΚΘ (n, %)	49 (24.1%)	9 (45%)	40 (21.9%)	0.03
Ανεξήγητη Συγκοπή (n, %)	140 (69%)	17 (85%)	123 (67.2%)	0.13
Μη Εμμένουσα Κοιλιακή Ταχυκαρδία (n, %)	98 (48.3%)	12 (60%)	86 (47%)	0.35
Μέγιστο Πάχος Τοιχώματος Αριστερής Κοιλίας >30mm (n, %)	11 (5.4%)	2 (10%)	9 (4.9%)	0.3
Απόφραξη του ΧΕΑΚ (n, %)	77 (38.5%) (mean gradient 67mmHg)	10 (50%)	67 (37%)	0.33
Ανώμαλη Απάντηση της Πίεσης στη Δοκιμασία Κοπώσεως (n, %)*	19 / 87 (21.8%)	2 / 7 (28.6%)	17 / 80 (21.25%)	0.64
Στεφανιαία Νόσος (n, %)	17 (8.5%)	2 (10%)	15 (8.2%)	0.68
Οικογενής ΥΜΚ (n, %)	54 (27.7%)	10 (50%)	44 (24%)	0.015
Κλάσμα Εξωθήσεως (%)	64.6±10.4	64.8±10.4	64.8±10.2	0.99
Τελικού Σταδίου ΥΜΚ (n, %)	12 (6%)	0 (0%)	12 (6.6%)	0.61
Διάμετρος Αριστερού Κόλπου (mm)	44.3±6.5	44±7.1	44.4±6.4	0.82
Μέγιστο Πάχος Κοιλιακού Τοιχώματος (mm)	18.1±3.9	19.3±4.6	18.1±3.7	0.19
Μέγιστη Κλίση Πίεσης στο ΧΕΑΚ (mmHg)	30.9±33.5	30±29	31±34	0.99
HCM Risk-SCD score (ESC 2014)	6±4.47	8.8±6.8	5.7±4	0.12
Παρακολούθηση (Μήνες)	73.4±52	20.6±16.9	79.1±51.3	<0.001
Κολπική Μαρμαρυγή κατά την πρώτη εκτίμηση (n, %)	37 (18.6%)	3 (15%)	34 (18.6%)	1
Κολπική Μαρμαρυγή κατά την Παρακολούθηση (n, %)	75 (37%)	10 (50%)	65 (35%)	0.23
Οι τιμές αφορούν στη μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για τις παραμετρικές μεταβλητές και σε απόλυτους αριθμούς και % για τις κατηγορικές μεταβλητές.				
*Μόνο 87 ασθενείς κρίθηκαν κατάλληλοι για τη δοκιμασία λόγω ηλικίας.				
ΑΚΘ: Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος, ΧΕΑΚ: Χώρος Εξόδου Αριστερής Κοιλίας, ΥΜΚ: Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια, ESC: European Society of Cardiology				

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο επήλθε σε 20 ασθενείς (9.9%, 19 πρόσφορες ενεργοποιήσεις των ICDs – 15 shocks/4 αντιταχυκαρδιακές βηματοδοτήσεις – και 1 ΑΚΘ), σχετικά νωρίς κατά την παρακολούθηση (20.55±16.9 μήνες), οδηγώντας σε ετήσια επίπτωση 1.61% (4.1% στο σύνολο όσων έλαβαν θεραπεία με ICD). Επήλθε σε 6 από 122 (4.9%) με 1 παράγοντα κινδύνου και σε 7 από 80 (8.75%) με χαμηλό *HCM Risk-SCD score* (<4%).

Το δευτερογενές καταληκτικό σημείο μη αιφνιδίου καρδιακού θανάτου, μη καρδιακού θανάτου και μεταμόσχευσης καρδιάς επήλθε σε 15 (7.4%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων 2 μεταμοσχεύσεων, 2 μη αιφνιδίων καρδιακών θανάτων και 11 μη καρδιακών θανάτων. Οι ασθενείς στους οποίους επήλθε αυτό το καταληκτικό σημείο ήταν σημαντικά μεγαλύτερης ηλικίας (61.13±14.6 vs 51.51±16.9 ετών, p=0.03) και είχαν οριακά χαμηλότερα κλάσματα εξώθησης (58.5%±15.6% vs 65.1%±9.8%, p=0.06). Η ετήσια επίπτωση γενικής θνησιμότητας ήταν 1.2%.

Η ΠΚΔ ήταν εφικτή σε όλους τους ασθενείς και 79 εξ αυτών (38.9%) ήταν προκλητοί. Δεν παρατηρήθηκαν επιπλοκές σχετιζόμενες με την ΠΚΔ, ούτε αναφέρθηκαν ισχαιμικές διαταραχές του ST διαστήματος και/ή στηθαγχικά επεισόδια λόγω της ταχείας βηματοδότησης του υπερτροφικού μυοκαρδίου. Οι προκλητοί ασθενείς, εν συγκρίσει προς τους μη προκλητούς δεν διέφεραν σε οποιαδήποτε παράμετρο (**Πίνακας 10**). Κοιλιακή ταχυκαρδία ήταν προκλητή σε 35 (44%) και πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία/κοιλιακή μαρμαρυγή σε 44 (56%) περιπτώσεις εκ των προκλητών ασθενών. Δεν υπήρχαν διαφορές αναφορικά με τις παραμέτρους του Πίνακα 9 στην κατάταξη κατά τύπο προκληθείσης αρρυθμίας.

Πίνακας 10: Βασικά Δημογραφικά Χαρακτηριστικά του Πληθυσμού των Ασθενών Ανάλογα με την Προκλησιμότητα Κοιλιακής Ταχυαρρυθμίας

Μεταβλητή	Επαγώγιμοι (n=79)	Μη-Επαγώγιμοι (n=124)	p μεταξύ επαγώγιμων ομάδων
Ηλικία (Ετη)	54.08±16.72	51.09±17.02	0.22
Φύλο (n, %άρρενες)	50 (63.3%)	85 (68.5%)	0.45
Αριθμός Παραγόντων Κινδύνου	1.65±0.89	1.51±0.72	0.23
Οικογενειακό Ιστορικό ΑΚΘ (n, %)	19 (24.1%)	30 (24.2%)	1
Ανεξήγητη Συγκοπή (n, %)	53 (67.1%)	87 (70.2%)	0.65
Μη Εμμένουσα Κοιλιακή Ταχυκαρδία (n, %)	45 (57%)	53 (42.7%)	0.06
Μέγιστο Πάχος Τοιχώματος Αριστερής Κοιλίας >30mm (n, %)	6 (7.6%)	5 (4%)	0.34
Απόφραξη του ΧΕΑΚ (n, %)	26 (33.3%)	51 (42%)	0.24
Ανώμαλη Απάντηση της Πίεσης στη Δοκιμασία Κοπώσεως (n, %)*	7 / 30 (23.3%)	12 / 55 (21.9%)	1
Στεφανιαία Νόσος (n, %)	7 (9%)	10 (8.3%)	1
Οικογενής ΥΜΚ (n, %)	26 (33.8%)	28 (23.7%)	0.14
Κλάσμα Εξωθήσεως (%)	63.2±10.7	65.5±10.2	0.11
Τελικού Σταδίου ΥΜΚ (n, %)	7 (9%)	5 (4.1%)	0.22
Διάμετρος Αριστερού Κόλπου (mm)	44.7±6.7	44.1±6.4	0.53
Μέγιστο Πάχος Κοιλιακού Τοιχώματος (mm)	18.6±4.1	17.8±3.7	0.17
Μέγιστη Κλίση Πίεσης στο ΧΕΑΚ (mmHg)	26±34	29.7±35.5	0.1
HCM Risk-SCD score (ESC 2014)	6.3±5	5.8±4.2	0.75
Παρακολούθηση (Μήνες)	50.7±45.6	79.5±52	<0.001
Κολπική Μαρμαρυγή κατά την πρώτη εκτίμηση (n, %)	15 (19.2%)	22 (18.2%)	0.59
Κολπική Μαρμαρυγή κατά την Παρακολούθηση (n, %)	33 (41.8%)	42 (34%)	0.3

Οι τιμές αφορούν στη μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για τις παραμετρικές μεταβλητές και σε απόλυτους αριθμούς και % για τις κατηγορικές μεταβλητές.

*Μόνο 85 ασθενείς κρίθηκαν κατάλληλοι για τη δοκιμασία λόγω ηλικίας. Δεδομένα απουσιάζουν για 10 ασθενείς.

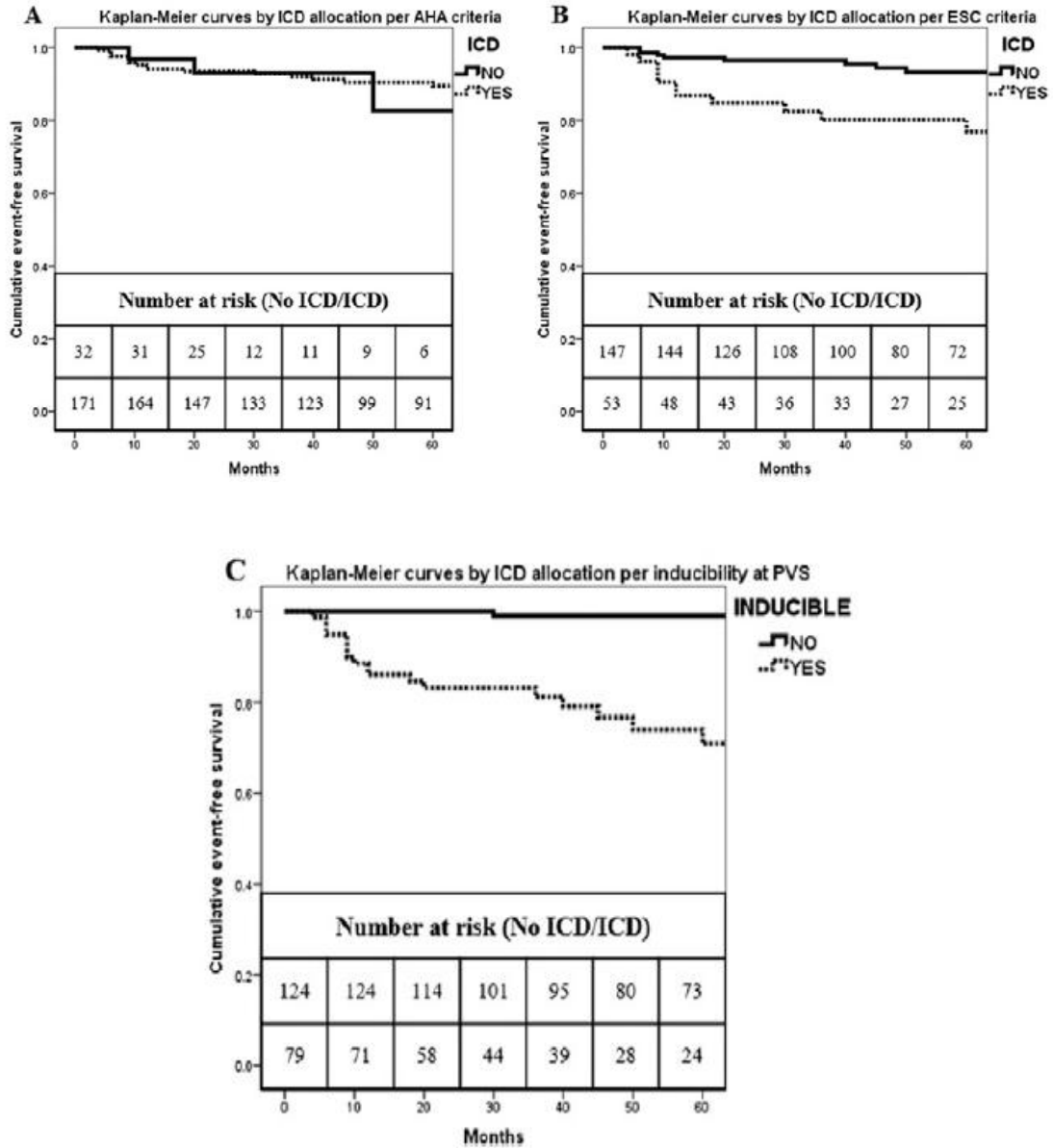
ΑΚΘ: Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος, ΧΕΑΚ: Χώρος Εξόδου Αριστερής Κοιλίας, ΥΜΚ: Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια, ESC: European Society of Cardiology

Η αναλογία των ασθενών στους οποίους επήλθε το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν υψηλότερη στην ομάδα των προκλητών (24 % vs 0.8% $p < 0.001$). Δεν σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, ανάμεσα στους προκλητούς ασθενείς, αναφορικά με τον αριθμό των ερεθισμάτων που χορηγήθηκαν για την επαγωγή της αρρυθμίας, την μορφολογία (μονόμορφη έναντι πολύμορφης/μαρμαρυγής), ή το μήκος κύκλου αυτής και την πιθανότητα επέλευσης του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου (p -value 0.73, 0.29 και 0.85, αντίστοιχα). Επιπλέον, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ του τύπου της προκλητής αρρυθμίας ή του μήκους κύκλου αυτής και του τύπου της θεραπείας του ICD ($p=0.31$ και $p=0.35$, αντίστοιχα). Εναλλακτικά, όταν οι προκλητές αρρυθμίες ταξινομήθηκαν ως πτερυγισμός/μαρμαρυγή επί μήκους κύκλου ≤ 240 msec και ως μονόμορφη ταχυκαρδία επί μήκους κύκλου >240 msec τα ευρήματα δεν μεταβλήθηκαν, με την εξαίρεση μίας οριακά σημαντικής συσχέτισης μεταξύ προκλητού πτερυγισμού/μαρμαρυγής και πρόσφορου *shock* ή ΑΚΘ ($p=0.06$).

Η προκλησιμότητα στην ΠΚΔ φάνηκε να είναι ο σημαντικότερος παράγοντας καθορισμού της επιβίωσης ελεύθερης από επέλευση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου στην πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox (λόγος κινδύνου: 33,3), ακόμα και μετά την αγνόηση θεραπειών αντιταχυκαρδιακής βηματοδότησης (λόγος κινδύνου: 23,6) (**Πίνακας 11**). Επιπλέον, τα ίδια αποτελέσματα ελήφθησαν όταν το δείγμα διαστρωματώθηκε ανάλογα με την παρουσία ανεξήγητης συγκοπής. Οι καμπύλες επιβίωσης ελεύθερης πρωτογενούς σημείου (*shock* και αντιταχυκαρδιακή βηματοδότηση) κατά Kaplan-Meier για διαστρωμάτωση ανάλογα με την ένδειξη ICD κατά AHA, ESC και προκλησιμότητα, καθώς και τα αντίστοιχα p διαφορών μεταξύ των στα **Σχήματα 10A, 10B** και **10C**, αντίστοιχα.

Πίνακας 11: Αποτελέσματα Πολυπαραγοντικής Cox Ανάλυσης Παλινδρόμησης

1^ο Μοντέλο – Εκφορτίσεις και Αντιταχυκαρδιακή Βηματοδότηση		
Μεταβλητή	Σχετικός Κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)	p στατιστικής σημαντικότητας
Ηλικία	1 (0.98 – 1.06)	0.27
<i>HCM Risk-SCD score (ESC 2014)</i> ≥6%/πενταετία	5.4 (1.69 – 17.3)	0.005
2011 ACC/AHA οδηγίες για εμφύτευση ICD	0.56 (0.13 – 2.35)	0.42
Προκλησιμότητα κατά την ΠΚΔ	33.3 (4.43 – 251)	0.001
2^ο Μοντέλο – Μόνο Εκφορτίσεις		
Μεταβλητή	Σχετικός Κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)	p στατιστικής σημαντικότητας
Ηλικία	1 (0.99 – 7.07)	0.2
<i>HCM Risk-SCD score (ESC 2014)</i> ≥6%/πενταετία	10.9 (2.5 – 47.6)	0.002
2011 ACC/AHA οδηγίες για εμφύτευση ICD	0.27 (0.05 – 1.4)	0.12
Προκλησιμότητα κατά την ΠΚΔ	23.6 (3.1 – 180)	0.002
<p>Μοντέλο προσαρμοσμένο ως προς την ηλικία, το HCM Risk-SCD score (ESC 2014) ≥6%/πενταετία, τις συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών του ACC/AHA του 2011 και την προκλησιμότητα κοιλιακής ταχυαρρυθμίας κατά την ΠΚΔ. Η προκλησιμότητα κατά την ΠΚΔ είναι ο πιο καθοριστικός παράγοντας της επιβίωσης ελεύθερης συμβαμάτων και τις δύο περιπτώσεις.</p> <p>HCM Risk-SCD score: Hypertrophic Cardiomyopathy Risk Sudden Cardiac Death score, ESC: European Society of Cardiology, ACC: American College of Cardiology, AHA: American Heart Association, ICD: Implantable Cardioverter-Defibrillator, ΠΚΔ: Προγραμματισμένη Κοιλιακή Διέγερση</p>		



Σχήμα 10: Kaplan-Meier καμπύλες επιβίωσης ελεύθερης εκ του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου βάσει της διαστρωμάτωσης κινδύνου για ΑΚΘ και των συστάσεων για εμφύτευση ICD (Α) των κατευθυντήριων οδηγιών του ACC/AHA του 2011, (Β) των κατευθυντήριων οδηγιών της ESC του 2014 και (Γ) της προκλησιμότητας εμμένουσας κοιλιακής ταχυαρρυθμίας μετά από ΠΚΔ.

Όπως προκύπτει και από τα αποτελέσματα της Cox ανάλυσης παλινδρόμησης, η αλληλοεπικάλυψη των καμπυλών επιβίωσης ελεύθερης συμβαμάτων με και χωρίς ICD βάσει των συστάσεων του AHA διαφέρει σημαντικά από εκείνες του ESC και της προκλησιμότητας κατά την ΠΚΔ, με τις τελευταίες να εμφανίζουν σαφή απόκλιση.

AHA: American Heart Association, ESC: European Society of Cardiology, ICD: Implantable Cardioverter – Defibrillator, PVS: Programmed ventricular stimulation, ΑΚΘ: Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος, ΠΚΔ: Προγραμματισμένη Κοιλιακή Διέγερση

Οι δείκτες ακρίβειας για τις οδηγίες της ΑΗΑ, της ESC, της προκλησιμότητας και των συνδυασμών της τελευταίας με τις οδηγίες είτε της ΑΗΑ είτε της ESC φαίνονται στον Πίνακα 12. Η θετική προγνωστική αξία της προκλησιμότητας αυξανόταν με την παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου ή υψηλότερου *score* κινδύνου (από 12.8% σε αυτούς με 1 παράγοντα σε 37.5% σε εκείνους με ≥ 3 παράγοντες και από 21% σε εκείνους με *score* <4% σε 45.5% όταν αυτό υπερέβαινε το 6%).

Πίνακας 12: Διαγνωστική Ακρίβεια της ΠΚΔ				
Κριτήριο Διαστρωμάτωσης Κινδύνου	Ευαισθησία	Ειδικότητα	Θετική Προγνωστική Αξία	Αρνητική Προγνωστική Αξία
2011 ACC/ΑΗΑ οδηγίες για εμφύτευση ICD	85%	15.8%	9.9%	90.6%
HCM Risk-SCD score (ESC 2014) $\geq 6\%$/πενταετία	55%	76.7%	20.8%	93.2%
Προκλησιμότητα κατά την ΠΚΔ	95%*	67.2%	24%	99.2%
Προκλησιμότητα κατά την ΠΚΔ ή HCM Risk-SCD score (ESC 2014) $\geq 6\%$/πενταετία	100%	49.2%	18.2%	100%
Προκλησιμότητα κατά την ΠΚΔ ή 2011 ACC/ΑΗΑ οδηγίες για εμφύτευση ICD	100%	8.7%	10.7%	100%
<p>Κατάλληλοι ασθενείς για εμφύτευση ICD θεωρήθηκαν όσοι είχαν ένδειξη Ια ή υψηλότερη. Τα 19 συμβάματα αφορούσαν σε ασθενείς στους οποίους είχε υπολογισθεί ο κίνδυνος ΑΚΘ. Ο ένας ασθενής, ο οποίος ταξινομήθηκε λανθασμένα και ο οποίος είχε οικογενειακό ιστορικό ΑΚΘ και ανεξήγητα συγκοπτικά επεισόδια, βρέθηκε κατά τη νεκροτομή ότι έπασχε από σοβαρή εκτεταμένη στεφανιαία νόσο. Αν και του συστήθηκε η εμφύτευση ICD, εκείνος αρνήθηκε και 30 μήνες αργότερα απεβίωσε λόγω ΑΚΘ.</p> <p>ΠΚΔ: Προγραμματισμένη Κοιλιακή Διέγερση, ACC: American College of Cardiology, ΑΗΑ: American Heart Association, ICD: Implantable Cardioverter-Defibrillator, HCM Risk-SCD score: Hypertrophic Cardiomyopathy Risk Sudden Cardiac Death score, ESC: European Society of Cardiology,</p>				

Η καθαρή βελτίωση κατάταξης (KBK) για την χρήση της προκλησιμότητας επιπροσθέτως των οδηγιών της ESC έδειξε μια τάση για στατιστικά σημαντική βελτίωση χωρίς να φθάσει στα προκαθορισμένα επίπεδα σημαντικότητας (KBK=0.31, p=0.06). Αντιθέτως, η KBK για χρήση της ΠΚΔ επί των οδηγιών της ΑΗΑ ανέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση (0.61, p<0.001). Όταν προσμετρούνταν μόνο οι πρόσφορες απινιδώσεις ως καταληκτικά σημεία σημειώθηκε άμβλυνση των ευρημάτων αλλά χωρίς σημαντικές μεταβολές στην σημαντικότητα.

Γενικώς, οι οδηγίες της ΑΗΑ, οι οδηγίες της ESC και η προκλησιμότητα στην ΠΚΔ, εάν εφαρμόζονταν ανεξάρτητα κατά τη διαστρωμάτωση κινδύνου ΑΚΘ θα οδηγούσαν στην εμφύτευση 171, 53, και 79 ICDs, χάνοντας 3, 9, και 1 ασθενείς στους οποίους θα επερχόταν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, αντίστοιχα. Συνδυαστικές προσεγγίσεις (εμφύτευση όταν ένα εκ των ΑΗΑ/ΠΚΔ ή ESC/ΠΚΔ πρότεινε ICD) θα οδηγούσαν στην εμφύτευση 187 (92.1%) και 110 (54.2%) ΕΚΜΑ αντίστοιχα, δίχως απώλεια ασθενούς με πρωτογενές καταληκτικό σημείο.

Κολπική μαρμαρυγή σημειώθηκε σε 37 ασθενείς (18.6%) στην αρχική αξιολόγηση με 38 ακόμα να αναπτύσσουν την αρρυθμία (είτε χρόνια είτε παροξυσμική) κατά την παρακολούθηση, οδηγώντας σε συνολικά 75 περιπτώσεις (37%). Ούτε η κολπική μαρμαρυγή κατά την αρχική αξιολόγηση επηρέασε την προκλησιμότητα στην ΠΚΔ (p=0.3), ούτε η επέλευσή της κατά την παρακολούθηση τροποποίησε την έκβαση του ασθενούς (p=0.23). Αν και όλοι οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή έλαβαν αντιπηκτική αγωγή, όπως επιβάλλεται στην ΥΜΚ, σημειώθηκε 1 περίπτωση ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενή δίχως το πρωτογενές καταληκτικό σημείο. Άλλος 1 ασθενής υπέστη αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, όντας υπό αντιπηκτική αγωγή. Αναφορικά με άλλες υπερκοιλιακές αρρυθμίες, ταχυκαρδία επανεισόδου στον κολποκοιλιακό κόμβο σημειώθηκε σε 1

ασθενή δίχως επέλευση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου κατά την παρακολούθηση, ενώ παραπληρωματικά δεμάτια ανιχνεύθηκαν σε 3 ασθενείς, χωρίς πρόκληση κολποκοιλιακής ταχυκαρδίας επανεισόδου. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο επήλθε σε 2 εξ αυτών, οι οποίοι σημειωτέον είχαν εμφανίσει και κολπική μαρμαρυγή – ωστόσο το συμβάν που οδήγησε στην κινητοποίηση του ICD συνίστατο από ρυθμικά κοιλιακά ηλεκτρογράμματα με συχνότητες >200/λεπτό.

Διαταραχές της παραγωγής και της αγωγής του ερεθίσματος σημειώθηκαν σε 41 (20.2%) ασθενείς. Εκ των δημογραφικών χαρακτηριστικών, οι ασθενείς με διαταραχές ήταν γηραιότεροι (60.15 ± 15.37 vs 50.25 ± 16.75 ετών, $p=0.001$), άρρενες (80.5% vs 62.9%, $p=0.041$), είχαν ιστορικό ανεξήγητης συγκοπής (87.8% vs 64.2%, $p=0.004$) και κολπικής μαρμαρυγής, είτε στην ένταξη (31.7% vs 15.2%, $p=0.028$), είτε στην διάρκεια της παρακολούθησης (31.5% vs 14.4%, $p=0.006$). Εξ αυτών, 15 (36.6%) έλαβαν ICD με 4 να λαμβάνουν πρόσφορη θεραπεία. Εκ των υπολοίπων, 25 (60.1%) έλαβαν βηματοδότη χωρίς μεταγενέστερα ταχυαρρυθμικά επεισόδια αλλά με σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων. Ένας εικοσάχρονος ασθενής αρνήθηκε να λάβει βηματοδότη. Δεν σημειώθηκε υποτροπή συγκοπτικών επεισοδίων κατά την διάρκεια της παρακολούθησης.

Απρόσφορη κινητοποίηση της συσκευής σημειώθηκε σε 28 ασθενείς (31.9% όσων έλαβαν ICD– ετήσια επίπτωση 6.95%) με 3 εξ αυτών να λαμβάνουν και πρόσφορες θεραπείες, οδηγώντας σε συνολικά 50 απρόσφορα shocks (ετήσια επίπτωση 11.6 απρόσφορα shocks ανά 100 λήπτες ICD). Δέκα πέντε περιπτώσεις οφείλονταν σε κολπική μαρμαρυγή/πτερυγισμό, 8 σε φλεβοκομβική ταχυκαρδία, 4 σε άλλες μορφές υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας και 1 σε μετατόπιση ηλεκτροδίου. Οι παράγοντες που σχετίζονταν με απρόσφορες κινητοποιήσεις του ICD ήταν: η ηλικία ($p=0.03$), η ανώμαλη απάντηση της πίεσης στην άσκηση ($p=0.015$) και η κολπική μαρμαρυγή

στην διάρκεια της παρακολούθησης ($p < 0.001$). Οι περιπτώσεις απρόσφορων ενεργοποιήσεων δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις ομάδες αναφορικά με την προκλησιμότητα ($p = 0.612$) ή το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ($p = 0.25$).

Οι επιπλοκές εκ της εμφύτευσης ήταν περιορισμένες σε αριθμό, καθώς συνέβησαν στο 3.3% των επεμβάσεων, και συμπεριελάμβαναν μία ενδοκαρδίτιδα (αντιμετωπισθείσα με εκφύτευση και επανεμφύτευση στην ετερόπλευρη υποκλείδιο χώρα), ένα υποδόριο αιμάτωμα και ένα πνευμοθώρακα (αντιμετωπισθέντα αμφοτέρω συντηρητικά).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ευρήματα – Σύγκριση με προηγούμενες μελέτες

Η παρούσα μονοκεντρική μελέτη αποδεικνύει την δυνατότητα της ΠΚΔ να συμπεριληφθεί αξιόπιστα στη διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΚΘ σε ασθενείς με ΥΜΚ που θεωρούνται χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου. Ειδικότερα, η ΠΚΔ για πρώτη φορά φάνηκε ικανή να προβλέπει την επέλευση μειζόνων αρρυθμιών/πρόσφορων κινητοποιήσεων και την επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων. Η ΠΚΔ ήταν εφικτή σε όλες τις περιπτώσεις, δίχως ζητήματα ασφαλείας των ασθενών.

Η σειρά ασθενών συνίστατο κυρίως από ασθενείς με ένα παράγοντα κινδύνου και χαμηλά προς ενδιάμεσα *HCM Risk-SCD score* (Πίνακας 7). Η μέση ηλικία ήταν μεγαλύτερη (περίπου 10 έτη) εν συγκρίσει προς άλλες δημοσιευμένες σειρές [85]. Η ετήσια επίπτωση θνησιμότητας, ΑΚΘ και πρόσφορων κινητοποιήσεων ήταν χαμηλή (1.2%, 0.09% και 4.1% αντιστοίχως – το τελευταίο ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν ICD), σε συμφωνία με την βιβλιογραφία [85, 209]. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο του ΑΚΘ ή πρόσφορης κινητοποίησης της συσκευής επήλθε σε 20 ασθενείς. Εξ αυτών, η ΠΚΔ ανίχνευσε 19, χάνοντας μόνον ένα, ενώ οι οδηγίες της ΑΗΑ έχασαν 3 και οι Ευρωπαϊκές 9.

Τόσο η συχνότητα πρόκλησης κοιλιακών ταχυαρρυθμιών, όσο και ο αριθμός των εκτάκτων ερεθισμάτων που απαιτήθηκαν ήταν παρόμοια με προηγούμενες αναφορές [124, 180, 185]. Αντιθέτως, οι προκληθείσες αρρυθμίες ήταν σε περίπου ίδιο βαθμό μονόμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία και πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία/κοιλιακή μαρμαρυγή (44% vs 56%), ενώ οι τελευταίες έχουν αναφερθεί να αντιπροσωπεύουν

την πλειονότητα (67%-80%) [176, 184]. Τούτο δύναται να αποδοθεί στην ταξινόμηση σταθερών, αρχικά, μονόμορφων ρυθμών, που ταχέως εκφυλίζονται σε μαρμαρυγή ως μονόμορφων ταχυκαρδιών, αντί μαρμαρυγών. Πράγματι, όταν το κριτήριο κατάταξης τροποποιούνταν ανάλογα με το μήκος κύκλου (μαρμαρυγές με ≤ 240 και ταχυκαρδίες ≥ 240 msec), 83.5% (66 ασθενείς) και 16.5% (13 ασθενείς) θα κατατάσσονταν σε κάθε ομάδα αντίστοιχα, αποτέλεσμα πολύ πιο συμβατό με σειρές ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΠΚΔ σε προηγούμενες μελέτες. Ωστόσο, το εύρημα της οριακά στατιστικά σημαντικής συσχέτισης μεταξύ αρρυθμιών με μήκος κύκλου ≤ 240 msec και πρόσφορης απινίδωσης ή ΑΚΘ ($p=0.06$) θέτει εν αμφιβόλω την χρήση αυστηρά χρονικών κριτηρίων στην διάκριση των ευρημάτων της ΠΚΔ ως «ειδικών» ή «μη ειδικών».

Τα ανωτέρω αποτελέσματα φαίνεται να έρχονται σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες αναφορικά με τον ρόλο της ΠΚΔ στην διαστρωμάτωση αρρυθμιολογικού κινδύνου σε ασθενείς με ΥΜΚ. Εν τούτοις, ορισμένες εκ των μελετών αυτών ήταν σχετικά μικρές [176, 184], και συσχέτιζαν την προκλησιμότητα στην ΠΚΔ με κλινικές παραμέτρους κατά την ένταξη στην μελέτη, όχι με καταληκτικά σημεία. Ενδιαφέρον είναι ότι ορισμένες σημείωσαν την υψηλή ευαισθησία της ΠΚΔ στην ανίχνευση κοιλιακών ταχυαρρυθμιών [184] ή την προγνωστική της αξία σε ειδικές υποομάδες [124]. Η κριτική έναντι της ΠΚΔ εστιάζεται στην ειδικότητα και κλινική σημασία των ευρημάτων της [106, 183]. Έχουν αναφερθεί εξαιρετικά υψηλές τιμές προκλησιμότητας σε περιπτώσεις πρωτογενούς πρόληψης (67%-77%) [184, 210]. Αντιθέτως, στην παρούσα μελέτη, ο επιπολασμός της προκλησιμότητας ήταν σαφώς χαμηλότερος (38.9%) και παρόμοιος εκείνου μίας άλλης μελέτης ανάλογου σχεδιασμού [124], με αποτέλεσμα να έχει θετική προγνωστική αξία 22.8%, υψηλότερη εκείνης των Αμερικανικών και Ευρωπαϊκών κατευθυντηρίων οδηγιών

(Πίνακας 11). Αν και θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι οι δύο ασθενείς με την παρουσία παραπληρωματικών δεματίων και κολπική μαρμαρυγή, στους οποίους οι ICDs χορήγησαν *shock* συνιστούν ψευδώς θετικά ευρήματα (απρόσφορες κινητοποιήσεις), η απουσία προκλητής κολποκοιλιακής ταχυκαρδίας κατά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, η ρυθμικότητα των κοιλιακών ηλεκτρογραμμάτων κατά τα συμβάματα, η συχνότητα αυτής (>200 σφύξεις ανά λεπτό) και η αυστηρή διαδικασία αξιολόγησης καθιστούν εξαιρετικά πιθανό το να αντιπροσωπεύουν αληθή γεγονότα κοιλιακής αρρυθμιογένεσης.

Ενσωματώνοντας την ΠΚΔ στους τρέχοντες αλγορίθμους διαστρωμάτωσης κινδύνου ΑΚΘ σε ασθενείς με ΥΜΚ

Η ενσωμάτωση της ΠΚΔ στους τρέχοντες αλγορίθμους διαστρωμάτωσης αρρυθμολογικού κινδύνου έχει ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον. Η ΠΚΔ αναδείχθηκε ως κύριος παράγοντας πρόβλεψης επιβίωσης ελεύθερης συμβαμάτων σε πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης με παλινδρόμηση κατά Cox ενός κλινικά προσανατολισμένου μοντέλου (Πίνακας 10). Επιπροσθέτως, η ανάλυση με βάση την ΚΒΚ έδειξε ότι η προσθήκη της ΠΚΔ στον αλγόριθμο οδήγησε σε τάση βελτίωσης όταν συνδυαζόταν με τις οδηγίες της ESC και σε σαφή βελτίωση όταν συνδυαζόταν με αυτές της ΑΗΑ ($p=0.06$ και <0.001 , αντίστοιχα). Η μη επίτευξη στατιστικής σημαντικότητας στην περίπτωση του συνδυασμού με τις οδηγίες της ESC δύναται να αποδοθεί σε μεγαλύτερο αριθμό «ψευδώς θετικών» προβλέψεων σε σχέση προς την μεμονωμένη χρήση των οδηγιών. Δεδομένων ότι το καταληκτικό σημείο είναι μία δυνητικά θανατηφόρος αρρυθμία και του κόστους θεραπείας θυμάτων εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής [211, 212], η προτεινόμενη

ηλεκτροφυσιολογικά προσανατολισμένη προσέγγιση φαίνεται να είναι κλινικά εύλογη και με καλή σχέση κόστους/οφέλους (Πίνακας 11). Επίσης, η χρήση είτε των οδηγιών της ESC (*HCM Risk-SCD score* $\geq 6\%$) είτε της προκλησιμότητας στην ΠΚΔ ως οδηγών για την τοποθέτηση ICD θα οδηγούσε σε μη απώλεια ασθενούς με επέλευση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου (Πίνακας 11), υποδηλώνοντας την δυναμική για συνδυαστικές προσεγγίσεις. Το ίδιο ισχύει και για τον συνδυασμό με τις οδηγίες της AHA, ωστόσο θα οδηγούσε σε εμφύτευση ICD στο 92% των ασθενών, προκειμένου να αποφευχθεί επέλευση μείζονος αρρυθμίας σε άτομο χωρίς ICD.

Αναφορικά με άλλες υποσχόμενες προσεγγίσεις, η καρδιακή μαγνητική τομογραφία συνιστά μια ελκυστική εναλλακτική στην διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΚΘ σε ασθενείς με ΥΜΚ, στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης. Στην μεγαλύτερη σχετική μελέτη [74], η παρουσία καθυστερημένης ενίσχυσης σήματος με την χορήγηση γαδολινίου, υποδηλούσα μυοκαρδιακή ίνωση, ανευρέθη να έχει μια συνεχή συσχέτιση με την επέλευση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου, και καθυστερημένη ενίσχυση $\geq 15\%$ εν σχέσει προς την μάζα της αριστεράς κοιλίας οδηγούσε σε διπλασιασμό του κινδύνου ΑΚΘ σε «χαμηλού» κινδύνου ασθενείς. Παρά ταύτα, δύναται να επιχειρηματολογηθεί ότι η ΠΚΔ εκτιμά την παρουσία λειτουργικών κυκλωμάτων, έναντι των δυνητικών της καρδιακής μαγνητικής τομογραφίας (ανίχνευση ίνωσης) και άρα διατηρεί την αξία της ακόμα και μετά την χρήση απεικονιστικών δεδομένων. Ωστόσο, δεν υφίσταντο διαθέσιμα δεδομένα μαγνητικής τομογραφίας για τους ασθενείς της παρούσας μελέτης και άρα η επαλήθευση ή απόρριψη της ανωτέρω θέσης δεν είναι εφικτή και απαιτεί νέες μελέτες.

Ακόμη, η χαμηλότερη ετήσια επίπτωση πρόσφορων έναντι απρόσφορων κινητοποιήσεων των συσκευών (4.1% vs. 6.95%, αντίστοιχα) περαιτέρω υπογραμμίζει την ανάγκη ακριβέστερης διαστρωμάτωσης αρρυθμολογικού κινδύνου στην ΥΜΚ.

Διάγνωση βραδυαρρυθμικής συγκοπής

Ένα αποκλειστικό πλεονέκτημα της διενέργειας ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης στην ΥΜΚ είναι η ικανότητά της για ακριβή διάγνωση διαταραχών παραγωγής και αγωγής του ερεθίσματος, επιτρέποντας την διαφορική διάγνωση συγκοπτικών επεισοδίων και την κατάλληλη θεραπεία των με αντιβραδυκαρδιακή βηματοδότηση, εφ' όσον ενδείκνυται. Πράγματι, περίπου το ένα πέμπτο (20.2%) των ασθενών της μελέτης, συμπεριλαμβάνον το ένα τέταρτο εκείνων με ιστορικό συγκοπής (36/140 - 26%), εμφάνιζε κάποια μορφή των ανωτέρω διαταραχών, με όλους πλην ενός να λαμβάνουν συσκευή διαχείρισης καρδιακού ρυθμού, είτε ICD (n=15), είτε βηματοδότη (n=25). Η εμφύτευση βηματοδότη αποφασίστηκε επί τη βάσει υποψίας βραδυαρρυθμικού μηχανισμού συγκοπής με αντίστοιχα ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα δυσλειτουργίας φλεβοκόμβου και/ή κολποκοιλιακού κόμβου, με ταυτόχρονη μη προκλησιμότητα κοιλιακών ταχυαρρυθμιών και χωρίς την παρουσία άλλων κλινικών παραγόντων κινδύνου. Η βελτίωση των συμπτωμάτων που αναφέρθηκε από τους λήπτες βηματοδότη και η απουσία υποτροπής της συγκοπής αμφότερα υποστηρίζουν αυτήν την προσέγγιση.

Περιορισμοί Μελέτης

Η μακρά διάρκεια ένταξης ασθενών στην μελέτη οδήγησε στην διαχρονική μεταβολή της τεχνολογίας των ICDs καθώς και των εκάστοτε εφαρμοζόμενων κριτηρίων εμφύτευσής τους σε ασθενείς με ΥΜΚ, καθιστώντας αναγκαία την αναδρομική εφαρμογή των σύγχρονων αλγορίθμων. Η επιλεγμένη φύση του πληθυσμού εμποδίζει την γενίκευση των ευρημάτων στον γενικό πληθυσμό με ΥΜΚ. Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν για τον κίνδυνο ΑΚΘ μόνον μία φορά. Η μέση ηλικία ήταν ~10 έτη μεγαλύτερη εν συγκρίσει με άλλες μελέτες, οδηγώντας δυνητικά σε διαφορετικό προφίλ κινδύνου για ΑΚΘ και περιορίζοντας την γενίκευση των αποτελεσμάτων σε νεότερους ασθενείς. Η πρόσφορη κινητοποίηση του ICD ως υποκατάστατο του σκληρού καταληκτικού σημείου του ΑΚΘ υπερεκτιμά τον αληθή κίνδυνο (αυτοτερματιζόμενες αρρυθμίες). Ωστόσο, όλες οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες στην ΥΜΚ έχουν χρησιμοποιήσει αυτό το υποκατάστατο ως καταληκτικό σημείο. Επιπροσθέτως, η πλειονότητα των τερματισθισών από τους ICDs κοιλιακών ταχυαρρυθμιών στην παρούσα μελέτη κινείτο στην ζώνη της κοιλιακής μαρμαρυγής, καθιστώντας την πιθανότητα μη αναγκαίας χορήγησης θεραπείας εξαιρετικά μικρή. Το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε στην πολυπαραγοντική παλινδρόμηση κατά Cox δεν ελέγχθηκε σε ανεξάρτητη σειρά ασθενών και το μέγεθος του παρόντος δείγματος καθιστούσε αδύνατη την διαίρεσή του σε δύο σειρές, μία για την εξαγωγή του μοντέλου και μία για την επαλήθευσή του. Επίσης, δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με τον γονότυπο, την μαγνητική τομογραφία καρδιάς και την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη παραμόρφωσης (*strain*) που δυνητικά οδήγησαν σε ατελή εφαρμογή των οδηγιών της ΑΗΑ. Εν τούτοις, είναι ενδιαφέρον ότι ακόμα και αν οι οδηγίες της ΑΗΑ, με την χρήση των ανωτέρω δεδομένων υποθετικά ανίχνευαν όλους τους ασθενείς που εμφάνισαν στην παρακολούθηση το πρωτογενές

καταληκτικό σημείο, η εφαρμογή της ΠΚΔ επί αυτών θα εξακολουθούσε να οδηγεί σε στατιστικά σημαντική βελτίωση της ΚΒΚ λόγω του πολύ μεγάλου αριθμού των ασθενών που βάσει της ΑΗΑ θα ελάμβαναν ICD χωρίς να ωφεληθούν από την συσκευή (ΚΒΚ 0.46, $p < 0.001$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΥΜΚ είναι μία γενετική νόσος του σαρκομερίου με ευρύ φαινότυπο και ποικίλη διεισδυτικότητα από γενιά σε γενιά. Ο επιπολασμός της νόσου είναι περίπου 1:500 ενήλικες, χωρίς, ωστόσο, να μπορεί να προσδιοριστεί με ακρίβεια εξαιτίας των περιστατικών που μένουν τελικά αδιάγνωστα. Αδιαμφισβήτητα, ο ΑΚΘ εξακολουθεί να αποτελεί την πιο καταστροφική επιπλοκή της νόσου. Παρόλο που οι ακριβείς μηχανισμοί που οδηγούν στον ΑΚΘ δεν έχουν διαλευκανθεί πλήρως προς το παρόν, υποκείμενες ανωμαλίες στη μυοκαρδιακή ιστολογική αρχιτεκτονική θεωρείται ότι ευνοούν τόσο την αρρυθμιογένεση όσο και την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Η Ευρωπαϊκή και οι Αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες εξέδωσαν κατά καιρούς κατευθυντήριες οδηγίες στοχεύοντας στη βελτίωση της διαστρωμάτωσης κινδύνου και στην πρόβλεψη και προφύλαξη από τον ΑΚΘ. Έτσι, οι πιο σύγχρονες μελέτες, μετά την έλευση των ICDs θέτουν την επίπτωση του ΑΚΘ σε επίπεδα <1%. Δυστυχώς, όμως, σε ένα υποσύνολο ασθενών χωρίς γνωστούς παράγοντες υψηλού κινδύνου επέρχεται ΑΚΘ. Το γεγονός αυτό αντανακλά την περιορισμένη κατανόηση της νόσου καθώς και τις σημαντικές ατέλειες των ισχυόντων αλγορίθμων διαστρωμάτωσης και προβλεπτικών μοντέλων. Η σχετική ανεπάρκεια των χρησιμοποιούμενων παραγόντων κινδύνου ωθεί την έρευνα για τη δοκιμή εναλλακτικών τεχνικών με επιπρόσθετη προβλεπτική αξία.

Τα ευρήματα της παρούσης μονοκεντρικής προοπτικής μελέτης υποστηρίζουν την αξία της ΠΚΔ στην διαστρωμάτωση αρρυθμολογικού κινδύνου ασθενών με ΥΜΚ και τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου, συσχετίζοντας τη μη προκλησιμότητα με βελτιωμένη επιβίωση χωρίς την επέλευση του καταληκτικού σημείου του συνδυασμού ΑΚΘ ή πρόσφορης κινητοποίησης του ICD. Συνεπώς, η μελέτη

υποστηρίζει την θέση ότι η ΠΚΔ, σε συνδυασμό με τις Αμερικανικές και Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες δύναται να χρησιμοποιηθεί για την διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών, ιδίως εκείνων με τρέχουσα ένδειξη Ib για τοποθέτηση ICD. Η ΠΚΔ έχει το πλεονέκτημα της εκτίμησης της προκλησιμότητας ανεξάρτητα από υποκείμενους μηχανισμούς (επί παραδείγματι ένα υπερτροφικό μυοκάρδιο που καθίσταται ισχαιμικό λόγω ταχυκαρδίας), γεγονός που δύναται να βοηθήσει στην επίτευξη του κλινικά σημαντικού στόχου της μείωσης της επίπτωσης του ΑΚΘ στους ασθενείς αυτούς. Επιπροσθέτως, η πλήρης ηλεκτροφυσιολογική μελέτη δύναται να αποσαφηνίσει τον μηχανισμό βραδυαρρυθμικής συγκοπής, καθιστώντας μια «ανεξήγητη» συγκοπή ερμηνεύσιμη. Πολυκεντρικές μελέτες, είτε τυχαιοποιημένες είτε μελέτες παρατήρησης, που θα διερευνούν τα αποτελέσματα της ενσωμάτωσης της ΠΚΔ στην διαστρωμάτωση του αρρυθμιολογικού κινδύνου και στην διαχείριση ασθενών με ΥΜΚ, ιδίως σε σύγκριση/συνδυασμό με τεχνικές όπως η καρδιακή μαγνητική τομογραφία, είναι πλέον αναγκαίες.

Τα κέντρα αναφοράς για την ΥΜΚ ανά την υφήλιο πρέπει να συνεργαστούν για τη διεξαγωγή μιας διεθνούς προοπτικής μελέτης η οποία θα ρίξει φως στους παράγοντες κινδύνου που θα προβλέπουν με άριστη ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία τον ΑΚΘ ώστε όλοι οι ασθενείς που κινδυνεύουν να προφυλάσσονται με την εμφύτευση ενός ICD, ενώ όσοι δεν τον χρειάζονται να μην καθίστανται ευπαθείς στις επιπλοκές των συσκευών μετά από άσκοπες τοποθετήσεις.

Έως τότε, σε κάθε περίπτωση η λήψη της απόφασης για εμφύτευση ICD ως μέτρο πρωτογενούς πρόληψης σε ασθενή με ΥΜΚ επαφίεται πέρα από τις κατευθυντήριες οδηγίες και στην κλινική κρίση του καρδιολόγου, ο οποίος πρέπει να ενημερώνει και να συζητάει το ενδεχόμενο του ΑΚΘ με τον ασθενή και το οικογενειακό του

περιβάλλον και να συνυπολογίζει τις ανεπιθύμητες προεκτάσεις από την εμφύτευση του ICD. Η τελική απόφαση έγκειται στη σχέση οφέλους/κινδύνου και πρέπει να εξατομικεύεται.

1. Elliott, P.M., et al., *2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2014. **35**(39): p. 2733-79.
2. Maron, B.J., et al., *Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study*. Circulation, 1995. **92**(4): p. 785-789.
3. Maron, B.J., et al., *Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine*. J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(1): p. 83-99.
4. Trivedi, A. and B.P. Knight, *ICD Therapy for Primary Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy*. Arrhythm Electrophysiol Rev, 2016. **5**(3): p. 188-196.
5. Maron, B.J., et al., *Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population*. Circulation, 2000. **102**(8): p. 858-864.
6. van der Werf, C., I.M. van Langen, and A.A. Wilde, *Sudden death in the young: what do we know about it and how to prevent?* Circ Arrhythm Electrophysiol, 2010. **3**(1): p. 96-104.
7. Hardarson, T., et al., *Prognosis and mortality of hypertrophic obstructive cardiomyopathy*. Lancet, 1973. **2**(7844): p. 1462-7.
8. Arbustini, E., et al., *The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(22): p. 2046-72.
9. Goodwin, J.F. and C.M. Oakley, *The cardiomyopathies*. Br Heart J, 1972. **34**(6): p. 545-52.
10. Maron, B.J., et al., *Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention*. Circulation, 2006. **113**(14): p. 1807-16.
11. Ackerman, M.J., et al., *HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA)*. Europace, 2011. **13**(8): p. 1077-109.
12. Elliott, P., et al., *Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases*. Eur Heart J, 2008. **29**(2): p. 270-6.
13. Codd, M.B., et al., *Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984*. Circulation, 1989. **80**(3): p. 564-72.
14. Corrado, D., et al., *Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes*. N Engl J Med, 1998. **339**(6): p. 364-9.
15. Hada, Y., et al., *Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening*. American Journal of Cardiology, 1987. **59**(1): p. 183-184.
16. Maro, E.E., M. Janabi, and R. Kaushik, *Clinical and echocardiographic study of hypertrophic cardiomyopathy in Tanzania*. Trop Doct, 2006. **36**(4): p. 225-7.
17. Maron, B.J., et al., *Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities*. J Am Coll Cardiol, 1999. **33**(6): p. 1590-5.

18. Maron, B.J., et al., *Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population-based sample of American Indians aged 51 to 77 years (the Strong Heart Study)*. Am J Cardiol, 2004. **93**(12): p. 1510-4.
19. Ng, C.T., et al., *Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy on an electrocardiogram-based pre-participation screening programme in a young male South-East Asian population: results from the Singapore Armed Forces Electrocardiogram and Echocardiogram screening protocol*. Europace, 2011. **13**(6): p. 883-8.
20. Nistri, S., et al., *Screening for hypertrophic cardiomyopathy in a young male military population*. Am J Cardiol, 2003. **91**(8): p. 1021-3, a8.
21. Zou, Y., et al., *Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults*. Am J Med, 2004. **116**(1): p. 14-8.
22. Lipshultz, S.E., et al., *The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States*. N Engl J Med, 2003. **348**(17): p. 1647-55.
23. Nugent, A.W., et al., *Clinical features and outcomes of childhood hypertrophic cardiomyopathy: results from a national population-based study*. Circulation, 2005. **112**(9): p. 1332-8.
24. Brito, D., et al., *Sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy: genetic profile in a Portuguese population*. Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition), 2012. **31**(9): p. 577-587.
25. Kassem, H., et al., *Early results of sarcomeric gene screening from the Egyptian National BA-HCM Program*. J Cardiovasc Transl Res, 2013. **6**(1): p. 65-80.
26. Lopes, L.R., et al., *Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing*. J Med Genet, 2013. **50**(4): p. 228-39.
27. Morita, H., et al., *Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults*. N Engl J Med, 2008. **358**(18): p. 1899-908.
28. Van Driest, S.L., et al., *Yield of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy*. Mayo Clin Proc, 2005. **80**(6): p. 739-44.
29. Tousoulis, D., et al., *Genetic predisposition to left ventricular hypertrophy and the potential involvement of cystatin-C in untreated hypertension*. Am J Hypertens, 2013. **26**(5): p. 683-90.
30. Coats, C.J. and P.M. Elliott, *Genetic biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy*. Biomark Med, 2013. **7**(4): p. 505-16.
31. Watkins, H., H. Ashrafian, and C. Redwood, *Inherited cardiomyopathies*. N Engl J Med, 2011. **364**(17): p. 1643-56.
32. Rapezzi, C., et al., *Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective*. Eur Heart J, 2013. **34**(7): p. 520-8.
33. Syed, I.S., et al., *Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis*. JACC Cardiovasc Imaging, 2010. **3**(2): p. 155-64.
34. Jarzembowski, T.M., et al., *Reversal of tacrolimus-related hypertrophic obstructive cardiomyopathy 5 years after kidney transplant in a 6-year-old recipient*. Pediatric transplantation, 2005. **9**(1): p. 117-121.
35. Sachtleben, T.R., et al., *The effects of anabolic steroids on myocardial structure and cardiovascular fitness*. Medicine and science in sports and exercise, 1993. **25**(11): p. 1240-1245.
36. Sumpter, M.D., et al., *Evidence for risk of cardiomyopathy with hydroxychloroquine*. Lupus, 2012. **21**(14): p. 1594-6.
37. Tousoulis, D., et al., *Apical hypertrophic cardiomyopathy: an echocardiography challenging case report*. Int J Cardiol, 2015. **179**: p. 188-9.
38. Chan, R.H., et al., *Prognostic Value of Quantitative Contrast-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance for the Evaluation of Sudden Death Risk in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy* CLINICAL PERSPECTIVE. Circulation, 2014. **130**(6): p. 484-495.

39. Maron, B.J. and M.S. Maron, *Hypertrophic cardiomyopathy*. Lancet, 2013. **381**(9862): p. 242-55.
40. Maron, B.J., et al., *Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort*. Jama, 1999. **281**(7): p. 650-5.
41. Maron, B.J., et al., *American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines*. Eur Heart J, 2003. **24**(21): p. 1965-91.
42. Gersh, B.J., et al., *2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(25): p. e212-60.
43. Maron, B.J. and E. Braunwald, *Evolution of hypertrophic cardiomyopathy to a contemporary treatable disease*. Circulation, 2012. **126**(13): p. 1640-1644.
44. Maron, B.J., et al., *Hypertrophic Cardiomyopathy with Longevity into the Tenth Decade of Life*. 2011, Am Heart Assoc.
45. Maron, B.J., *Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review*. Jama, 2002. **287**(10): p. 1308-20.
46. Marian, A.J. and R. Roberts, *Molecular genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: genetic markers for sudden cardiac death*. J Cardiovasc Electrophysiol, 1998. **9**(1): p. 88-99.
47. Maron, B.J., et al., *Hypertrophic cardiomyopathy in infants: clinical features and natural history*. Circulation, 1982. **65**(1): p. 7-17.
48. Shah, P.M., et al., *The Natural (and Unnatural) History of Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A Multicenter Study*. Circulation research, 1974. **35**(2): p. II-179–II-195.
49. Spirito, P., et al., *Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy*. Am J Cardiol, 1987. **60**(1): p. 123-9.
50. Topol, E.J., T.A. Traill, and N.J. Fortuin, *Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly*. N Engl J Med, 1985. **312**(5): p. 277-83.
51. Chikamori, T., et al., *COMPARISON OF CLINICAL-FEATURES IN PATIENTS GREATER-THAN-OR-EQUAL-TO-60 YEARS OF AGE TO THOSE LESS-THAN-OR-EQUAL-TO-40 YEARS OF AGE WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY*. AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, 1990. **66**(10): p. 875-878.
52. Fay, W.P., et al., *Natural history of hypertrophic cardiomyopathy in the elderly*. J Am Coll Cardiol, 1990. **16**(4): p. 821-6.
53. Lewis, J.F. and B.J. Maron, *Clinical and morphologic expression of hypertrophic cardiomyopathy in patients > or = 65 years of age*. Am J Cardiol, 1994. **73**(15): p. 1105-11.
54. Whiting, R.B., et al., *Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis in the elderly*. N Engl J Med, 1971. **285**(4): p. 196-200.
55. Shapiro, L.M., *Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly*. Br Heart J, 1990. **63**(5): p. 265-6.
56. Niimura, H., et al., *Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy*. New England Journal of Medicine, 1998. **338**(18): p. 1248-1257.
57. Hardarson, T., et al., *Prognosis and mortality of hypertrophic obstructive cardiomyopathy*. The Lancet, 1973. **302**(7844): p. 1462-1467.

58. McKenna, W. and J. Deanfield, *Hypertrophic cardiomyopathy: an important cause of sudden death*. Archives of Disease in Childhood, 1984. **59**(10): p. 971-975.
59. Spirito, P., et al., *Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population*. New England Journal of Medicine, 1989. **320**(12): p. 749-755.
60. Cross, B.J., N.A. Estes, 3rd, and M.S. Link, *Sudden cardiac death in young athletes and nonathletes*. Curr Opin Crit Care, 2011. **17**(4): p. 328-34.
61. Harmon, K.G., et al., *Incidence of sudden cardiac death in athletes: a state-of-the-art review*. Heart, 2014. **100**(16): p. 1227-34.
62. Mehra, R., *Global public health problem of sudden cardiac death*. J Electrocardiol, 2007. **40**(6 Suppl): p. S118-22.
63. Basso, C., et al., *Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death*. Pathologica, 2010. **102**(5): p. 391-404.
64. Link, M.S. and N.A. Estes, 3rd, *Sudden cardiac death in the athlete: bridging the gaps between evidence, policy, and practice*. Circulation, 2012. **125**(20): p. 2511-6.
65. Kaltman, J.R., et al., *Screening for sudden cardiac death in the young: report from a national heart, lung, and blood institute working group*. Circulation, 2011. **123**(17): p. 1911-8.
66. Harmon, K.G., et al., *Pathogenesis of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2014. **7**(2): p. 198-204.
67. Maron, B.J., et al., *Incidence and causes of sudden death in U.S. college athletes*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(16): p. 1636-43.
68. Stang, A., *Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses*. European journal of epidemiology, 2010. **25**(9): p. 603-605.
69. Weissler-Snir, A., et al., *Prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: bridging the gaps in knowledge*. Eur Heart J, 2017. **38**(22): p. 1728-1737.
70. Disertori, M., M. Mase, and F. Ravelli, *Myocardial fibrosis predicts ventricular tachyarrhythmias*. Trends Cardiovasc Med, 2017. **27**(5): p. 363-372.
71. Varnava, A.M., et al., *Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy*. Am J Cardiol, 2001. **88**(3): p. 275-9.
72. Basso, C., et al., *Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: pathologic evidence of myocardial ischemia*. Human pathology, 2000. **31**(8): p. 988-998.
73. Tousoulis, D., et al., *Endothelial dysfunction in conduit arteries and in microcirculation. Novel therapeutic approaches*. Pharmacol Ther, 2014. **144**(3): p. 253-67.
74. Chan, R.H., et al., *Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. Circulation, 2014. **130**(6): p. 484-95.
75. Morita, N., et al., *Cardiac fibrosis as a determinant of ventricular tachyarrhythmias*. J Arrhythm, 2014. **30**(6): p. 389-394.
76. Nguyen, T.P., Z. Qu, and J.N. Weiss, *Cardiac fibrosis and arrhythmogenesis: the road to repair is paved with perils*. J Mol Cell Cardiol, 2014. **70**: p. 83-91.
77. de Jong, S., et al., *Fibrosis and cardiac arrhythmias*. J Cardiovasc Pharmacol, 2011. **57**(6): p. 630-8.
78. Braunwald, E., et al., *IDIOPATHIC HYPERTROPHIC SUBAORTIC STENOSIS. I. A DESCRIPTION OF THE DISEASE BASED UPON AN ANALYSIS OF 64 PATIENTS*. Circulation, 1964. **30**: p. Suppl 4:3-119.
79. Maron, B.J., *Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy*. Circulation, 2010. **121**(3): p. 445-56.
80. Melacini, P., et al., *Evidence that pharmacological strategies lack efficacy for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy*. Heart, 2007. **93**(6): p. 708-10.

81. Maron, B.J., et al., *Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. N Engl J Med, 2000. **342**(6): p. 365-73.
82. Maron, B.J., et al., *Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy*. Jama, 2007. **298**(4): p. 405-12.
83. Mirowski, M., et al., *Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings*. N Engl J Med, 1980. **303**(6): p. 322-4.
84. Adabag, A.S., et al., *Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(14): p. 1369-74.
85. Schinkel, A.F., et al., *Outcome and complications after implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis*. Circ Heart Fail, 2012. **5**(5): p. 552-9.
86. Moss, A.J., et al., *Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator*. Circulation, 2004. **110**(25): p. 3760-5.
87. Zipes, D.P., et al., *ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society*. Circulation, 2006. **114**(10): p. e385-484.
88. Tousoulis, D., *A new era in arrhythmia management: From medical treatment to invasive strategies*. Hellenic J Cardiol, 2016. **57**(5): p. 301-303.
89. Maron, B.J., et al., *Hypertrophic Cardiomyopathy in Adulthood Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies*. J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(18): p. 1915-28.
90. Maron, B.J., et al., *How hypertrophic cardiomyopathy became a contemporary treatable genetic disease with low mortality: shaped by 50 years of clinical research and practice*. JAMA cardiology, 2016. **1**(1): p. 98-105.
91. Cha, Y.M., et al., *Electrophysiologic manifestations of ventricular tachyarrhythmias provoking appropriate defibrillator interventions in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007. **18**(5): p. 483-7.
92. Elliott, P.M., et al., *Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. Journal of the American College of Cardiology, 1999. **33**(6): p. 1596-1601.
93. Gonzalez-Enriquez, S., et al., *[Long-term follow-up of hypertrophic cardiomyopathy patients with implantable cardioverter-defibrillators]*. Rev Esp Cardiol, 2007. **60**(5): p. 552-3.
94. Jayatilake, I., et al., *Long-term follow-up of implantable cardioverter defibrillator therapy for hypertrophic cardiomyopathy*. Am J Cardiol, 2004. **93**(9): p. 1192-4.
95. Kaski, J.P., et al., *Outcomes after implantable cardioverter-defibrillator treatment in children with hypertrophic cardiomyopathy*. Heart, 2007. **93**(3): p. 372-4.
96. Maron, B.J., et al., *Hypertrophic Cardiomyopathy in Children, Adolescents, and Young Adults Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies*. Circulation, 2016. **133**(1): p. 62-73.
97. Maron, B.J., et al., *Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(14): p. 1527-35.
98. Primo, J., et al., *Hypertrophic cardiomyopathy: role of the implantable cardioverter-defibrillator*. J Am Coll Cardiol, 1998. **31**(5): p. 1081-5.

99. Syska, P., et al., *Implantable cardioverter-defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy: efficacy and complications of the therapy in long-term follow-up.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2010. **21**(8): p. 883-9.
100. Vriesendorp, P.A., et al., *Implantable cardioverter-defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy: patient outcomes, rate of appropriate and inappropriate interventions, and complications.* Am Heart J, 2013. **166**(3): p. 496-502.
101. Woo, A., et al., *Determinants of implantable defibrillator discharges in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy.* Heart, 2007. **93**(9): p. 1044-5.
102. Rubinshtein, R., et al., *Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy.* Circ Heart Fail, 2010. **3**(1): p. 51-8.
103. O'Mahony, C., et al., *A validation study of the 2003 American College of Cardiology/European Society of Cardiology and 2011 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association risk stratification and treatment algorithms for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy.* Heart, 2013. **99**(8): p. 534-41.
104. Almquist, A.K., et al., *Cardioverter-defibrillator implantation in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy.* Heart Rhythm, 2005. **2**(8): p. 814-9.
105. Maron, B.J., et al., *Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy >=60 years of age.* Circulation, 2013. **127**(5): p. 585-93.
106. Spirito, P., et al., *The management of hypertrophic cardiomyopathy.* N Engl J Med, 1997. **336**(11): p. 775-85.
107. Cecchi, F., et al., *Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy: assessment in an unselected non-referral based patient population.* Heart, 1998. **79**(4): p. 331-336.
108. Maron, B.J., et al., *Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study.* Am J Cardiol, 1981. **48**(2): p. 252-7.
109. McKenna, W.J., et al., *Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. I: Influence on prognosis.* Br Heart J, 1981. **46**(2): p. 168-72.
110. Monserrat, L., et al., *Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients.* Journal of the American College of Cardiology, 2003. **42**(5): p. 873-879.
111. Spirito, P., et al., *Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia.* Circulation, 1994. **90**(6): p. 2743-7.
112. Ciampi, Q., et al., *Hemodynamic determinants of exercise-induced abnormal blood pressure response in hypertrophic cardiomyopathy.* J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(2): p. 278-84.
113. Maki, S., et al., *Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy.* Am J Cardiol, 1998. **82**(6): p. 774-8.
114. Olivotto, I., et al., *Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy.* Journal of the American College of Cardiology, 1999. **33**(7): p. 2044-2051.
115. Sadoul, N., et al., *Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy.* Circulation, 1997. **96**(9): p. 2987-91.
116. Elliott, P.M., et al., *Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients.* J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(7): p. 2212-8.
117. Spirito, P., et al., *Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy.* N Engl J Med, 2000. **342**(24): p. 1778-85.
118. Spirito, P. and B.J. Maron, *Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy.* J Am Coll Cardiol, 1990. **15**(7): p. 1521-6.

119. Kawashiri, M.A., et al., *Current perspectives in genetic cardiovascular disorders: from basic to clinical aspects*. Heart Vessels, 2014. **29**(2): p. 129-41.
120. Spirito, P., et al., *Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy*. New England Journal of Medicine, 2000. **342**(24): p. 1778-1785.
121. Cecchi, F., B.J. Maron, and S.E. Epstein, *Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest*. J Am Coll Cardiol, 1989. **13**(6): p. 1283-8.
122. Elliott, P.M., et al., *Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. Eur Heart J, 2006. **27**(16): p. 1933-41.
123. Elliott, P.M., et al., *Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 1999. **33**(6): p. 1596-601.
124. Fananapazir, L., et al., *Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy. Prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Holter, hemodynamic, and electrophysiological findings*. Circulation, 1992. **86**(3): p. 730-40.
125. Maron, B.J., *Risk stratification and role of implantable defibrillators for prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. Circ J, 2010. **74**(11): p. 2271-82.
126. McKenna, W., et al., *Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features*. Am J Cardiol, 1981. **47**(3): p. 532-8.
127. Spirito, P., et al., *Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy*. Circulation, 2009. **119**(13): p. 1703-10.
128. Moon, J.C., et al., *Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(9): p. 1561-7.
129. Maron, M.S., et al., *Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy*. Circ Heart Fail, 2008. **1**(3): p. 184-91.
130. O'Hanlon, R., et al., *Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(11): p. 867-74.
131. Anan, R., et al., *Prognostic implications of novel beta cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy*. J Clin Invest, 1994. **93**(1): p. 280-5.
132. Moolman, J.C., et al., *Sudden death due to troponin T mutations*. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(3): p. 549-55.
133. Watkins, H., et al., *Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy*. N Engl J Med, 1992. **326**(17): p. 1108-14.
134. Ackerman, M.J., et al., *Prevalence and age-dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy: a comprehensive outpatient perspective*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(12): p. 2042-8.
135. Semsarian, C., et al., *Sudden cardiac death in familial hypertrophic cardiomyopathy: are "benign" mutations really benign?* Pathology, 1997. **29**(3): p. 305-8.
136. Van Driest, S.L., et al., *Prevalence and severity of "benign" mutations in the beta-myosin heavy chain, cardiac troponin T, and alpha-tropomyosin genes in hypertrophic cardiomyopathy*. Circulation, 2002. **106**(24): p. 3085-90.
137. Van Driest, S.L., B.J. Maron, and M.J. Ackerman, *From malignant mutations to malignant domains: the continuing search for prognostic significance in the mutant genes causing hypertrophic cardiomyopathy*. Heart, 2004. **90**(1): p. 7-8.
138. Ingles, J., et al., *Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling*. J Med Genet, 2005. **42**(10): p. e59.

139. Van Driest, S.L., et al., *Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(9): p. 1903-10.
140. Ho, C.Y., et al., *Genetic advances in sarcomeric cardiomyopathies: state of the art*. Cardiovasc Res, 2015. **105**(4): p. 397-408.
141. Efthimiadis, G.K., et al., *Left ventricular outflow tract obstruction as a risk factor for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy*. Am J Cardiol, 2009. **104**(5): p. 695-9.
142. Maron, M.S., et al., *Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy*. N Engl J Med, 2003. **348**(4): p. 295-303.
143. McLeod, C.J., et al., *Surgical septal myectomy decreases the risk for appropriate implantable cardioverter defibrillator discharge in obstructive hypertrophic cardiomyopathy*. Eur Heart J, 2007. **28**(21): p. 2583-8.
144. Ommen, S.R., et al., *Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(3): p. 470-6.
145. Geske, J.B., et al., *Left ventricular outflow tract gradient variability in hypertrophic cardiomyopathy*. Clin Cardiol, 2009. **32**(7): p. 397-402.
146. Kizilbash, A.M., S.K. Heinle, and P.A. Grayburn, *Spontaneous variability of left ventricular outflow tract gradient in hypertrophic obstructive cardiomyopathy*. Circulation, 1998. **97**(5): p. 461-6.
147. Maron, M.S., et al., *Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy*. Circulation, 2008. **118**(15): p. 1541-9.
148. Tousoulis, D., et al., *Sustained ventricular tachycardia as a first manifestation of hypertrophic cardiomyopathy with mid-ventricular obstruction and apical aneurysm in an elderly female patient*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2017. **22**(3).
149. Bos, J.M., et al., *Role of family history of sudden death in risk stratification and prevention of sudden death with implantable defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy*. Am J Cardiol, 2010. **106**(10): p. 1481-6.
150. Elliott, P.M., et al., *Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. Lancet, 2001. **357**(9254): p. 420-4.
151. Sorajja, P., et al., *Use of echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: clinical implications of massive hypertrophy*. J Am Soc Echocardiogr, 2006. **19**(6): p. 788-95.
152. Monserrat, L., et al., *Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients*. J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(5): p. 873-9.
153. Lin, G., et al., *Device complications and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. Heart, 2009. **95**(9): p. 709-14.
154. O'Mahony, C., et al., *A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD)*. Eur Heart J, 2014. **35**(30): p. 2010-20.
155. Autore, C., et al., *The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(7): p. 1076-80.
156. D'Andrea, A., et al., *Prognostic value of intra-left ventricular electromechanical asynchrony in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. Eur Heart J, 2006. **27**(11): p. 1311-8.
157. Kofflard, M.J., et al., *Hypertrophic cardiomyopathy in a large community-based population: clinical outcome and identification of risk factors for sudden cardiac death and clinical deterioration*. Journal of the American College of Cardiology, 2003. **41**(6): p. 987-993.

158. Sorajja, P., et al., *Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease*. *Circulation*, 2003. **108**(19): p. 2342-8.
159. Maron, B.J., et al., *Relation of left ventricular thickness to age and gender in hypertrophic cardiomyopathy*. *Am J Cardiol*, 2003. **91**(10): p. 1195-8.
160. Dimitrow, P.P., et al., *Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: old risk factors re-assessed in a new model of maximalized follow-up*. *Eur Heart J*, 2010. **31**(24): p. 3084-93.
161. Gimeno, J.R., et al., *Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. *Eur Heart J*, 2009. **30**(21): p. 2599-605.
162. Louie, E.K. and B.J. Maron, *Hypertrophic cardiomyopathy with extreme increase in left ventricular wall thickness: functional and morphologic features and clinical significance*. *J Am Coll Cardiol*, 1986. **8**(1): p. 57-65.
163. Williams, L. and M. Frenneaux, *Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and consequences for treatment*. *Europace*, 2007. **9**(9): p. 817-22.
164. Olivotto, I., et al., *Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **46**(3): p. 480-7.
165. Counihan, P.J., et al., *Abnormal vascular responses to supine exercise in hypertrophic cardiomyopathy*. *Circulation*, 1991. **84**(2): p. 686-96.
166. Frenneaux, M.P., et al., *Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy*. *Circulation*, 1990. **82**(6): p. 1995-2002.
167. O'Mahony, C., et al., *The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. *Heart*, 2012. **98**(2): p. 116-25.
168. Olivotto, I., et al., *Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging*. *Circ Heart Fail*, 2012. **5**(4): p. 535-46.
169. Maron, B.J., et al., *Independent Assessment of the European Society of Cardiology Sudden Death Risk Model for Hypertrophic Cardiomyopathy*. *Am J Cardiol*, 2015. **116**(5): p. 757-64.
170. Zhu, S.H., et al., *[Feasibility of the 2014 European guidelines risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy in Chinese patients]*. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2017. **45**(5): p. 404-408.
171. Fernandez, A., et al., *Validation of the 2014 European Society of Cardiology Sudden Cardiac Death Risk Prediction Model in Hypertrophic Cardiomyopathy in a Reference Center in South America*. *Am J Cardiol*, 2016. **118**(1): p. 121-6.
172. Vriesendorp, P.A., et al., *Validation of the 2014 European Society of Cardiology guidelines risk prediction model for the primary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015. **8**(4): p. 829-35.
173. Ruiz-Salas, A., et al., *Comparison of the new risk prediction model (HCM Risk-SCD) and classic risk factors for sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy and defibrillator*. *Europace*, 2016. **18**(5): p. 773-7.
174. O'Mahony, C., et al., *Effectiveness of the 2014 European Society of Cardiology guideline on sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis*. *Heart*, 2018.
175. Tousoulis, D., *The Need for More Research in Europe*. *Hellenic J Cardiol*, 2015. **56**(5): p. 449-50.
176. Kuck, K.H., et al., *Programmed electrical stimulation in hypertrophic cardiomyopathy. Results in patients with and without cardiac arrest or syncope*. *Eur Heart J*, 1988. **9**(2): p. 177-85.
177. Maron, B.J., *Hypertrophic cardiomyopathy*. *Lancet*, 1997. **350**(9071): p. 127-33.
178. Brignole, M., et al., *2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration*

- with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*, 2013. **15**(8): p. 1070-118.
179. Blomstrom-Lundqvist, C., et al., *ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--executive summary. a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society*. *J Am Coll Cardiol*, 2003. **42**(8): p. 1493-531.
 180. Fananapazir, L., et al., *Electrophysiologic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. A consecutive analysis in 155 patients*. *Circulation*, 1989. **80**(5): p. 1259-68.
 181. Inada, K., et al., *Substrate characterization and catheter ablation for monomorphic ventricular tachycardia in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011. **22**(1): p. 41-8.
 182. LIM, K.K., B.J. Maron, and B.P. Knight, *Successful catheter ablation of hemodynamically unstable monomorphic ventricular tachycardia in a patient with hypertrophic cardiomyopathy and apical aneurysm*. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 2009. **20**(4): p. 445-447.
 183. Behr, E.R., P. Elliott, and W.J. McKenna, *Role of invasive EP testing in the evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy*. *Card Electrophysiol Rev*, 2002. **6**(4): p. 482-6.
 184. Jansson, K., et al., *The value of exercise test, Holter monitoring, and programmed electrical stimulation in detection of ventricular arrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1990. **13**(10): p. 1261-7.
 185. Zhu, D.W., et al., *The value of electrophysiology study and prophylactic implantation of cardioverter defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1998. **21**(1 Pt 2): p. 299-302.
 186. Saumarez, R.C., et al., *Paced ventricular electrogram fractionation predicts sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy*. *Eur Heart J*, 2008. **29**(13): p. 1653-61.
 187. Saumarez, R.C., et al., *Ventricular fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy is associated with increased fractionation of paced right ventricular electrograms*. *Circulation*, 1992. **86**(2): p. 467-74.
 188. Saumarez, R.C., et al., *The significance of paced electrogram fractionation in hypertrophic cardiomyopathy. A prospective study*. *Circulation*, 1995. **91**(11): p. 2762-8.
 189. Saumarez, R.C., et al., *Sudden death in noncoronary heart disease is associated with delayed paced ventricular activation*. *Circulation*, 2003. **107**(20): p. 2595-600.
 190. Saumarez, R.C., et al., *Delayed paced ventricular activation in the long QT syndrome is associated with ventricular fibrillation*. *Heart Rhythm*, 2006. **3**(7): p. 771-8.
 191. Saumarez, R.C., et al., *Primary ventricular fibrillation is associated with increased paced right ventricular electrogram fractionation*. *Circulation*, 1995. **92**(9): p. 2565-71.
 192. Adabag, A.S., et al., *Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **45**(5): p. 697-704.
 193. Hlatky, M.A., *Evidence-based use of cardiac procedures and devices*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(21): p. 2126-8.
 194. Nishimura, R.A. and S.R. Ommen, *Hypertrophic cardiomyopathy, sudden death, and implantable cardiac defibrillators: how low the bar?* *Jama*, 2007. **298**(4): p. 452-4.
 195. Kawara, T., et al., *Activation delay after premature stimulation in chronically diseased human myocardium relates to the architecture of interstitial fibrosis*. *Circulation*, 2001. **104**(25): p. 3069-75.

196. Roden, D.M., *Probing the arrhythmogenic substrate*. Heart Rhythm, 2006. **3**(7): p. 779-80.
197. Tomaselli, G.F. and D.P. Zipes, *What causes sudden death in heart failure?* Circ Res, 2004. **95**(8): p. 754-63.
198. Semsarian, C., et al., *New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(12): p. 1249-1254.
199. Maron, B.J., M.S. Maron, and C. Semsarian, *Double or compound sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a potential link to sudden death in the absence of conventional risk factors*. Heart Rhythm, 2012. **9**(1): p. 57-63.
200. Gatzoulis, K.A., et al., *Ventricular arrhythmias: from the electrophysiology laboratory to clinical practice. Part II: potentially malignant and benign ventricular arrhythmias*. Hellenic J Cardiol, 2012. **53**(3): p. 217-33.
201. Green, J.J., et al., *Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy*. JACC Cardiovasc Imaging, 2012. **5**(4): p. 370-7.
202. Haland, T.F., et al., *Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2016. **17**(6): p. 613-21.
203. Mc, L.A., et al., *Diffuse Ventricular Fibrosis on Cardiac Magnetic Resonance Imaging Associates With Ventricular Tachycardia in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2016. **27**(5): p. 571-80.
204. Gatzoulis, K.A., et al., *Ventricular arrhythmias: from the electrophysiology laboratory to clinical practice. Part I: malignant ventricular arrhythmias*. Hellenic J Cardiol, 2011. **52**(6): p. 525-35.
205. Gatzoulis, K.A., et al., *Correlation of noninvasive electrocardiography with invasive electrophysiology in syncope of unknown origin: implications from a large syncope database*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2009. **14**(2): p. 119-27.
206. Ellenbogen, K.A., et al., *Are implantable cardioverter defibrillator shocks a surrogate for sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy?* Circulation, 2006. **113**(6): p. 776-82.
207. Connolly, S.J., *Use and misuse of surrogate outcomes in arrhythmia trials*. Circulation, 2006. **113**(6): p. 764-6.
208. Templeton, G.F., *A two-step approach for transforming continuous variables to normal: Implications and recommendations for IS research*. Communications of the Association for Information Systems, 2011. **28**(4): p. 41-58.
209. Magnusson, P., et al., *Causes of death and mortality in hypertrophic cardiomyopathy patients with implantable defibrillators in Sweden*. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2016. **17**(7): p. 478-84.
210. Begley, D.A., et al., *Efficacy of implantable cardioverter defibrillator therapy for primary and secondary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy*. Pacing Clin Electrophysiol, 2003. **26**(9): p. 1887-96.
211. Petrie, J., et al., *Hospital costs of out-of-hospital cardiac arrest patients treated in intensive care; a single centre evaluation using the national tariff-based system*. BMJ Open, 2015. **5**(4): p. e005797.
212. Tousoulis, D., *Socioeconomic status and cardiac disease in Europe: A modern-day problem in the era of economic crisis*. Hellenic J Cardiol, 2017. **58**(1): p. 1-3.