

## KOMOROVÉ ARYTMIE A NÁHLA SRDCOVÁ SMRŤ PRI AKÚTNOM INFARKTE MYOKARDU V TROMBOLYTICKEJ ÉRE

JURKOVIČOVÁ O., SPITZEROVÁ H., CAGÁŇ S.

### VENTRICULAR ARRHYTHMIAS AND SUDDEN CARDIAC DEATH IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN THROMBOLYTIC ERA

Sudden cardiac death (SCD) in the setting of acute myocardial infarction (AMI) remains an actual problem. There is a very close relationship between ventricular arrhythmias and SCD in AMI. Malignant ventricular arrhythmias, such as ventricular fibrillation and ventricular tachycardia are the major causes of SCD in coincidence with AMI. Frequent and complex ventricular arrhythmias are also important predictors of the risk of SCD in coincidence with and after AMI.

In this article the authors emphasize the importance of the complexity of pathophysiological mechanisms responsible for the genesis of ventricular arrhythmias in coincidence with AMI. The necessity of taking into account the current knowledge about pathophysiology in prevention and therapy of separate forms of ventricular arrhythmias is also emphasized. The incidence and time course of ventricular arrhythmias and SCD in coincidence with AIM in prethrombolytic and thrombolytic periods is described. The importance of separate forms of ventricular arrhythmias in coincidence with AMI with regard to short and long-term prognoses is described. There are discussed also the possible mechanisms of thrombolytic and adjuvant therapies that affect the incidence and frequency of ventricular arrhythmias.

The authors recommend the optimal therapy for each form of ventricular arrhythmia and the following management of patients with AMI. In the prevention and therapy of ventricular arrhythmias in the setting of AMI the authors emphasize the importance of early recanalization and prevention of re-occlusion of the infarction-related coronary artery. Great importance is attributed also to other adjuvant measures directed to the restriction of the size of infarction, myocardium protection, prevention and attenuation of remodelling of the left ventricle and thereby to the prevention of heart failure and attenuation of adverse effects of the sympathetic nervous system. An early administration of beta-blockers which favourable effect in and after AMI was documented with conclusive evidence is considered as one of the most important measures in prevention and therapy of malignant ventricular arrhythmias and SCD.

Náhla srdcová smrť (NSS) pri akútnom infarkte myokardu (AIM) je stále aktuálnym problémom. Komorové arytmie majú pri AIM veľmi úzky vzťah k NSS. Maligne komorové arytmie, fibrilácia komôr a komorová tachykardia sú najčastejšou príčinou NSS pri AIM. Frekventné a komplexné komorové arytmie sú však tiež významnými prediktormi rizika NSS pri a po AIM.

V článku autori zdôrazňujú význam komplexnosti patofyziologických mechanizmov zúčastňujúcich sa na vzniku komorových arytmií pri AIM. Upozorňujú na nevyhnutnosť zohľadnenia moderných poznatkov z patofyziológie pri prevencii a liečbe jednotlivých foriem komorových arytmií. Autori uvádzajú incidenciu a časový priebeh výskytu komorových arytmií a NSS pri AIM v predtrombolytickej a trombolytickej ére. Venujú pozornosť významu jednotlivých komorových arytmií pri AIM z hľadiska krátkodobej i dlhodobej prognózy. Uvádzajú aj predpokladané mechanizmy, ktorými trombolytická a podporná liečba ovplyvňujú výskyt jednotlivých komorových arytmií.

Pri každej forme komorovej arytmie odporúčajú najoptimálnejší postup pri liečbe a následnom manažmente chorých s AIM. Pri prevencii a liečbe komorových arytmií pri AIM zdôrazňujú zásadný význam čo najčiasnejšej rekanalizácie a zábrany reoklúzie koronárnej artérie prislúchajúcej AIM. Veľký význam prisudzujú aj ostatným podporným opatreniam zameraným na limitáciu rozsahu AIM, ochranu myokardu pred poškodením, prevenciu a oslabenie remodelácie ľavej komory, a tým aj zlyhávania srdca a oslabenie škodlivých vplyvov sympatického nervového systému. Včasné podanie betablokátorov, ktorých priaznivý vplyv pri a po AIM bol presvedčivo dokumentovaný, považujú za jedno z najdôležitejších opatrení v prevencii a liečbe maligných komorových arytmií a NSS.

Výskyt maligných komorových arytmií pri zlyhaní srdca a/alebo zjavujúcich sa po 24–48 hodinách od vzniku AIM by mal byť podnetom pre agresívnejší manažment zameraný nielen na arytmiu (programovaná stimulácia komôr, elektrofyzilogicky riadená farmakologická alebo nefarmakologická antiarytmická liečba), ale aj na základné ochorenie (koronarografia a revaskularizácia). (Tab. 1, lit. 142.)

**Kľúčové slová:** akútny infarkt myokardu, komorové arytmie, liečba komorových arytmií, náhla srdcová smrť.

IV. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave  
The IVth Department of Internal Medicine, Medical School, Comenius University, Bratislava

**Address for correspondence:** O. Jurkovičová, MD, PhD, IV. interná klinika LFUK, Bezručova 5, 815 26 Bratislava, Slovakia.

Phone: +421.7.361 432, Fax: +421.7.325 754

Bratisl. lek. Listy, 98, 1997, č. 7/8, s. 379–389

**The occurrence of malignant ventricular arrhythmias in the setting of heart failure and/or 24–48 hours after AMI should be an indication for aggressive management directed to arrhythmia (programmed ventricular stimulation, electrophysiologically guided pharmacologic or nonpharmacologic therapy) as well as to underlying coronary heart disease (coronary angiography and revascularization). (Fig. 1, Ref. 142.)**  
**Key words: acute myocardial infarction, ventricular arrhythmias, sudden cardiac death, therapy of ventricular arrhythmias.**

*Bratisl Lek Listy 98; 1997: 379–389*

Náhla srdcová smrť (NSS) ohrozuje chorého prakticky v celom priebehu AIM. Najčastejšie sa však vyskytuje vo veľmi včasnej fáze — počas prvej hodiny, resp. niekoľkých hodín od vzniku AIM (4, 105, 123). Najvyššie riziko NSS majú teda chori bezprostredne po vzniku príznakov AIM, v období ešte pred prijatím do nemocnice. Náhle úmrtia do 2 hodín od začiatku príznakov AIM tvoria približne polovicu všetkých úmrtí v priebehu prvého mesiaca od vzniku AIM (4, 123).

NSS je pri AIM najčastejšie podmienená arytmogénne (25, 51, 53, 61). Iné príčiny NSS, ako napr. ruptúra srdca alebo fatálna tromboembolická komplikácia, sa vyskytujú podstatne zriedkavejšie (102, 103, 117).

Najčastejšiou príčinou arytmogénne podmienenej NSS sú malígne komorové tachyarytmie, *fibrilácia komôr* (FK) alebo *komorová tachykardia* (KT) (25, 51, 53, 61). *Elektromechanická disociácia*, *asystólia* a iné závažné *bradykardické poruchy srdcového rytmu* sa ako príčina NSS vyskytujú podstatne zriedkavejšie. Pravdepodobnosť, že sa pri NSS zaznamená asystólia, je priamo úmerná dobe medzi začiatkom príznakov klinickej smrti a prvým elektrokardiografickým záznamom (25, 51). Nemožno vylúčiť, že aj u časti chorých s dokumentovanou asystóliou je primárnou arytmiou FK alebo KT.

Aj keď sa zásadnými zmenami v manažmente chorých s AIM podarilo podstatne znížiť nemocničnú úmrtnosť, výskyt NSS mimo nemocnice, v predhospitalizačnej aj pohospitalizačnej fáze je stále vysoký. Týka sa to najmä mortality v predhospitalizačnej fáze, ktorá sa za posledných 30 rokov výraznejšie nezmenila. Komorové arytmie ako hlavná príčina NSS pri AIM si teda stále oprávne zasluhujú veľkú pozornosť.

### Výskyt komorových arytmií pri AIM

Komorové arytmie sa pri AIM vyskytujú veľmi často. Ich spektrum siaha od izolovaných komorových extrasystol (KES), cez nepretrvávajúcu (NKT) a pretrvávajúcu KT (PKT) až po FK.

Vysoká incidencia komorových arytmií sa pozoruje už v priebehu prvých 20–30 minút od vzniku oklúzie koronárnej artérie (132). Počas ďalších 6–8 hodín výskyt komorových arytmií klesne a potom sa opäť zvýši, pričom toto zvýšenie výskytu pretrváva minimálne do 72 hodín od začiatku príznakov AIM. Vzhľadom na uvedenú dynamiku vo výskyte komorových arytmií by sa elektrokardiogram (EKG) mal u chorých s AIM monitorovať minimálne počas 72 hodín od začiatku príznakov AIM (132).

Aj keď vo veľmi včasnej fáze AIM sa môžu vyskytovať všetky typy komorových arytmií, je to obdobie najčastejšieho výskytu FK a včasných KES s fenoménom R na T. Neskôr — asi po 6–8

hodinách od vzniku AIM výskyt FK a včasných KES s fenoménom R na T rýchlo klesá a zvyšuje sa incidencia KT, párov KES a izolovaných KES bez fenoménu R na T (22).

Časté a komplexné formy komorových arytmií vyskytujúce sa v akútnej fáze alebo po AIM sa všeobecne považujú za nezávislé prediktory NSS i celkovej mortality (12, 13, 14, 82, 88, 93). Ich nepriaznivý vplyv na prognózu sa výrazne zvyšuje najmä vtedy, ak je ich výskyt spojený s myokardiálnou ischémiou a najmä s významnou redukciou systolickej funkcie ľavej komory (LK).

Výskyt komorových arytmií v trombolytickej ére je významne nižší ako v čase, keď sa trombolýza bežne nepoužívala. V štúdiu GISSI-2 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico) (88) sa komorové arytmie vyskytovali celkovo u 64 %, kým v štúdiu MPIP (Multicenter Postinfarction Research Project) (13), ktorá prebehla v predtrombolytickej ére, sa výskyt komorových arytmií zaznamenal u 86 % chorých. Podobná incidencia (u 84 % chorých) komorových arytmií bola aj v štúdiu BHAT (Beta Blocker Heart Attack Trial) (81) u chorých, ktorí nedostali trombolytickú liečbu.

Trombolytická liečba AIM vedie k celkovému poklesu incidencie komorových arytmií, predovšetkým prostredníctvom zmenšenia rozsahu AIM, a tým aj celkového zlepšenia klinického profilu chorých s AIM najmä vďaka zachovaniu, resp. menšej redukcii systolickej funkcie LK.

### Patofyziologické mechanizmy komorových arytmií pri AIM

Komorové arytmie môžu pri AIM vzniknúť pri uzavretí, ako aj pri následnom obnovení prietoku koronárnou artériou prislúchajúcou AIM.

Oklúzia koronárnej artérie a následná akútna ischémiá myokardu vyvoláva arytmie najčastejšie mechanizmom *návratného vzruchu* — *reentry*. Spoluzúčastňovať sa však môže i spúšťaná aktivita („triggered activity“) a abnormálna, resp. zvýšená automácia (35, 101, 132).

*Elektrofyzikálne zmeny pri ischémií*. Akútna ischémiá vytvára predpoklady pre vznik mechanizmu reentry tým, že vedie k rôznym *poruchám celúlnarnej elektrofyziológie*. Komplexné zmeny na úrovni iónových kanálov vznikajúce počas koronárnej oklúzie a následnej rekanalizácie môžu byť zodpovedné za abnormality v elektrogenéze, rozdielne zmeny v refraktérnosti a vodivosti (30, 132).

Pri uzavretí koronárnej artérie sú tieto zmeny sú charakterizované predovšetkým znížením vodivosti, asynchrónnou depolarizáciou, skrátením refraktérnej doby v myokarde prislúchajúcom uzavretej koronárnej artérii a nehomogénnosťou v zotavovaní sa excitability v priľahlých oblastiach (98, 101). Heterogenita elektrofyziologických vlastností medzi susediacimi oblasťami neperfundovaného a perfundovaného tkaniva má rozhodujúci význam pre vznik mechanizmu reentry (132).

Uzavretie koronárnej artérie a jej následná rekanalizácia spôsobujú mnoho navzájom prepojených systémových dejov i lokálnych reakcií, ako sú napr. presuny iónov, infiltrácia neutrofilmi a ich aktivácia, uvoľnenie cytokínov, aktivácia komplementu, aktivácia katecholamínov, narušenie metabolizmu kyseliny arachidónovej a mnohé ďalšie (37, 56, 59, 78, 113, 132). Skutočná podstata, ako aj všetky patofyziologické mechanizmy arytmií vyvolaných ischémiou a najmä reperfúziou dodnes nie sú presne a jednoznačne vysvetlené.

*Chemické mediátory arytmií pri AIM.* Za primárnu príčinu elektrofyziológických abnormalít vo včasnej fáze AIM sa považujú viaceré chemicky definované látky, ktoré sa v myokarde hromadia počas ischémie, alebo vznikajú počas reperfúzie. Tieto *chemické mediátory* pochádzajúce z myokardu, nervových zakončení, krvnej plazmy, trombocytov, leukocytov a endotelu koronárnych ciev pôsobia ako *modulátory celulárnej elektrofyziológie* (30). Niektoré z týchto chemických látok majú arytmogénny účinok, iné zas pôsobia antiarytmicky. Ich vzájomné agonistické, či antagonistické pôsobenie rozhodne o tom, či arytmia vznikne alebo nie. Predpokladaný arytmogénny účinok majú a v genéze ischemických a reperfúzných arytmií sa uplatňujú najmä cyklický adenosínmonofosfát, kálium, kalcium, protóny, voľné kyslíkové radikály, lyzofosfoglyceridy, voľné masné kyseliny, palmitylkarnitín, inozitoltrifosfát, histamín, 5-hydroxytryptamín, noradrenalin, angiotenzín II, adenosín, endotelín, prostaglandíny, tromboxán A<sub>2</sub>, faktor aktivujúci trombocyty, leukotriény, opioidy a iné (28, 30, 35, 63, 80 132).

*Arytmogénne účinky trombózy.* Arytmogénne účinky má aj sama trombóza koronárnej artérie. Dôkazom toho je výskyt malígnych komorových arytmií pri trombotickej oklúzii a ich chýbanie pri mechanickej oklúzii koronárnej artérie napr. balónikom pri perkutánnej transluminálnej koronárnej angioplastike (PTCA) (45). Trombóza koronárnej artérie sa na vzniku arytmií môže zúčastňovať viacerými mechanizmami. Koronárna trombóza je komplexný a dynamický proces, ku ktorému dochádza v dôsledku interakcie trombogénneho endotelového povrchu, plazmatických koagulačných faktorov, krvných doštičiek, lokálnych vazoaktívnych látok a zápalových mediátorov (5). Pri zložitých celulárnych a humorálnych dejoch, ktoré sprevádzajú vznik koronárneho trombu, dochádza ku vzniku mnohých, už vyššie uvedených chemických mediátorov s potenciálne arytmogénnymi účinkami. Za najvýznamnejší *arytmogénny faktor* koronárnej trombózy sa považuje *trombín* (45). Predpokladá sa, že trombín pôsobí arytmogénne tým, že počas reperfúzie stimuluje uvoľňovanie inozitoltrifosfátu (72). Nevylučuje sa však ani možnosť jeho priameho vplyvu na elektrofyziológické vlastnosti myocytu, ktorý sa môže uplatňovať v arytmogénne najmä počas ischémie (45). Arytmogénne účinky trombinu zahŕňujú zvýšenie automacie, predĺženie repolarizácie a zvýšenie incidencie následných depolarizácií („afterdepolarizations“) (45, 68, 114).

Arytmogénne účinky má aj *faktor aktivujúci trombocyty* (63, 67). Predlžuje trvanie akčného potenciálu, indukuje vznik včasných následných depolarizácií („early afterdepolarizations“) a prechodné zastavenie repolarizácie (63). Faktor aktivujúci trombocyty sa uvoľňuje z aktivovaných neutrofilov. Keďže aktivované neutrofilové migrujú do ischemického myokardu najmä počas reperfúzie, predpokladá sa, že faktor aktivujúci trombocyty sa zúčastňuje na vzniku reperfúzných arytmií (63).

Arytmogénne môže pôsobiť aj ischémia vyvolaná *aktivácia trombocytov*, ktorá nezávisí od faktora aktivujúceho trombocyty (39). Aktivácia trombocytov zvýrazňuje elektrofyziológické arytmogénne účinky ischémie. Vznik komorových arytmií sa pri nej dáva do vzťahu so skrátením trvania akčného potenciálu. Arytmogénne účinky aktivácie trombocytov sú sprostredkované mechanizmom závislým od tromboxánu za podporného vplyvu katecholamínov. Možno im zabrániť antagonizovaním doštičkových receptorov pre tromboxán napr. podaním kyseliny acetylosalicylovej.

Arytmogénny vplyv môže mať aj *adhézia* (41) a *agregácia trombocytov* (40) sprevádzajúca AIM alebo ischémiu myokardu. Hádám najpresvedčivejším dôkazom pre to je výskyt doštičkových agregátov v koronárnych artériách chorých s ICHS, ktorí zomreli náhlou a neočakávanou smrťou (58).

Trombocyty sa teda môžu zapojiť do genézy arytmií a NSS pri AIM alebo ischémiu myokardu prostredníctvom viacerých mechanizmov sprevádzajúcich ich aktiváciu, adhéziu i agregáciu. Antagonizovanie týchto mechanizmov má tak úlohu nielen pri prevencii trombózy, ale zároveň môže zabrániť aj vzniku malígnych komorových arytmií a NSS. Kyselina acetylosalicylová teda znižuje mortalitu pri AIM nielen antiagregačnými, ale aj antiarytmickými účinkami.

*Arytmogénne účinky renínového-angiotenzinového-aldosteronového systému (RAAS) pri AIM.* V súčasnosti sa veľmi intenzívne diskutuje o účasti RAAS v genéze ischemických a reperfúzných arytmií pri AIM. Viaceré experimentálne práce naznačili možné priame arytmogénne účinky tohto systému v podmienkach ischémie i reperfúzie a naopak, priame antiarytmické pôsobenie inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) (77, 107, 125, 134). Jednoznačné a definitívne potvrdenie týchto účinkov u ľudí zatiaľ chýba.

Niet pochýb o tom, že inhibítory ACE môžu redukovať výskyt komorových arytmií a NSS pri a po AIM nepriamo prevenciou alebo zmiernením remodelácie LK, zlepšením funkcie LK a odstránením alebo zmiernením ischémie myokardu (110).

V poslednom čase však boli publikované viaceré klinické práce, ktorých výsledky by mohli slúžiť ako dôkaz aj o priamom zapojení RAAS do genézy ischemických a reperfúzných arytmií pri AIM (20, 32, 99).

Potvrdením priamej účasti RAAS na vzniku ischemických a reperfúzných arytmií by mohlo byť zistenie, že včasné podanie (v priebehu 1. dňa AIM) inhibítora ACE kaptoprilu významne redukovalo výskyt komorových arytmií tak vo včasnej (na 3. deň), ako aj v neskornej (na 14. deň) fáze AIM (20). Možný priamy vplyv inhibítorov ACE na reperfúzne arytmie zasa dost presvedčivo naznačuje výsledok inej klinickej práce (32), v ktorej sa u chorých po veľmi včasnom (pred trombolýzou) podaní kaptoprilu zistil podstatne nižší výskyt komorových arytmií v priebehu prvých 2 hodín hodnotených ako reperfúzných.

*Arytmogénne účinky endogénneho adenosínu.* Vznik niektorých porúch srdcového rytmu pri AIM, najmä *bradyarytmií* a *zrýchleného komorového rytmu* sa dáva do súvislosti aj s účinkami *endogénneho adenosínu*, ktorý sa v myokarde vo zvýšenej miere tvorí a uvoľňuje pri ischémiu i reperfúzii (8, 10, 49). Vymiznutie týchto arytmií po podaní teofylínu alebo aminofylínu, ktoré pôsobia ako blokátory adenosínových receptorov, by mohlo potvrdzovať túto hypotézu (10, 49).

*Mechanizmus komorových arytmií v neskornej fáze AIM.* Kým v iniciálnej fáze AIM sú komorové arytmie vyvolané závažnou akútnou ischémiou, v neskoršom období, najmä po prvom týždni, vznikajú skôr na podklade dobre definovaného anatomického substrátu v dôsledku histologických a následných elektrofyziológických zmien v zóne infarktu a v periinfarktovej oblasti (47). Hlavným patofyziológickým mechanizmom komorových arytmií v neskornej fáze AIM je aj mechanizmus reentry. Základným predpokladom pre jeho vznik je pomalé vedenie v oblastiach na hranici medzi tvoriacou sa, resp. už vytvorenou, jazvou a nepostihnutým myokardom (132).

*Mechanizmus polymorfnej KT pri AIM.* Mechanizmus vzniku polymorfnej KT pri AIM nie je presne známy. Predpokladá sa, že polymorfna KT pri AIM vzniká na podklade fokálnych včasných následných depolarizácií, ktoré sa nemusia manifestovať predĺžením intervalu Q-T (71). Výsledky niektorých experimentálnych prác však nevyklúčujú ani mechanizmus reentry (73).

*Autonómny nervový systém ako modulujúci faktor arytmií pri AIM.* Autonómny nervový systém je dôležitým modulujúcim faktorom arytmií v priebehu AIM. Na vzniku arytmií pri AIM sa môže zúčastňovať sympatikus, ako aj parasympatikus.

Aktivácia *parasympatika* je typická najmä pre AIM *spodnej* steny (115). Príčinou je ischémiou vyvolaná stimulácia mechanoreceptorov, ktoré sú lokalizované práve v inferoposteriórnej oblasti LK a ktoré sú zodpovedné za vyvolanie *Bezoldovho—Jarischovho reflexu* s následnou výraznou bradykardiou a hypotenziou. Zvýšená aktivita parasympatika je i častou príčinou porúch átrioventrikulárneho (AV) vedenia pri AIM *spodnej* steny.

V genéze malígnych komorových arytmií a NSS má však dominantnú úlohu prevažne sympatika, ktorá môže byť podmienená zvýšením jeho aktivity alebo relatívne poklesom aktivity parasympatika (141).

K aktivácii *sympatika*, ktorá sa prejavuje sínusovou tachykardiou a artériovou hypertenziou, dochádza najmä pri AIM *prednej* steny (131). Príčinou reflexnej aktivácie sympatika však môže byť aj zlyhávanie srdca a kardiogénny šok.

Sympatikus moduluje arytmogénu prostredníctvom viacerých priamych elektrofyziologických účinkov, ako aj nepriamych vplyvov. *Zvyšuje prah pre komorovú fibriláciu* (140) a *napomáha vzniku všetkých arytmogénnych mechanizmov*, zvýšenej automacie, spúšťanej aktivity i mechanizmu reentry (100). Nepriamo sa môže sympatikus zúčastňovať na vzniku arytmií prostredníctvom viacerých škodlivých účinkov, najmä však zvýšením spotreby kyslíka, zhoršením koronárnej perfúzie a zväčšením rozsahu AIM (43). Antagonizovanie týchto priamych i nepriamych škodlivých kardiálnych vplyvov sympatika prostredníctvom betablokátorov vedie k významnému poklesu výskytu malígnych komorových arytmií, NSS a celkovej mortality pri i po AIM (11, 84, 118, 119, 138).

### Komorové extrasystoly

KES sa pri AIM vyskytujú často. Podobne ako iné komorové arytmie, najčastejšie a v najvyššej frekvencii sa zaznamenávajú v prvých dňoch AIM, najmä počas prvých 24 hodín (22). V neskoršom období incidencie i frekvencia výskytu KES klesá. Pri prepustení má frekventné KES (10/h) asi 20 %, komplexné KES asi 30 %, sporadické KES (10/h) asi 35 % a bez KES je približne 35 % chorých s AIM (7, 88).

Frekventné a komplexné KES sa všeobecne považujú za samostatný, nezávislý rizikový faktor NSS pri a po AIM (7, 13, 81, 88, 93).

*Frekventné KES* zaznamenané pri AIM sú spojené približne s 2–3-násobným zvýšením NSS i celkovej mortality v nasledovnom období (13, 81, 88, 93). V štúdiu GISSI-2 bola celková mortalita v priebehu 1/2 roka po AIM u chorých bez KES 2 %, kým u chorých s 10 KES/h to bolo 5,5 %. Incidencia NSS bola u chorých s 10 KES/h takisto podstatne vyššia (2,1 %) ako u chorých bez KES (0,6 %) (88).

Za frekventné sa všeobecne považujú KES pri ich frekvencii 10/h (88). Stattersová a spol. (112) však zistili, že u *trombolýzo-*

*vaných* chorých je kritérium  $>25$  KES/h v predikcii rizika zvýšenej mortality oveľa citlivejšie. Frekvencia výskytu  $>10$  KES/h zostáva optimálnym kritériom zvýšeného rizika pre *netrombolýzovaných* chorých. Trombolýtická liečba teda modifikuje význam frekventných KES ako prediktora rizika zvýšenej mortality pri AIM. U trombolýzovaných chorých majú frekventné KES vyššiu prediktívnu hodnotu pri určovaní rizika ako u chorých, ktorí neboli liečení trombolýzou (112).

Prevalencia frekventných KES ( $>10/h$ ) u chorých s AIM udávaná v trombolýtickej ére sa významne nelíši od ich prevalence v ére pred používaním trombolýtickej liečby a je približne 15–20 % (13, 83, 88, 93, 112).

*Komplexné KES.* Komplexné (polymorfne, viazané v pároch, včasné) KES sú, rovnako ako frekventné KES, samostatným prediktorom zvýšenej mortality pri a po AIM. (7, 88, 104). Zvyšujú mortalitu nezávisle od frekvencie KES/h. Podobne ako frekventné, tak aj komplexné KES zvyšujú riziko úmrtia po AIM približne 2–3-násobne.

*Mechanizmus vplyvu KES na riziko NSS.* Mechanizmus, akým KES zvyšujú riziko NSS, nie je presne známy. Navyše vzťah medzi výskytom KES a prognózou chorých s AIM je sprevádzaný viacerými paradoxami. KES sa na jednej strane považujú za marker elektrickej nestability myokardu a potenciálneho spúšťača malígnych komorových arytmií, na druhej strane však prechodné zvýšenie ich frekvencie môže byť aj prejavom úspešnej reperfúzie (33, 50, 52, 139) spojenej s podstatne lepšou prognózou a redukciiou NSS (2, 64, 66, 108, 135). Antiarytmiká, podskupiny IC síce potláčajú výskyt KES, ale nevedú k redukcii rizika NSS, naopak významne ho zvyšujú (116). Trombolýza celkovo frekvenciu KES významnejšie neovplyvňuje, prechodne ju môže dokonca i zvýšiť, a napriek tomu významne zlepšuje prognózu chorých s AIM, vrátane redukcii NSS (54, 69, 70). Všetky tieto skutočnosti pomerne presvedčivo dokazujú, že KES nie sú tým jediným faktorom zúčastňujúcim sa na vzniku malígnych komorových arytmií pri AIM. Hypotéza, že KES sú varovným signálom FK a NSS, ktorý treba za každú cenu potlačiť, teda už neplatí.

Predpokladá sa, že trombolýtická liečba zlepšuje toleranciu ku KES. Priaznivo ovplyvňuje arytmogénny substrát jednak tým, že znižuje rozsah AIM, a jednak tým, že zabraňuje alebo oslabuje remodeláciu LK. Je pravdepodobné, že za týchto okolností sa KES ako spúšťač malígnych komorových arytmií neuplatní, resp. sa uplatní podstatne menej často (112).

*Limitácie KES ako prediktora NSS.* Najväčšou limitáciou KES ako prediktora zvýšenej mortality pri a po AIM je, podobne ako pri ostatných markeroch, ich pomerne nízka senzitivnosť (25–64 %), ale najmä ich veľmi nízka pozitívna prediktívna hodnota, ktorá je iba približne 10–25 % (46, 112, 124). Znamená to, že reálne sa malígne komorové tachyarytmie a NSS vyskytnú len u pomerne malej časti chorých s frekventnými a komplexnými KES. Špecifickosť KES ako prediktora rizika NSS je pomerne vysoká — približne 80 %.

Štandardnou metódou, ktorá sa používa na zistenie výskytu KES, je 24-hodinové Holterovo monitorovanie EKG. K zaujímavému záveru dospeli Connolly a Cairns (27), ktorí zistili, že monitorovanie EKG počas 6 alebo 24 hodín neprináša významnejší benefit v porovnaní s monitorovaním v trvaní 1 hodiny. Monitorovanie v trvaní viac ako 1 hodinu zvyšuje síce senzitivnosť, ale na úkor zníženia špecifickosti v predikcii 1-ročnej mortality po AIM.

**Prevenca a liečba KES.** Paušálna antiarytmická prevencia mezokainom alebo iným antiarytmikom s cieľom zabrániť výskytu KES, a tým aj spusteniu malígnych komorových arytmií pri AIM, je prekonaná. Oveľa dôležitejšie sú opatrenia, ktoré sú zamerané na zmenšenie rozsahu AIM, na ochranu myokardu pred ischémiou, zábranu remodelácie a vzniku zlyhávania LK, ako aj na potlačenie nepriaznivým vplyvom sympatikového autonómneho nervového systému. Tieto opatrenia môžu viesť k podstatnej redukcii malígnych komorových arytmií i bez toho, že by významnejšie znížovali výskyt KES. Priaznivým vplyvom na arytmogénny substrát zabráni uplatneniu KES ako spúšťača malígnych komorových arytmií. Niektoré z nich, najmä *betablokátory* a pravdepodobne aj *inhibitory ACE*, však preukazujú i priame antiarytmické účinky a významne redukujú frekvenciu výskytu KES (20, 32, 99, 107). *Betablokátory* a podľa najnovších poznatkov asi aj *inhibitory ACE* sú teda najoptimálnejšími farmakologickými prostriedkami s komplexnými priaznivými účinkami pri prevencii a potlačení výskytu KES, ako aj ich negatívneho elektrofyziológického i hemodynamického dopadu.

Niekedy môžu byť KES vyvolané poruchami elektrolytov — hypokáliémiou a hypomagnéziémiou, na ktoré musíme myslieť najmä u chorých intenzívne liečených diuretikami.

Podávanie *magnézia* pri jeho deficite je indikované. Názory na jeho použitie u chorých bez jeho deficitu nie sú jednoznačné. V každom prípade by sa malo podať čo najskôr, ešte pred trombolytickou liečbou (36).

Podávanie antiarytmik by malo zostať rezervované iba na prípady, keď výskyt veľmi častých a komplexných KES pretrváva aj pri liečbe *betablokátormi*, alebo po podaní *magnézia* a chorý KES subjektívne veľmi zle toleruje, alebo keď vedú k významnému zhoršeniu hemodynamickej situácie. V týchto prípadoch sa na potlačenie KES môže použiť *mezokain* i.v. alebo *amiodaron* i.v. a následne p.o. Dĺžka podávania *mezokainu* by mala byť, pokiaľ možno, čo najkratšia a nemala by presahovať 12—24 hodín (55).

### Komorová tachykardia

Časový priebeh výskytu KT pri AIM sa líši od priebehu FK. V prvých hodinách AIM sa najmä PKT vyskytuje podstatne menej často ako FK (22). Jej incidencia, na rozdiel od FK, sa začína zvyšovať až po niekoľkých hodinách od vzniku AIM. V nasledovnom období až do 48 hodín od vzniku AIM je výskyt KT, najmä nepretrvávajúcej, najčastejší. Potom sa jej incidencia prechodne zníži a opäť sa zvyšuje s vrcholom 1—2 mesiace po AIM (79, 84).

Celkovo býva výskyt KT (pretrvávajúcej i nepretrvávajúcej spolu) v pomerne širokom intervale u 8—40 % chorých s AIM (22, 111). Incidencia PKT, definovanej pri trvaní 30 s a viac, však počas nemocničnej fázy AIM obvykle neprevyšuje 4 % (54).

Metaanalýzou 15 randomizovaných štúdií (111) sa zistilo, že u trombolizovaných chorých bol výskyt KT v priebehu prvých 24 hodín podstatne vyšší ako u netrombolizovaných chorých. Relatívne riziko vzniku KT u chorých liečených trombolýzou bolo približne 3-krát vyššie ako u netrombolizovaných chorých. Zvýšenú incidencia KT nespovedával zvýšený výskyt FK. Nie je vylúčené, že častejší výskyt KT u trombolizovaných chorých súvisel s reperfúziou. Rôzne metodologické nedostatky štúdií zahrnutých do metaanalýzy však nedovolili vysloviť jednoznačné závery.

V protiklade s uvedenou metaanalýzou sa však v štúdií GIS-SI-2 významné rozdiely vo výskyte PKT a NKT medzi trombolizovanými a netrombolizovanými chorými nezistili (54, 88).

### Nepretrvávajúca komorová tachykardia

Údaje o incidencii NKT pri AIM kolíšu v pomerne veľkom intervale 7—40 % (12, 13, 14, 24, 79, 84, 88, 93). Incidencie NKT udávané v trombolitickej ére (88) sú nižšie ako v ére pred používaním trombolitickej liečby (13, 24, 79).

Veľmi závisí aj od toho, v akej fáze sa výskyt NKT hodnotí. V prvých dňoch AIM môže byť jej incidencia pomerne vysoká, až u 40 % chorých (79, 84). V 2.—3. týždni AMI sa aspoň 1 epizóda NKT zaznamená približne u 12 % chorých (12, 13, 93).

Frekvencia epizód NKT nebýva vysoká. U viac ako polovice chorých sa zaznamenajú iba sporadické epizódy alebo dokonca len 1 beh NKT. Podiel chorých s výskytom viac ako 10 epizód NKT/24 h obvykle neprevyšuje 10 % (12, 13, 14, 93). Rovnako iba približne 10 % pacientov má behy NKT pozostávajúce z viac ako 10 komplexov a približne 1/3 chorých má najdlhšiu epizódu NKT pozostávajúcu len z 3 komorových komplexov (14).

NKT býva veľmi často asymptomatická a väčšinou, hädám len okrem veľmi frekventných epizód, nemá závažnejšie hemodynamické následky (22).

Pravdepodobnosť výskytu NKT pri AIM sa zvyšuje v prítomnosti kongestívneho zlyhania srdca, kardiomegálie, ejekčnej frakcie (EF) LK < 30—35 %, hypertrofiie LK, poruchy vnútrokomorového vedenia a prekonaného IM v minulosti (14, 79, 88).

Názory na prognostickú významnosť nepretrvávajúcej KT zjavujúcej sa v priebehu alebo po AIM nie sú jednotné. Výskyt NKT v priebehu prvých 48 hodín AIM obvykle nemá negatívny dopad na prognózu (22). Ako naznačili výsledky viacerých štúdií, NKT zaznamenaná po 48 hodinách až v priebehu prvého mesiaca AIM môže byť spojená so zvýšeným rizikom úmrtia. Dokonca už nález jedného behu NKT môže zvyšovať toto riziko (12, 79).

V štúdií MPIP (14) sa výskyt NKT pri AIM, nezávisle od systolickej funkcie LK a aj od iných dôležitých klinických a laboratórnych parametrov, spájal s 2-násobne vyššou celkovou mortalitou a arytmiickou smrťou. I keď mortalita bola najvyššia v priebehu prvých 6 mesiacov po AIM, nepriaznivý prognostický vplyv NKT pretrvával aj počas nasledovných 3 rokov. Súčasný nález EF < 30 % podstatne zvýraznil negatívny dopad NKT na prognózu a bol sprevádzaný až 5-násobným zvýšením mortality. Počas 3-ročného sledovania chorých s NKT pri AIM a EF < 30 % bola celková mortalita 57 % a arytmiická smrť sa vyskytla u 34 % chorých.

Podobné súvislosti medzi repetitívnymi formami komorovej ektopie a mortalitou, ako aj medzi prediktívnou hodnotou komplexných komorových arytmií a zníženou EF LK sa pozorovali aj v štúdií MILIS (Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size) (93).

V štúdií GISSI-2 (88) sa však význam NKT ako samostatného prediktora NSS a celkovej mortality nepotvrdil.

Podobne ani Brugada a spol. (18) nezistili štatisticky významný rozdiel v indukcii pretrvávajúcej monomorfnej KT medzi chorými s NKT a chorými bez tejto poruchy rytmu v období 1—2 týždňov po AIM.

Ako ukázali poznatky zo štúdie MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial), NKT je významným prediktorom NSS pri jej súčasnej kombinácii s ďalšími markermi rizika, ako sú EF LK < 35 % a indukovateľná pretrvávajúca monomorfna KT, ktorá sa nedá potlačiť prokaínamidom (92).

**Prevenia a liečba NKT.** Podobne ako pri iných komorových arytmiách sú *betablokátory* spolu s ďalšími, už uvedenými, modernými liečebnými postupmi pri AIM základným prostriedkom farmakologickej prevencie a liečby NKT. Špecifická antiarytmická liečba NKT pri AIM sa indikuje, keď veľmi časté behy NKT pretrvávajú aj pri liečbe *betablokátormi*, alebo tieto sú kontraindikované. Antiarytmická liečba je nevyhnutná i vtedy, ak je NKT sprevádzaná symptómami, ako sú synkopa, závraty alebo stenokardie. Na potlačenie výskytu NKT sa môže použiť *mezokaín*, *amiodaron* a *prokaínamid*. Dlhodobá antiarytmická profylaxia pričasnej NKT nie je potrebná (22).

Jednotné smernice, ktoré by určovali ďalší postup u chorých s asymptomatickou NKT zaznamenanou v neskoršej fáze AIM, neexistujú. Navyše nie je celkom isté, či potlačenie NTK antiarytmikami vedie zároveň i k redukcii NSS. Chorí s výskytom NKT v neskoršej fáze AIM vyžadujú komplexné neinvazívne zhodnotenie, ktoré by malo rozhodnúť o nevyhnutnosti invazívneho elektrofyziológického vyšetrenia. Väčšina navrhovaných algoritmov sa zhoduje v tom, že významne redukovaná funkcia LK s EF < 30–35 % a prítomnosť ďalších neinvazívnych prediktorov zvýšeného rizika NSS by mali byť dôvodom na vykonanie programovanej stimulácie komôr (48, 92, 126, 142). Indukcia monomorfnej PKT, by mala byť indikáciou pre profylaktickú antiarytmickú liečbu. V súčasnosti síce pribúdajú dôkazy o tom, že profylaktická implantácia kardiovertera-defibrilátora u chorých s asymptomatickou NKT, EF < 35% a indukovateľnou pretrvávajúcou monomorfou KT znižuje NSS podstatne účinnejšie ako elektrofyziológicky riadená farmakologická liečba (92), definitívne stanovisko však prinesú až výsledky práve prebiehajúcich veľkých randomizovaných štúdií, ako je: CABG Patch (Coronary Artery Bypass Graft Patch) (16) CAT (Cardiomyopathy Trial) (23) a MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial) (21).

### Pretrvávajúca komorová tachykardia

Prognostický význam PKT, podobne ako FK, závisí predovšetkým od toho, v ktorej fáze AIM sa zjavuje a či jej výskyt je alebo nie je sprevádzaný zlyhávaním srdca, resp. redukovanou funkciou LK.

**Včasná PKT.** PKT, ktorá sa vyskytne v priebehu prvých 24–48 hodín AIM, je sprevádzaná vyššou hospitalizačnou mortalitou, a to i za neprítomnosti zlyhávania srdca (9). Zvýšená hospitalizačná mortalita u chorých so včasnou PKT sa obvykle dáva do vzťahu s väčším rozsahom AIM (60).

Včasná KT nemá tendenciu k rekurencii a nemá ani negatívny dopad na dlhodobú prognózu (9, 31).

V štúdiu TIM II (Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase II Trial) (9) sa včasná KT vyskytla významne častejšie u chorých s uzavretou koronárnou artériou prislúchajúcou AIM. Pozorovala sa aj štatisticky nevýznamná tendencia vyššieho výskytu PKT pri prednom AIM ako spodnom AIM. Vek, výskyt predchádzajúceho IM v anamnéze, systolická funkcia LK a ani iné klinické parametre nemali významný vplyv na výskyt včasnej PKT.

**Neskorá PKT.** PKT, ktorá sa objavuje po 24–48 hodinách od vzniku AIM, má tendenciu k rekurencii a horšiu dlhodobú prog-

nózu (26, 44, 136). Vyskytuje sa častejšie predovšetkým u starších chorých s obmedzenou systolickou funkciou LK s EF < 40 %, s viacievnyňm postihnutím koronárných artérií, s opakovanými IM v minulosti a s aneuryzmou LK (47, 106, 136).

Údaje o riziku NSS a celkovej mortalite chorých s neskorým výskytom PKT sú značne protichodné. Zistená incidencia NSS kolíše v širokom intervale od veľmi nízkych hodnôt približne 2 % až k hodnotám extrémne vysokým približne 80 % (19, 106, 133, 136). Je veľmi pravdepodobné, že z hľadiska dlhodobej prognózy chorí s neskorou PKT komplikujúcou AIM netvorí homogénnu skupinu. Zdá sa, že chorí s hemodynamicky stabilnou PKT majú dlhodobú prognózu podstatne lepšiu ako chorí s hemodynamicky významnou PKT sprevádzanou najmä klinickou smrťou, resp. zastavením krvného obehu („cardiac arrest“) (19, 106), a že táto skutočnosť môže sčasti vysvetliť veľké rozdiely v udávanej mortalite medzi jednotlivými štúdiami.

Okrem zastavenia obehu sprevádzajúceho PKT sa identifikovali i ďalšie prediktory rizika NSS a celkovej mortality v nasledovnom období po AIM, ako sú vek >70 rokov, zlyhávanie srdca triedy III alebo IV podľa Killipa v priebehu AIM, predný AIM, aneuryzma LK, viacievne postihnutie koronárných artérií a opakované IM v anamnéze (19, 106, 138).

**Liečba PKT.** Postup pri liečbe záchvatu PKT závisí predovšetkým od sprievodných klinických príznakov. Ak je PKT sprevádzaná synkopou, hypotenziou, zlyhávaním srdca alebo stenokardiám, je nevyhnutná okamžitá *elektrická kardioverzia*. Ak chorý PKT dobre toleruje, možno sa pokúsiť najprv o farmakologickú úpravu rytmu. Smernice Európskej kardiologickej spoločnosti uvádzajú ako liek prvej voľby *mezokaín* i.v.. Použiť však možno aj *amiodaron* a *prokaínamid* i.v. (105). *Betablokátory* podané i.v. obvykle nie sú až také efektívne v potlačení PKT pri AIM. Ich miesto je predovšetkým v prevencii PKT i FK. Pri zlyhaní farmakologickej antiarytmickej liečby je indikovaná *elektrická kardioverzia*. Pri neúspechu opakovanej aplikácie elektrických výbojov sa odporúča podanie *bretylia*, ktoré samo môže odstrániť PKT alebo môže zlepšiť účinnosť elektroimpulzoterapie (89).

Včasná PKT, podobne ako včasná FK, nemá tendenciu recidivovať. Preto sa dlhodobá profylaktická antiarytmická liečba okrem *betablokátorov* neindikuje.

Výskyt PKT po viac ako 48 hodinách od vzniku AIM však vyžaduje profylaktickú, najlepšie elektrofyziológicky riadenú farmakologickú antiarytmickú liečbu alebo nefarmakologickú prevenciu NSS. Súčasťou manažmentu týchto chorých by mal byť aj agresívnejší prístup v riešení základného ochorenia (koronarografia, revaskularizačný výkon).

### Polymorfna komorová tachykardia

KT, ktorá sa vyskytne v priebehu AIM, je väčšinou monomorfna. Polymorfna PKT komplikuje priebeh AIM pomerne zriedkavo (66, 109, 137). Gressinová a spol. (52) zaznamenali pri AIM aj výskyt KT s rôznymi morfológiami QRS a polymorfnu KT. Väčšinou však išlo o krátke epizódy (<15 komplexov QRS) NKT.

Chorí s výskytom polymorfnej KT pri AIM majú na EKG míno paroxyzmu väčšinou normálny alebo len mierne predĺžený interval Q-T (94, 137). Vznik polymorfnej KT pri AIM obvykle nebýva ani vo vzťahu k extrémnej sínusovej bradykardii, predchádzajúcim pauzám alebo abnormalitám elektrolytov (137). Polymor-

fná KT pri AIM teda väčšinou nemá charakter typický pre KT typu „torsade de pointes“.

Polymorfna KT vzniká nezávisle od lokalizácie AIM, jeho rozsahu a funkcie LK. Jej výskytu predchádzajú u väčšiny chorých s AIM klinické alebo elektrokardiografické príznaky závažnej rekurentnej ischémie myokardu (121, 137). I keď ojedinele môže byť výskyt polymorfnej KT pri AIM podmienený spazmom koronárnej artérie, u väčšiny chorých sa pri koronarografii zisťuje vysoký stupeň reziduálnej stenózy (90 % a viac) koronárnej artérie prislúchajúcej AIM (137). Výskyt KT tohto typu u chorých s AIM je teda prediktorom závažného organického postihnutia koronárnej artérie prislúchajúcej AIM.

Ak sa polymorfna KT vyskytne po predchádzajúcej úspešnej trombolýze, možno ju podľa Wolfeho a spol. (137) považovať za *reoklúznú arytmiu*, teda arytmiu, ktorá nasvedčuje pre opätovný úplný uzáver, pôvodne aspoň parciálne, rekanalizovanej koronárnej artérie prislúchajúcej AIM.

*Liečba polymorfnej KT.* Mezokaín býva len zriedkavo účinný pri potlačení tejto KT (94, 137). Ostatné antiarytmiká triedy I sú neúčinné, alebo dokonca pôsobia arytmogénne, teda môžu ešte zhoršiť priebeh polymorfnej KT pri AIM. Podanie magnézia i.v. alebo prestimulovanie vyššou frekvenciou („overdrive stimulácia“) sú obvykle tiež bez efektu. Betablokátory takisto nie sú účinné v liečbe a prevencii tejto KT (97). Najúčinnější pri jej odstránení je *amiodaron* podaný i.v. (90, 137), čo je pomerne paradoxné, nakoľko jeho arytmogénne účinky sa môžu prejavovať práve vznikom polymorfnej KT.

*Prevenia polymorfnej KT.* Prognóza chorých s AIM, u ktorých sa vyskytla polymorfna KT, je pomerne nepriaznivá. Riziko NSS alebo úmrtia v dôsledku ťažkého poškodenia centrálného nervového systému pri prolongovanej resuscitácii je vysoké, najmä ak sa včas nezabezpečí adekvátna liečba. Výskyt KT tohto typu by mal byť aj podnetom pre, pokiaľ možno čo najvčasnejšie, použitie agresívnejších revaskularizačných postupov, ako je PTCA alebo aortokoronárny bypass. Trombolytická a vazodilatačná liečba obvykle totiž nie sú efektívne v prevencii tejto KT. Koronárna revaskularizácia predstavuje najefektívnejší spôsob prevencie tejto KT, a tým aj prevencie NSS (57, 76, 137).

### Fibrilácia komôr

FK je najzávažnejšia a najčastejšia potenciálne letálna komplikácia AIM. Môže sa vyskytnúť v ktoromkoľvek období AIM, najčastejšie sa však vyskytuje v prvých hodinách AIM. FK môže vzniknúť ako primárna porucha srdcového rytmu alebo sekundárne prechodom z KT.

Ak sa FK zjaví počas prvých 24–48 hodín, ide o *včasnú FK*, pri výskyte po 24–48 hodinách o *neskorú FK* (22, 111, 129). Asi 70 % epizód včasnej FK vzniká v priebehu prvých 4–6 hodín a 85 % počas prvých 24 hodín od vzniku AIM (3). Ako sme už uviedli, včasná FK je najčastejšou príčinou NSS v predhospitalizačnej fáze.

Ako *primárna FK* sa klasifikuje vtedy, ak vzniká u chorých bez príznakov zlyhávania srdca, či kardiogénneho šoku (22). *Sekundárna FK* sa zjavuje ako následok zlyhávania srdca alebo kardiogénneho šoku. Včasná FK je väčšinou primárna. FK, ktorá sa vyskytuje po 48 hodinách od vzniku AIM, je častejšie sekundárna

(74). Solomon a spol. (111) rozdeľujú na včasnú a neskorú iba primárnu FK.

Rozlišovanie medzi včasnou a neskorou FK, ako aj medzi primárnou a sekundárnou FK má význam predovšetkým z prognostického hľadiska, i keď názory v tomto smere nie sú vždy jednotné.

*Včasná FK.* Pôvodne sa predpokladalo, že včasná primárna FK neovplyvňuje ani krátkodobú ani dlhodobú prognózu (42, 122). Výsledky veľkých štúdií (6, 9, 127) však ukázali, že hospitalizačná mortalita chorých so včasným výskytom primárnej FK je významne vyššia ako u chorých bez FK. Nepriaznivý vplyv na dlhodobú prognózu sa však nepreukázal (6, 9, 128). Vyššia hospitalizačná mortalita pri výskyte včasnej primárnej FK sa obvykle vysvetľuje väčším rozsahom AIM (60, 127), dôkazom čoho môže byť i častejší výskyt iných komplikácií, ako je AV-blokáda a fibrilácia predsiení (6). V štúdií TIMI II mali chorí s výskytom včasnej primárnej FK významne častejšie uzavretú koronárnu artériu prislúchajúcu AIM ako chorí bez tejto arytmie (9).

*Neskorá FK* sa považuje obvykle za prognosticky oveľa závažnejšiu ako včasná. Prognóza chorých s výskytom neskorkej FK je všeobecne nepriaznivá. Údaje o 1-ročnej mortalite kolíšu v značnom rozsahu 23–80 % (26, 44, 83, 136).

Podľa Jensena a spol. (74) časová hranica 48 hodín nie je až taká rozhodujúca pre posúdenie prognostického rizika FK. Oveľa významnejším ukazovateľom dlhodobej prognózy je podľa týchto autorov súčasná prítomnosť alebo neprítomnosť zlyhávania srdca. Chorí s neskorým výskytom FK majú síce podstatne vyššiu mortalitu počas obdobia nasledujúcich 1, 3 a 5 rokov ako chorí so včasnou FK. Tento rozdiel však nie je podmienený vlastnou FK, ale súčasným častejším výskytom zlyhávania srdca. Prognóza chorých so včasnou a neskorou FK bez zlyhávania srdca sa podľa Jensena podstatne nelíši (74).

Willemse a spol. (136) identifikovali nasledovné markery zväšenej následnej celkovej mortality u chorých s neskorou FK pri AIM: vek nad 70 rokov, trieda zlyhávania srdca III alebo IV podľa Killipa, predný AIM a opakované IM v minulosti.

*Sekundárna FK* sa všeobecne považuje za vážnu komplikáciu AIM. Jej výskyt je spojený s vysokou hospitalizačnou mortalitou (38–60 %) (34, 95, 97, 122, 129).

Sekundárna FK je samostatným a nezávislým prediktorom nemocničnej mortality pri AIM (95, 122, 129). Potvrďuje to i štúdia MILIS, v ktorej pravdepodobnosť úmrtia chorých so sekundárnou FK pri porovnaní chorých bez tejto arytmie zostala významne vyššia aj po zlepšení funkcie LK (122). U chorých s kardiogénnym šokom však výskyt sekundárnej FK už neprináša ďalšie zhoršenie krátkodobej prognózy, ktorá je už beztak veľmi nepriaznivá. FK tu predstavuje obvykle preterminálnu arytmiu odrážajúcu rozsiahlu ireverzibilnú deštrukciu myokardu LK.

Celkovo majú chorí so sekundárnou FK približne 2-násobne vyššie riziko úmrtia počas nemocničnej fázy ako chorí bez výskytu sekundárnej FK (129). U chorých so sekundárnou FK a spodným AIM je mortalita nižšia ako u chorých s AIM na prednej strane alebo v inej lokalizácii. Najčastejšími príčinami úmrtia u chorých so sekundárnou FK sú kardiogénny šok a refraktérna FK. Potom nasledujú elektromechanická disociácia, ruptúra srdca a akútny pľúcny edém. Kým kardiogénny šok je najčastejšou príčinou úmrtia počas nemocničnej fázy aj u chorých bez sekundár-

nej FK, refraktérna FK sa však ako príčina úmrtia vyskytuje podstatne častejšie u chorých so sekundárnou FK ako bez nej. Sekundárna FK je teda markerom veľkého rozsahu nekrózy myokardu s vysokým rizikom fatálnych mechanických i elektrických komplikácií.

Význam sekundárnej FK sa z hľadiska dlhodobej prognózy neposudzuje jednotne (34, 74, 122, 129, 136). V niektorých prácach bol výskyt sekundárnej FK pri AIM sprevádzaný významne horšou dlhodobou prognózou (34, 74, 136). Naproti tomu v iných štúdiách (122, 129) sa negatívny vplyv sekundárnej FK na dlhodobú prognózu nedokázal. Na základe tohto zistenia sa predpokladá, že sekundárna FK sama osebe neovplyvňuje dlhodobú prognózu. Táto závisí skôr od rozsahu a závažnosti poškodenia myokardu a postihnutia koronárnych artérií ako od samej sekundárnej FK.

*Neskorá sekundárna FK.* I keď všeobecne všetci chorí so sekundárnou FK majú horšiu krátkodobú prognózu ako chorí s primárnou FK, neskorá sekundárna FK pri AIM je sprevádzaná významne vyššou mortalitou počas hospitalizačnej fázy ako včasná sekundárna FK (44, 122, 129). Priebeh AIM je u chorých s neskorou sekundárnou FK komplikovanejší v dôsledku väčšieho rozsahu AIM, vyššieho výskytu závažného zlyhávania srdca i ďalších komplikácií, ako je perikarditída alebo AV-blokády (129, 136).

Chorí s výskytom neskej sekundárnej FK majú všeobecne horšiu aj dlhodobú prognózu ako chorí so včasnou sekundárnou FK (44, 74, 136). V štúdií GISSI bol však výskyt neskej oproti výskytu včasnej sekundárnej FK sprevádzaný iba štatisticky nevýznamne vyšším trendom mortality v posthospitalizačnej fáze FK (129).

Častejší výskyt poinfarktovej angina pectoris alebo reinfarktu (129) u chorých s neskorou sekundárnou FK nasvedčuje pre závažný nález na koronárnych artériách s častým pretrváváním oklúzie koronárnej artérie prislúchajúcej AIM, resp. významnej reziduálnej ischémie myokardu.

Nepriaznivá prognóza chorých s neskorým výskytom malígnych komorových tachyarytmií komplikujúcich AIM by mala najmä pri súčasnej významnej redukcii systolickej funkcie LK nabádať k použitiu podstatne agresívnejších postupov pri ich manažmente, zameraných tak na základné ochorenie srdca (koronarografia, revaskularizácia), ako aj na malígne komorové arytmie (invazívna elektrofyziológia, farmakologická a hlavne nefarmakologická prevencia NSS).

Odhaduje sa, že FK komplikuje priebeh u *viac ako 30 %* chorých s AIM (22). Kým sa výskyt FK v predhospitalizačnej fáze v posledných 30 rokoch významne nezmenil, pri výskyte počas nemocničnej fázy badať kontinuálny pokles, ktorý začal ešte pred rutinným používaním trombolýzy v liečbe AIM a ktorý bol spôsobený zavedením koronárnych jednotiek (3). V *predtrombolytickej ére* sa výskyt FK počas nemocničnej fázy udával približne u 10 % chorých s AIM (75, 86). V *trombolytickej ére* sa jej incidencia počas hospitalizácie udáva priemerne u 3,5–6,5 % chorých s AIM (54, 69, 70, 111).

*Prevencia FK.* Ako to ukázali výsledky veľkých randomizovaných štúdií trombolytická liečba vedie k významnému celkovému poklesu FK pri AIM počas nemocničnej fázy. Ochranný účinok trombolytickej liečby voči výskytu FK je najvýraznejší vtedy, ak sa trombolytická liečba podá do 3 hodín od začiatku príznakov AIM. Napríklad v štúdií GISSI klesol výskyt FK u trombolizo-

vaných chorých celkovo o 22 % a pri podaní trombolytickej liečby do 3 hodín od vzniku príznakov AIM o 29 % (129).

Priaznivý vplyv trombolytickej liečby na incidencia FK je podmienený významným poklesom sekundárnej FK (129). Trombolytická liečba nevedie k redukcii výskytu primárnej FK (127). Naopak, ojedinele sa pozorovalo dokonca zvýšenie výskytu včasnej primárnej FK po podaní trombolytickej liečby (15, 38). Uvažuje sa, že by to mohlo byť v súvislosti s úspešnou reperfúziou.

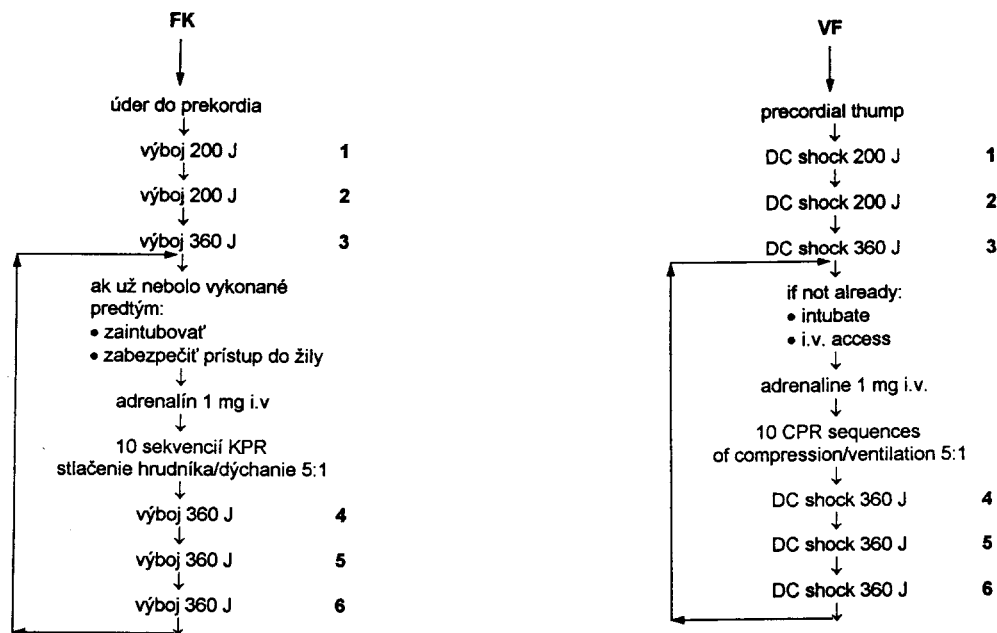
Protektívny účinok trombolytickej liečby sa teda uplatňuje iba voči FK, ktorá je významným spôsobom závislá od závažnosti poškodenia myokardu. Mechanizmus, ktorým trombolytická liečba redukuje výskyt sekundárnej FK, spočíva vo včasnej reperfúzii a záchrane reverzibilne poškodeného myokardu s následným zamedzením rozvoja dysfunkcie LK (17, 129). Včasná rekanalizácia koronárnej artérie prislúchajúcej AIM či už trombolýzou, alebo mechanicky pomocou PTCA je spojená s významne nižším výskytom spontánnych a indukovaných komorových arytmii, s lepšou funkciou LK a s redukciiu NSS i celkovej mortality chorých pri a po AIM (2, 64, 66, 108, 135). Prítomnosť alebo neprítomnosť otvorenej koronárnej artérie prislúchajúcej AIM s dostatočným antegrádnym prietokom je prítomnosťou samostatným, nezávislým prediktorom prognózy chorých s AIM (*teória otvorenej koronárnej artérie prislúchajúcej AIM*) (64, 135).

Okrem trombolytickej liečby sa však na celkovom znížení výskytu FK pri AIM podieľajú i ďalšie podporné lieky, ktoré preukazujú viaceré priame i nepriame protektívne účinky voči FK. Sú to betablokátoři, kyselina acetylosalicylová a inhibítory ACE (11, 39, 20, 110, 118, 119, 138).

Použitie trombolytickej liečby, pokiaľ možno čo najskôr od začiatku príznakov AIM a pokiaľ možno u všetkých vhodných chorých, ako aj včasné podanie kyseliny acetylosalicylovej, betablokátorov a inhibítory ACE sú najlepšimi preventívnymi opatreniami ochraňujúcimi pred vznikom FK počas hospitalizačnej fázy.

Najväčší význam v prevencii FK však predsa len patrí betablokátorom, ktoré majú jednoznačne a presvedčivo preukázaný priaznivý vplyv na krátkodobú i dlhodobú prognózu. Ich podanie, najlepšie čo najskôr od začiatku príznakov AIM, má za následok podstatnú redukciiu výskytu malígnych komorových arytmii a NSS tak počas nemocničnej fázy, ako aj dlhodobo po AIM. Betablokátoři by sa mali podať všetkým chorým, ktorí pre ne nemajú kontraindikácie. Dôvodom na nepodanie by nemali byť ani mierne príznaky zlyhávania LK, ba dokonca ani EF pod 40 %, pretože sa dokázalo, že práve chorí so zníženou funkciou LK z betablokátorov najviac profitujú (11, 118). Starší vek a frekvencia akcie srdca 60–70/min takisto nie sú dôvodmi pre kontraindikáciu betablokátorov pri AIM. S ich podávaním by sa malo začať optimálne do 4–6 hodín, maximálne do 12 od vzniku príznakov AIM. Úvodná dávka sa podá i.v. ako bolus a pokračuje sa perorálnym podávaním betablokátoru. Iničiálna bolusová dávka *metoprololu* je 15 mg i.v., ktorá sa podá v 3 dávkach po 5 mg s intervalom 2–5 minút medzi každou dávkou. O 15 minút po podaní poslednej bolusovej dávky sa začne s perorálnym podávaním. Počas 48 hodín sa odporúča podávanie 50 mg každých 6 hodín. Potom, ak chorý liečbu toleruje, sa prejde na podávanie 100 mg 2-krát denne. Spôsob podávania *atenololu* je podobný. Bolusová dávka je 5–10mg, po nej nasleduje perorálne podávanie v dávke 100 mg/deň. Za efektívnu sa považuje liečba betablokátořmi vtedy, ak frekvencia akcie srdca klesne na hodnoty 50–60/min.





Interval medzi výbojmi 3 a 4 by nemal byť dlhší ako 2 minúty  
adrenalin podávať každé 2 - 3 minúty  
opakovať celý postup pokiaľ je defibrilácia indikovaná  
po 3 opakovaní celého postupu podať:

- alkalizujúcu látku
- antiarytmikum

The interval between shocks 3 and 4 should not be > 2 min.  
Adrenaline given during loop approx every 2 - 3 min.  
Continue loops for as long as defibrillation is indicated  
After 3 loops consider:

- an alkalinising agent
- an antiarrhythmic agent

FK - fibrilácia komôr, KPR - kardiopulmonálna resuscitácia

CPR - cardiopulmonary resuscitation, VF - ventricular fibrillation

Obr. 1. Smernice Európskeho resuscitačného koncilu pre postup pri liečbe fibrilácie komôr (1992).  
Fig. 1. European Resuscitation Council guidelines on the treatment of ventricular fibrillation (1992).

Preventívne podávanie mezokaínu s cieľom znížiť výskyt FK, ako sa to v minulosti odporúčalo u všetkých chorých s AIM a neskôr iba u chorých s častými alebo komplexnými KES pri AIM, sa v súčasnosti väčšinou nepovažuje za odôvodnené. Mezokaín síce významne (o 33 %) znižuje výskyt FK pri AIM, na druhej strane však spôsobuje zvýšenie mortality pravdepodobne v dôsledku častejšieho výskytu fatálnych bradyarytmií a asystólie. (62, 87). Navyše časté a komplexné KES sú síce nezávislým markerom zvýšenej mortality pri AIM, ich prediktívna hodnota ako prediktora výskytu FK je však nízka (46, 112, 124). Ak by časté a komplexné KES mali byť dôvodom na preventívne podávanie mezokaínu, dostávala by ho zbytočne a zvýšeným rizikom úmrtia v súvislosti s touto liečbou by bola ohrozená i veľká časť chorých bez reálneho rizika FK. Neustály trend k poklesu výskytu FK pri AIM a možnosť pomerne ľahkého zvládnutia FK počas sledovania na koronárnej jednotke sú ďalšími racionálnymi dôvodmi, prečo sa preventívne podávanie mezokaínu nepovažuje za opodstatnené (3). Použitie mezokaínu alebo iného antiarytmika pred podaním trombolytickej liečby s cieľom zabrániť alebo redukovať výskyt reperfučných arytmií tiež nie je indikované, pretože zatiaľ chýba presvedčivý a jednoznačný dôkaz o tom, že by reperfúzia významne zvyšovala výskyt malígnych komorových arytmií.

*Liečba FK.* Skupina odborníkov Európskej kardiologickej spoločnosti (120) odporúča pri liečbe FK postupovať podľa inštrukcií Európskeho koncilu pre resuscitáciu (1) (obr. 1). Ako vazopresor sa podľa týchto smerníc odporúča adrenalin. Iní však považujú noradrenalin za efektívnejší (85). Podľa týchto inštrukcií a v súlade s výsledkami iných prác (130) sa liečba FK začína vždy (ak sú dostupné) nefarmakologickými postupmi. Okamžité aplikovanie defibrilačného výboja je efektívnejšie ako oneskorená defibrilácia, ktorej predchádza farmakologická liečba. Najmä podanie mezokaínu ešte pred elektrickým výbojom môže mať nepriaznivý vplyv na ďalší priebeh elektrickej defibrilácie. Mezokaín môže zvýšiť defibrilačný prah a vyvolať tiež asystóliu, ktorá má za následok neúčinnosť alebo oneskorenú účinnosť následných elektrických výbojov. Preto sa v prípade neúčinnosti iniciálnej defibrilácie odporúča aplikovať niekoľko ďalších za sebou idúcich výbojov a až pri ich zlyhaní začať s podávaním medikamentózneho liečby, vazopresorov a antiarytmík. Z antiarytmík sa po opakovaných neúspešných defibrilačných výbojoch odporúča predovšetkým mezokaín. Mezokaín sa podáva intravenózne (i.v.) v iniciálnej dávke 1 mg/kg hmotnosti s možnosťou opakovania polovice tejto dávky každých 8–10 minút až do celkovej dávky 4 mg/kg hmotnosti (120) a s následnou udržovacou infúziou. Okrem mezokaínu sa

môžu použiť i *amiodaron* a *prokainamid*. Amiodaron sa podáva v iniciálnej dávke 2–5 mg/kg hmotnosti i.v. počas 10–20 minút, potom v dávke 10–20 mg/kg/24 h alebo 500–1000 mg/24 h (89). V prípade nevyhnutnosti môžu byť dávky amiodaronu ešte vyššie, až 20–30 mg/kg/24 h (91). Pri rezistentnej FK pretrvávajúcej aj napriek všetkým vyššie uvedeným opatreniam sa odporúča *bretylium*, ktorého použitie je práve vyhradené len pre tieto situácie (82, 89).

Vždy treba korigovať aj prípadné poruchy vnútorného prostredia, ako sú hypokáliémia, hypomagnéziémia, acidóza a iné, ktoré môžu prispievať ku vzniku i rekurencii FK a s ktorými treba počítať najmä u chorých s predchádzajúcou diuretickou liečbou.

Včasná primárna FK sa vyskytuje obvykle ako jedna epizóda, ktorá po zrušení nemá tendenciu sa opakovať. Navyše po 4–6 hodinách od vzniku AIM riziko jej vzniku rapídne klesá. Preto po jej zvládnutí sa indikuje iba krátkodobá profylaktická antiarytmická liečba, ktorá je úplne opodstatnená, ale tiež iba na prechodný, krátky čas, aj pri výskyte opakovaných, resp. veľmi častých epizód včasnej primárnej FK. V prvom rade sa treba pokúsiť o prevenciu rekurencie FK *betablokátormi* podávanými parenterálne. Ak sú *betablokátory* kontraindikované alebo neúčinné, do úvahy prichádzajú predovšetkým *mezokain*, *amiodaron* a *prokainamid*.

Neskorá FK na rozdiel od včasnej FK má tendenciu k rekurencii. Preto sa u chorých, ktorí prežili epizódu FK po 48 hodinách od vzniku AIM, vždy indikuje farmakologická alebo nefarmakologická antiarytmická liečba za účelom prevencie NSS. Tito chorí obvykle vyžadujú aj intenzívne riešenie základného ochorenia (koronarografia a prípadný revaskularizačný výkon).

*Prevencia a liečba FK v predhospitalizačnej fáze.* V predhospitalizačnej fáze možno výskyt FK predpokladať i ovplyvniť len ťažko. Dôkazom toho je aj to, že sa za posledné roky nepodarilo incidenciu tejto FK významnejšie znížiť. Významný pokles výskytu FK v predhospitalizačnej fáze možno očakávať len vtedy, ak súčasne klesne aj incidencia AIM. To sa dá dosiahnuť účinnými opatreniami zameranými všeobecne na prevenciu ICHS a celkovej aterosklerózy.

Bez možnosti okamžitej defibrilácie je FK fatálnou príhodou. Niekedy však môže byť úspešný už sám úder do prekordia, ktorý je v podmienkach mimo nemocnice obvykle jediným možným opatrením. Len zriedkavo ustúpi epizóda FK spontánne (29).

Určité zlepšenie osudu chorých s výskytom FK v podmienkach mimo nemocnice by sa mohlo dosiahnuť podstatným zvýšením schopnosti laickej verejnosti vykonávať kardiopulmonálnu resuscitáciu, ktorou možno chorého zabezpečiť na určité krátke obdobie aj bez možnosti defibrilácie, a tak preklenúť dobu do príchodu rýchlej zdravotníckej pomoci. Kardiopulmonálnu resuscitáciu by mali spoľahlivo ovládať najmä príbuzní chorých so známou ICHS alebo chorých, ktorí už v minulosti AIM prekonali. Vyškolenie špecializovaných resuscitačno-defibrilačných laických tímov je u nás zatiaľ skôr utópiou ako realitou.

K zníženiu mortality chorých s AIM v predhospitalizačnej fáze môže významne prispieť predovšetkým ich včasná hospitalizácia. V podmienkach sledovania a liečenia chorého na koronárnej jednotke alebo na jednotke intenzívnej starostlivosti sa dá FK pomerne dobre zvládnuť. V tomto smere je veľmi dôležitá zdravotná výchova verejnosti, ktorá by mala dobre poznať príznaky AIM, i to, ako pri nich postupovať. Podľa našich skúseností sú tu stále veľké rezervy. Máme poznatky o tom, že i chorí, ktorí už

AIM prekonali a dobre poznajú jeho príznaky, často váhajú so včasným vyhľadáním, resp. zavolaním lekárskej pomoci.

Neustále vzdelávanie lekárov najmä prvého kontaktu by malo tiež prispieť k poskytnutiu včasnej a adekvátnej lekárskej starostlivosti týmto chorým. Podanie kyseliny acetylsalicylovej aj s cieľom prevencie výskytu FK, by malo byť samozrejmosťou pre každého lekára, ktorý sa ako prvý dostane do kontaktu s chorým s AIM alebo podozrením naň. Pokiaľ možno čo najrýchlejší transport do nemocnice od začiatku príznakov je nevyhnutnou požiadavkou.

Predhospitalizačná trombolýza by mala zmysel iba vtedy, ak by sa pri nej ušetril čas v trvaní minimálne 1 hodiny. Navyše v niektorých prácach sa pri nej pozoroval častejší výskyt FK (15, 38).

## Záver

Medzi komorových arytmiami a NSS existuje veľmi úzky vzájomný vzťah. Komorové arytmie sú najčastejšou príčinou a zároveň aj prediktorom NSS pri a po AIM.

Na základe súčasných poznatkov v prevencii komorových arytmií a NSS pri AIM patrí zásadný význam opatreniam znižujúcim rozsah AIM, predovšetkým čo najvčasnejšej rekanalizácii a prevencii reoklúzie koronárnej artérie prislúchajúcej AIM. Dôležitá je i podporná liečba zameraná na ochranu myokardu pred poškodením, na prevenciu a oslabenie remodelácie LK, a tým aj zlyhávania srdca a na oslabenie škodlivých vplyvov sympatika. V prevencii a liečbe komorových arytmií, vrátane malígnych, majú dominantné postavenie predovšetkým *betablokátory*. Ich, pokiaľ možno čo najvčasnejšie, podanie všetkým chorým s AIM, ktorí nemajú pre ne kontraindikácie, vedie k podstatnej redukcii výskytu malígnych arytmií i NSS pri AIM. *Betablokátory* majú však i dlhodobý priaznivý efekt na prognózu, ktorý bol jednoznačne a presvedčivo dokumentovaný. Výskyt malígnych komorových arytmií pri zlyhaní srdca a/alebo zjavujúcich sa po 24–48 hodinách od vzniku AIM by mal byť dôvodom pre agresívnejší manažment zameraný nielen na arytmiu (programovaná stimulácia komôr a elektrofyziológicky riadená farmakologická alebo nefarmakologická antiarytmická liečba), ale aj na liečbu základného ochorenia (koronarografia, revaskularizácia).

## Literatúra

1. **Advanced Life Support Working Party of the European Resuscitation Council.** Resuscitation, 24, 1992, s. 111–121.
2. **Aguirre F.V. et al.:** Amer. J. Cardiol., 68, 1991, s. 1410–1416.
3. **Antman E.M., Berlin J.A.:** Circulation, 86, 1992, s. 764–773.
4. **Armstrong A. et al.:** Brit. Heart J., 34, 1972, s. 67–80.
5. **Badimon L. et al.:** S. 17–40. In: Fuster V., Verstraete M. (Eds.): Thrombosis in Cardiovascular Disease. Philadelphia, WB Saunders Co. 1992.
6. **Behar S. et al.:** Amer. J. Cardiol., 66, 1990, s. 1208–1211.
7. **Behar S. et al.:** Amer. J. Noninvas. Cardiol., 8, 1994, s. 282–288.
8. **Belardinelli L. et al.:** Progr. cardiovasc. Dis., 32, 1987, s. 783–797.
9. **Berger P.B. et al.:** J. Amer. Coll. Cardiol., 22, 1993, č. 7, s. 1773–1779.
10. **Bertolet B.D. et al.:** Amer. Heart J., 128, 1994, s. 185–188.
11. **Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group:** J. Amer. med. Ass., 247, 1982, s. 1707–1714.
12. **Bigger J.T.Jr. et al.:** Amer. J. Cardiol., 48, 1981, s. 815–823.
13. **Bigger J.T.Jr. et al.:** Circulation, 69, 1984, s. 250–258.
14. **Bigger J.T.Jr. et al.:** Amer. J. Cardiol., 58, 1986, s. 1151–1160.
15. **Boissel J.-P. et al.:** Europ. Heart J., 17, 1996, s. 213–221.
16. **Brachmann J. et al.:** PACE—Pacing clin. Electrophysiol., 16, 1993, s. 571–575.
17. **Braunwald E.:** Circulation, 79, 1989, s. 441–444.

- 18. Brugada P. et al.:** *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 8, 1986, č. 5, s. 1091—1097. **19. Brugada P. et al.:** *Europ. Heart J.*, 10, 1989, s. 747—752. **20. Budaj A. et al.:** *Europ. Heart J.*, 17, 1996, s. 1506—1510. **21. Buxton A.E. et al.:** *Prog. cardiovasc. Dis.*, 36, 1993, s. 215—226. **22. Campbell R.W.F. et al.:** *J. Cardiol.*, 52, 1983, s. 55C—59C. **23. Cardiomyopathy Trial investigators.** *PACE-Pacing clin. Electrophysiol.*, 16, 1993, s. 576—581. **24. Cats V.M. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 44, 1979, s. 1257—1268. **25. Cobb J.A. et al.:** *Mod. Conc. cardiovasc. Dis.*, 49, 1980, s. 31—36. **26. Conley M.J. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 39, 1977, s. 7—12. **27. Connolly S.J., Cairns J.A.:** *Amer. J. Cardiol.*, 69, 1992, s. 308—313. **28. Corr P.B. et al.:** *Circulat. Res.*, 55, 1984, s. 135—154. **29. Crampton R.:** *Progr. cardiovasc. Dis.*, 23, 1980, s. 167—186. **30. Curtis M.J. et al.:** *Cardiovasc. Res.*, 27, 1993, s. 703—719. **31. De Soyza N. et al.:** *Amer. J. Med.*, 64, 1978, s. 377—381. **32. Di Pasquale P. et al.:** *J. Cardiol.*, 43, 1994, s. 43—50. **33. Doevendans P.A. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 75, 1995, s. 1206—1210. **34. Dubois C. et al.:** *Europ. Heart J.*, 7, 1986, s. 945—951. **35. Ducceschi V. et al.:** *Clin. Cardiol.*, 19, 1996, s. 325—331. **36. Du Toit E.F., Opie L.H.:** *Circulat. Res.*, 70, 1992, s. 960—967. **37. Entman M., Smith C.:** *Cardiovasc. Res.*, 28, 1994, s. 1301—1311. **38. European Myocardial Infarction Project Group.** *New Engl. J. Med.*, 329, 1993, s. 383—389. **39. Flores N. et al.:** *Cardiovasc. Res.*, 28, 1994, s. 1662—1671. **40. Gbalska J. et al.:** *Int. J. Cardiol.*, 23, 1989, s. 137—138. **41. Gbalska J. et al.:** *Int. J. Cardiol.*, 38, 1993, s. 19—24. **42. Geddes J.S. et al.:** *Lancet*, 2, 1967, s. 273—275. **43. Gold H.K. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 38, 1978, s. 689—693. **44. Goldberg R.J. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 59, 1987, s. 251—255. **45. Goldstein J.A. et al.:** *Circulation*, 90, 1994, s. 139—147. **46. Gomes J.A. et al.:** *Curr. Opin. Cardiol.*, 4, 1989, s. 551—554. **47. Gomes J.A. et al.:** *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 17, 1991, s. 320—326. **48. Gonsorčik J. et al.:** *Bratisl. lek. Listy*, 97, 1996, s. 457—462. **49. Goodfellow J., Walker P.R.:** *Europ. Heart J.*, 16, 1995, s. 862—865. **50. Gore J.M. et al.:** *Chest*, 94, 1988, s. 727—730. **51. Greene H.L.:** *Amer. J. Cardiol.*, 65, 1990, s. 4B—12B. **52. Gressin V. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 69, 1992, s. 152—159. **53. Grubb N.R. et al.:** *Lancet*, 346, 1995, s. 417—421. **54. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza Nell' Infarto Miocardico.** *Lancet*, 336, 1990, s. 65—71. **55. Gunnar R.M. et al.:** *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 16, 1990, s. 149—292. **56. Hansen P.R.:** *Circulation*, 91, 1995, s. 1872—1885. **57. Hauer R.N.W.:** *J. interv. Cardiol.*, 8, 1995, suppl., s. 857—861. **58. Haerem J.W.:** *Atherosclerosis*, 15, 1972, s. 199—213. **59. Hearse D., Bolli R.:** *Cardiovasc. Res.*, 26, 1992, s. 101—108. **60. Herlitz J. et al.:** *Int. J. Cardiol.*, 6, 1984, s. 47—60. **61. Herlitz J. et al.:** *Coronary Artery Dis.*, 5, 1994, s. 407—414. **62. Hine L.K. et al.:** *J. Amer. med. Ass.*, 262, 1989, s. 3037—3040. **63. Hoffman B.F. et al.:** *J. cardiovasc. Pharmacol.*, 7, 1996, s. 120—133. **64. Hohnloser S.H. et al.:** *Circulation*, 90, 1994, s. 1747—1756. **65. Horowitz L.N. et al.:** *Circulation*, 63, 1981, 1120—1128. **66. Huikuri H.V. et al.:** *Heart*, 75, 1996, č. 1, s. 17—22. **67. Chakrabarty S. et al.:** *Europ. Heart J.*, 12, 1991, s. 583—589. **68. Chien W.W. et al.:** *J. clin. Invest.*, 85, 1990, s. 1436—1443. **69. ISIS 2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group.** *Lancet*, 2, 1988, s. 349—360. **70. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group.** *Lancet*, 345, 1995, s. 669—685. **71. Jackman W. et al.:** *Progr. cardiol. Dis.*, 31, 1988, s. 115—172. **72. Jacobsen A.N. et al.:** *Circulation*, 93, 1996, s. 23—26. **73. Janse M.I. et al.:** *Circulat. Res.*, 47, 1980, s. 47—56. **74. Jensen G.V.H. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 66, 1990, s. 10—15. **75. Julian D.G. et al.:** *Amer. J. Med.*, 37, 1964, s. 915—927. **76. Kelly P. et al.:** *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 15, 1990, s. 267—273. **77. Kigma J.H. et al.:** *Postgrad. med. J.*, 62, 1986, Suppl. I, s. 159—163. **78. Kleber A.G.:** *Circulat. Res.*, 52, 1983, s. 442—450. **79. Kleiger E.R.:** *Circulation*, 63, 1981, č. 1, s. 64—70. **80. Kloner R. et al.:** *Circulation*, 80, 1989, s. 1115—1127. **81. Kostis J.B. et al.:** *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 10, 1987, s. 231—242. **82. Kowey P.R. et al.:** *Circulation*, 92, 1995, s. 3255—3263. **83. Lie K.I. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 41, 1978, s. 974—977. **84. Lichstein E. et al.:** *Circulation*, 67, 1983, Suppl. I, s. I-5—I-10. **85. Linder K.H. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 67, 1991, s. 427—428. **86. Lown B. et al.:** *J. Amer. med. Ass.*, 199, 1967, s. 188—198. **87. MacMahon S. et al.:** *J. Amer. med. Ass.*, 260, 1988, s. 1910—1916. **88. Maggioni A.P. et al.:** *Circulation*, 87, 1993, s. 312—322. **89. Marcus F.I., Opie L.H.:** S. 207—246. In: Opie L.H.(Ed.): *Drugs for the Heart*. Philadelphia, WB Saunders Co. 1995. **90. Morady F. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 51, 1983, s. 156—159. **91. Moss A.N. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 65, 1990, s. 609—614. **92. Moss A.J. et al.:** 10th International Congress, Nice Acropolis, French Riviera June 19—22, 1996. **93. Mukharji J. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 54, 1984, s. 31—36. **94. Nguen P.T. et al.:** *Circulation*, 74, 1986, s. 340—349. **95. Nicod P. et al.:** *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 11, 1988, s. 464—470. **96. O'Doherty M. et al.:** *Brit. med. J.*, 286, 1983, s. I-405—I-408. **97. Pedersen F. et al.:** *Ann. clin. Res.*, 20, 1988, s. 404—409. **98. Penkoske P.A. et al.:** *Circulation*, 58, 1978, s. 1023—1035. **99. Pipilis A. et al.:** *Brit. Heart J.*, 69, 1993, s. 161—165. **100. Podrid P.J. et al.:** *Circulation*, 82, 1990, Suppl. I, s. I-103—I-113. **101. Pogwizd S.M., Corr P.B.:** *Circulat. Res.*, 66, 1990, s. 672—695. **102. Pohjola-Sitonen S. et al.:** *Amer. Heart J.*, 117, 1989, s. 809—818. **103. Reddy S.G., Roberts W.C.:** *Amer. J. Cardiol.* 63, 1989, s. 906—911. **104. Ruberman W. et al.:** *Circulation*, 64, 1981, s. 297—305. **105. Ryan T.J. et al.:** *Circulation*, 94, 1996, č. 9, s. 2341—2350. **106. Sarter B.H. et al.:** *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 28, 1996, s. 122—129. **107. Shimada Y., Avkiran M.:** *J. cardiovasc. Pharmacol.*, 27, 1996, s. 428—438. **108. Simes R.J. et al.:** *Circulation*, 91, 1995, č. 7, s. 1923—1928. **109. Soffer J. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 49, 1982, s. 2021—2029. **110. Sogaard P. et al.:** *Circulation*, 90, 1994, s. 101—107. **111. Solomon S.D. et al.:** *Circulation*, 88, 1993, s. 2575—2581. **112. Statters D.J. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 77, 1996, s. 133—138. **113. Steenbergen C. et al.:** *Circulat. Res.*, 60, 1987, s. 700—707. **114. Steinberg S.F. et al.:** *Circulat. Res.*, 68, 1991, s. 1216—1229. **115. Thames M.D. et al.:** *Circulat. Res.*, 43, 1978, s. 512—519. **116. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators.** *New Engl. J. Med.* 321, 1989, s. 406—412. **117. The GUSTO Investigators.** *New Engl. J. Med.*, 329, 1993, s. 673—682. **118. The Miami Trial Research Group.** *Europ. Heart J.*, 6, 1985, s. 199—226. **119. The Norwegian Multicenter Study Group.** *New Engl. J. Med.*, 304, 1981, s. 801—807. **120. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology.** *Europ. Heart J.*, 17, 1996, s. 43—63. **121. Tchou P. et al.:** *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 13, 1989, s. 21A. **122. Toffler G.H. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 60, 1987, s. 755—760. **123. Tunstallpedoe H. et al.:** *Circulation*, 90, 1994, s. 583—612. **124. Uther J.B. et al.:** *Circulation*, 75, 1987, Suppl. III, s. 161. **125. Van Gilst V.M. et al.:** *J. cardiovasc. Pharmacol.*, 8, 1986, s. 722—728. **126. Vester E.G. et al.:** *Europ. Heart J.*, 15, 1994, Suppl. C, s. 34—48. **127. Volpi A. et al.:** *New Engl. J. Med.*, 317, 1987, s. 257—261. **128. Volpi A. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 63, 1989, s. 1174—1178. **129. Volpi A. et al.:** *Circulation*, 82, 1990, s. 1279—1288. **130. Weaver W.D. et al.:** *Circulation*, 82, 1990, s. 2027—2034. **131. Web S.W. et al.:** *Brit. med. J.*, 3, 1972, s. 89—92. **132. Weiss J.N. et al.:** *Ann. intern. Med.*, 114, 1991, s. 784—797. **133. Wellens H.J.J. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 49, 1982, s. 791—797. **134. Werrmann J.G., Cohen S.M.:** *J. cardiovasc. Pharmacol.*, 27, 1996, s. 177—182. **135. White H.D. et al.:** *Circulation*, 89, 1994, s. 61—67. **136. Willems A.R. et al.:** *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 16, 1990, s. 521—530. **137. Wolfe Ch.L. et al.:** *Circulation*, 84, 1991, s. 1543—1551. **138. Yusuf S. et al.:** *Progr. cardiovasc. Dis.*, 17, 1985, s. 335—371. **139. Zehender M. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 68, 1991, s. 1138—1142. **140. Zipes D.P. et al.:** *Circulation*, 76, 1987, Suppl. I, s. I-202—I-207. **141. Zipes D.P.:** *Circulation*, 82, 1990, s. 1095—1105. **142. Zoni-Berisso M. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 77, 1996, s. 673—680.