

Riscul aritmic post-infarkt miocardic

Oana Istrățescu*

Rezumat

Stratificarea de risc înseamnă abilitatea de a identifica pacienții post-infarkt miocardic cu risc crescut pentru evenimente adverse (moarte subită și aritmii ventriculare maligne) în vederea intervenției ce va micșora riscul la cei mai expuși. Cu ajutorul metodelor neinvazive și invazive, urmărirea pacienților se face începând din ziua 3-7 până la externare, pentru ca ulterior să dureze până la 2 ani post-infarkt miocardic.

Factorii de risc post-IMA sunt factori clasici, tradiționali și recenți. Există mai multe clasificări ale riscului (TIMI, Topol) conform cărora pacienții sunt împărțiți în clase de risc scăzut, mediu și crescut.

Evaluarea pacienților la risc se face cu ajutorul metodelor neinvazive: electrocardiograma de suprafață; monitorizarea ambulatorie-Holter EKG; variabilitatea frecvenței cardiace; sensibilitatea baroreflexă; alternanța undelor T; potențialele tardive; dispersia QT; variabilitatea QT; dispersia undelor P; potențialele tardive ale undelor P; testul de efort EKG (inclusiv radioizotopi și ecocardiografia de stress); ecocardiografia. La acestea se pot adăuga sau nu (funcție de pacient) evaluarea invazivă prin coronarografie și studii electrofiziologice.

Pentru aprecierea riscului post-infarkt miocardic nu a fost încă găsită formula ideală; cu cât este mai crescut numărul de parametri luați în calcul cu atât puterea de predicție a scorului de risc este mai mare (scorul TIMI, GISSI, PREDICT, GRACE, InTIME H).

La întrebarea: „de ce trebuie stratificarea de risc post-infarkt miocardic acut?” răspunsul este: pentru a identifica pacienții cu risc, pentru a face un diagnostic corect și pentru a oferi tratamentul cel mai eficient, adaptat bolnavului cu infarkt miocardic.

Cuvinte cheie

risc aritmic, infarkt miocardic, moarte subită, factori de risc, scoruri de risc, metode neinvazive.

Abstract

Risk stratification means the ability to identify after myocardial infarction (MI) high risk patients (sudden death, malignant ventricular arrhythmias). Patients follow-up is done with non-invasive and invasive methods, starting with day 3-7 until 2 years after MI.

The risk factors are classical-traditional and recently. There are a lot of risk classifications (TIMI, Topol); there are low, medium and high risk classes.

* Medic primar cardiolog, Cercetător științific grd. III, Clinica de Cardiologie și Medicină Internă, Spitalul Clinic de Urgență, București, Calea Floreasca nr. 8, sector 1, București.
e-mail: oanai@hotmail.com

Primit la 5 iulie, acceptat la 1 septembrie 2005.

Risk assessment is done with non-invasive methods: ECG, Holter-ECG, heart rate variability, baroreflex sensibility, T wave alternans, QT dispersion, QT variability, P wave dispersion, P late potentials, stress ECG (including scintigraphy and stress echocardiography), echocardiography. Depending on patients we may add invasive assessment (coronarography and electrophysiological studies).

Until now it was not find the ideal formula for risk stratification after MI; as many as parameters used, better the prediction is (TIMI, GISSI, PREDICT, GRACE, InTIME II risk scores).

We need risk stratification after MI in order to identify high risk patients, to do a better diagnosis and to offer them the proper treatment.

Key words

arrhythmic risk, myocardial infarction, sudden death, risk factors, risk scores, non-invasive methods.

Introducere

Prin stratificarea de risc post-infarkt miocardic se înțelege identificarea pacienților cu infarkt miocardic cu risc crescut pentru evenimente adverse (moarte subită cardiacă, aritmii ventriculare maligne sau recidivă de infarkt miocardic) [1]. Identificarea markerilor de risc post-infarkt miocardic permite nuanțarea tratamentului în scopul reducerii în primul rând a riscului de moarte subită cardiacă.

Factorii de risc post-infarkt miocardic

Factorii de risc se pot clasifica în factori „tradiționali” și factori „recenți” [1].

Alături de factorii de risc clasici pentru bolile coronariene (fumatul, hipertensiunea arterială, dislipidemia, obezitatea, diabetul zaharat, sedentarismul, stresul, vârsta, sexul) factori „tradiționali” sunt considerați a fi: aritmiile ventriculare spontane, fracția de ejeție și volumele tele-diastolic și tele-sistolic ale ventriculului stâng, potențialele tardive, stimularea ventriculară programată, antecedentele de infarkt miocardic, localizarea și tipul infarctului miocardic (cu sau fără unda Q).

Mai recent se consideră că factori de risc: variabilitatea frecvenței cardiace, sensibilitatea baroreflexă, alternanța de unde P și T, analiza potențialelor tardive, depresia, statusul arterei (ocluzată sau deschisă), endotelina, inflamația (fibrinogenul, proteina C reactivă), lipoproteinele, homocisteina

și factorii genetici. Acești factori „recenti“ influențează în egală măsură prognosticul pacienților cu infarct miocardic.

După Braunwald, riscul crescut de mortalitate în primul an post-infarct miocardic depinde de următorii factori [1]:

- I. *cantitatea crescută de miocard distrusă*, apreciată prin: infarct miocardic în antecedente, fracție de ejeecție sub 40%, raluri de staza în bazele pulmonare și staza pulmonară (radiologic).
- II. *ischemia miocardică reziduală* relevată de angina prezentă înaintea externării sau angina la testul de efort
- III. *instabilitatea electrică* definită ca prezența de mai mult de 10 extrasistole ventriculare /ora și / sau potențiale tardive prezente.
- IV. *disfuncția autonomă* exprimată prin variabilitatea frecvenței cardiace scăzută (SDNN sub 50 msec), sensibilitatea baroreflexă deprimată și dispersia QT crescută.

Pacientul cu **risc înalt** este caracterizat prin [2]:

- infarct miocardic întins care a dus la creșterea volumului tele-diastolic al ventriculului stâng (VS) și reducerea fracției de ejeecție cu sau fără semne de insuficiența cardiacă.
- instabilitate electrică manifestată prin aritmii ventriculare spontane sau prezența unui substrat aritmogen demonstrat prin existența de potențiale tardive ce reflectă instabilitatea electrică a miocardului.
- interacțiune anormală între sistemul nervos autonom și cord, evidențiat de scăderea variabilității frecvenței cardiace, sensibilitate baroreflexă anormală și creșterea dispersiei QT.
- semne și simptome de ischemie.

Studiul TIMI II [3] a evidențiat ca riscul de deces în infarctul miocardic trombolizat este cu mult mai mare la bolnavii cu: vârsta peste 70 ani, infarct miocardic în antecedente, infarct miocardic anterior, fibrilație atrială, raluri de staza în peste o treime a câmpurilor pulmonare, hipotensiune, tahicardie sinusală, sexul feminin, diabetul zaharat. Istoricul de infarct miocardic sau de angina pectorală clinic manifestă este de prost augur, reflectând prezența bolii multicoronariene [3].

Alte studii indică că principali factori de risc independenți, cu valoare predictivă și semnificație statistică ($p < 0,001$): vârsta, infarct miocardic în antecedente, istoric de angină, frecvența cardiacă crescută, grad înalt de insuficiență cardiacă, prezența de undă Q [4]. Pacienții cu tahicardie ventriculară nesuștinută și disfuncție de ventricul stâng post-infarct miocardic au risc de moarte subită la 2 ani de până la 30% [4].

Studiile EMIAT [5], CAMIAT [6], SWORD [7] și TRACE [8] au demonstrat că riscul de aritmii și moarte subită este semnificativ mai mare la pacienții cu infarct miocardic și fracție de ejeecție sub 40% sau cu extrasistole ventriculare frecvente.

Studiile MUSTT [9] și MADIT [10] au demonstrat de asemenea importanța identificării tahicardiei ventriculare nesușținute în evoluția post-infarct miocardic. În studiul

MUSTT [9] blocul major de ramură stângă și tulburările de conducere intraventriculare sunt factori predictivi independenți pentru moarte subită, iar mortalitatea totală crescută post-infarct miocardic atrage atenția asupra faptului că astfel de pacienți trebuie să fie monitorizați mai atent.

Clasificarea riscului post-infarct miocardic

Pe baza studiilor din literatura, s-au întocmit diferite clasificări de risc, dintre care le menționăm pe cele mai frecvent utilizate.

A. După rezultatele studiului TIMI 2 [3] pacienții post-infarct miocardic au fost clasificați în pacienți cu risc „scăzut“ și risc „rescut“.

- Pacienții cu **risc crescut** sunt cei care au: vârstă mai mare de 70 ani, infarct miocardic în antecedente, infarct miocardic anterior, fibrilație atrială, raluri de stază în mai mult de 1/3 din câmpurile pulmonare, hipotensiune arterială, tahicardie sinusală, sexul feminin, diabetul zaharat.
- În grupa cu **risc scăzut** se înscriu pacienții care nu îndeplinesc condițiile de mai sus.

B. Topol stabilește trei grupe de risc [11, 12]:

- **risc scăzut/mic** (cu mortalitate de 2 - 4% în primul și al doilea an și care reprezintă 80% din pacienții post-infarct miocardic). La aceștia probabil nu este necesară investigarea invazivă (cateterism sau revascularizare) atâta timp cât pacientul este asimptomatic.

Sunt incluși pacienții cu: infarct miocardic mic; infarct miocardic inferior; fără insuficiența cardiacă; fără aritmii ventriculare complexe spontane sau la efort; fără aritmii supraventriculare; fără bloc de ramură; fără bloc atrio-ventricular mai mare de gradul I; fără angina recurentă sau extindere a infarctului miocardic; cu fracția de ejeecție normală (peste 40%); performanța bună de exercițiu (peste stadiul 2 Bruce și peste 6 METS la testul de efort maximal la 4 săptămâni post-infarct miocardic); fără ischemie ireversibilă la efort în momentul externării (testul de efort precoce negativ sau investigare radioizotopică); ischemie simptomatică sau silențioasă la peste 125 Watti, dar fără semne de severitate sau extindere a ischemiei; fără angina în timpul activităților zilnice; fără ischemie în repaus sau la Holter manifestată ca angina și/sau modificări ST; simptome care dispar sub medicație; pragul ischemic scade sub medicație.

- **risc intermediar/mediu** (cu mortalitatea între 8 - 10%; reprezintă 8 % din pacienții post-infarct miocardic). La acești pacienți tratamentul se individualizează.

Sunt incluși pacienții cu: ischemie mică la prag moderat; ischemie la prag înalt (sub 125 W) dar fără semne de severitate sau extensie; fracție de ejeecție sub 40% (31%-39%); menținerea capacității de efort (> 100 W sau > 6 METS sau > 20 ml O₂/Kg/min); instabilitate electrică controlată medicamentos; aritmii complexe (salve, tahicardie ven-

triculară nesuștinută); sub 7 METS (< 5 - 6 METS) la testul de efort maximal, simptom-limitat de la 4 săptămâni post-infract miocardic; anomalii de perfuzie miocardică reversibilă sau de cinetică la stres (stres-echo sau radioizotopi); potențiale tardive prezente.

- **risc crescut/mare** (cu mortalitate > 20% - 41% în primul an; reprezintă 12% din pacienții post-infract miocardic). Pacienții necesită cateterism și revascularizare (PTCA sau by-pass aorto-coronarian).

În acest grup sunt incluși pacienții cu: infarct miocardic transmural; fracție de ejecție sub 30%; insuficiența cardiacă; cardiomegalie (indexul cardiotoracic peste 0,5); șoc cardiogen; aritmii ventriculare maligne - tahicardie ventriculară susținută sau aritmii nesușținute, dar cu consecințe hemodinamice; aritmii complexe la efort; test de efort pozi-

tiv; hipotensiune arterială (scăderea tensiunii arteriale sub 15 mmHg) la efort sau absența creșterii tensionale odată cu creșterea efortului; ischemie clinic considerabilă în repaus; ischemie extinsă la prag scăzut (< 6 METS, < 100W, < 20 ml O₂/ kg/ min); capacitate de efort scăzută (< 100W, < 6 METS); persistența ischemiei după testul de efort; vârsta peste 65 ani; infarct miocardic vechi; contraindicații de tromboliză; infarct miocardic după by-pass aorto-coronarian; simptome rezistente la medicație; boala tricoronariană; stenoza de trunchi comun; test de efort maximal, simptom-limitat (4 săptămâni post-infract) sub 4 METS; supraviețuitorii de moarte subită.

Încercând să sintetizăm aceste clasificări, ele pot fi reprezentate schematic (figura 1), reprezentare care are și implicații terapeutice.

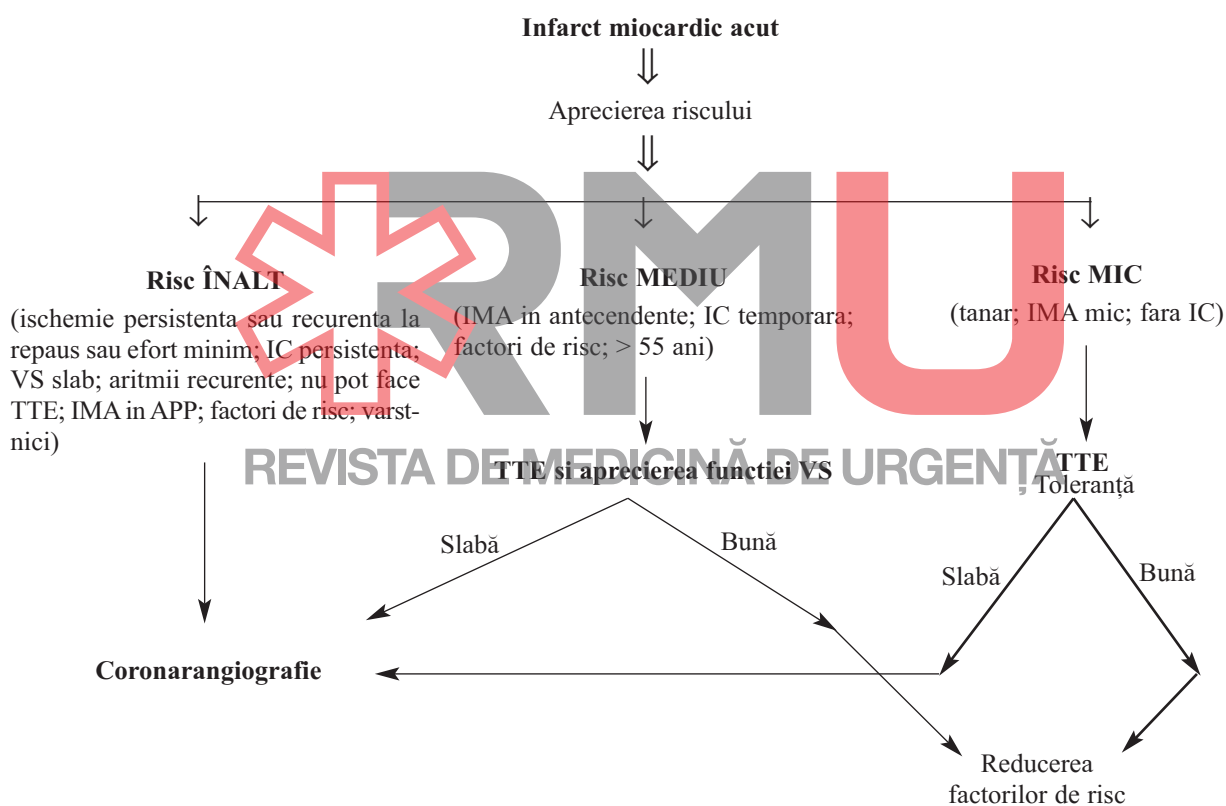


Figura 1. Clasificarea riscului post- infarct miocardic [după 13] (IC= insuficiența cardiacă, VS= ventricul stâng, TTE= test de efort, IMA= infarct miocardic, APP= antecedente personale patologice)

Metode paraclinice neinvazive de apreciere a riscului post-infract miocardic

În mod ideal stratificarea riscului post-infract miocardic trebuie făcută din ziua 3 - 7 până la externare, prin metode neinvazive, evaluarea pacientului făcându-se de la testul cel mai simplu la testul cel mai complex [14].

Cu ajutorul metodelor neinvazive trebuie găsiți acei pacienți care pot beneficia cel mai mult de pe urma implantării de defibrilator, tratament costisitor, dar care este cel mai eficient în prevenirea primară și secundară a morții subite.

Metodele neinvazive aduc informații complementare testelor electrofiziologice.

Determinarea neinvazivă a riscului pentru aritmii maligne ventriculare se poate face folosind:

- **electrocardiograma de suprafață**

Înregistrarea electrocardiografică (12 derivații) are sensibilitate redusă deoarece poate sau nu să surprindă aritmiile ventriculare, de aceea este necesară asocierea ei cu celelalte metode de diagnostic.

- **monitorizarea ambulatorie- Holter EKG**

Monitorizarea Holter-EKG după infarct miocardic este indicată numai în următoarele circumstanțe: evaluarea tulburărilor de ritm suspecte și a tulburărilor de ritm simptomatice (palpitații, sincopa, vertij), evaluarea riscului de moarte subită și evaluarea eficienței sau ineficienței (efectului

proaritmogen) terapiei antiaritmice [15]. Monitorizarea Holter-EKG este utilizată de asemenea pentru: evaluarea morfologiei segmentului ST [16] asociindu-se cu testul de efort [17], variabilitatea frecvenței cardiace, măsurarea potențialelor tardive [18] și măsurarea dispersiei-QT [19].

Monitorizarea Holter-EKG (Fig.2) se face în primele 6 - 14 zile post-infarct miocardic; apoi pentru aprecierea riscului se mai face în săptămâna 8 - 10 post-infarct miocardic, în timpul fazei II de recuperare și în timpul activității profesionale (în condiții de stres).

Se consideră că metoda Holter-EKG poate detecta cam 50% dintre aritmiile cu potențial malign care intervin la pacienții cu infarct miocardic, trebuind asociată celorlalte metode neinvazive sau electrofiziologice [17, 18,19].

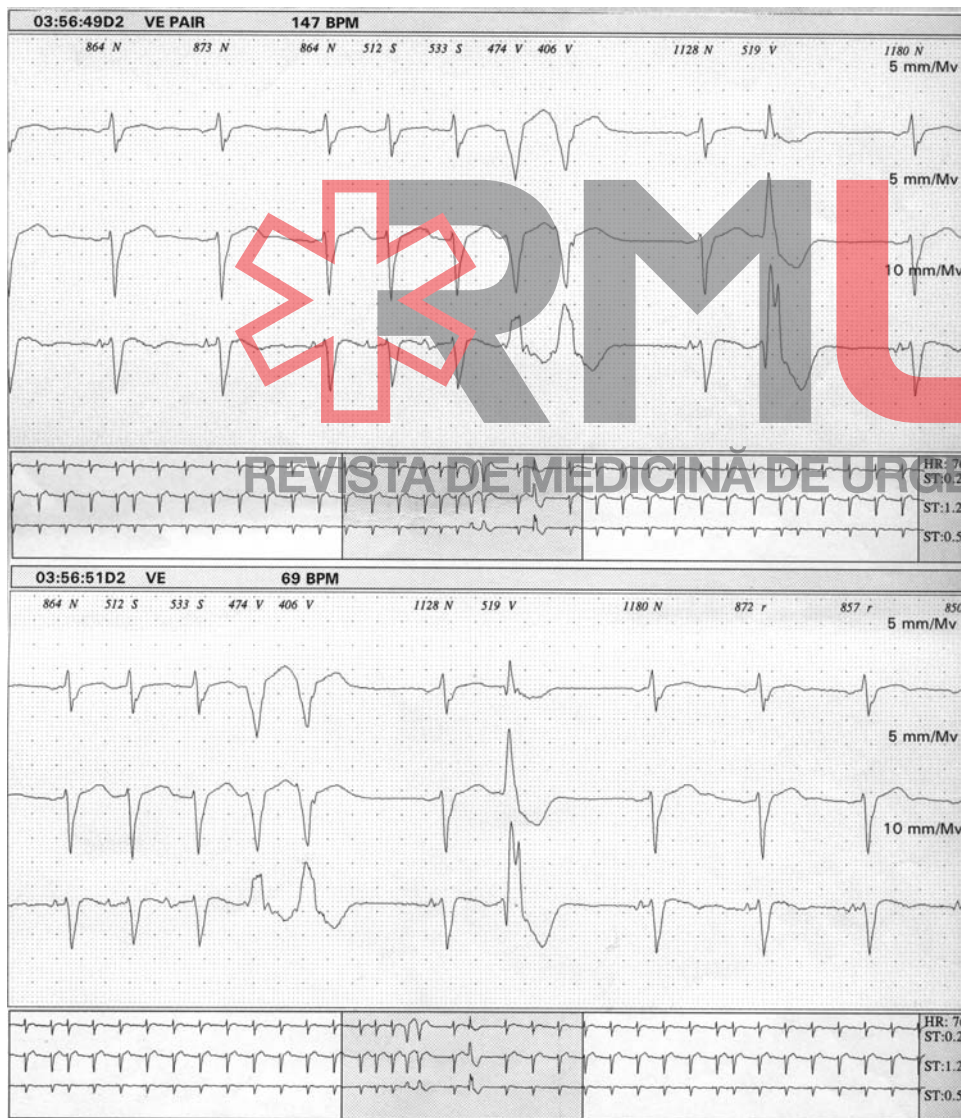


Figura 2 Înregistrare Holter-EKG (extrasistole ventriculare polimorfe, polifocale sistematizate)

• **variabilitatea frecvenței cardiace**

Variabilitatea frecvenței cardiace (HRV) este un marker al activității parasimpatice și se referă la variabilitatea bătaie cu bătaie a intervalului RR [23] Determinarea sa se poate face în condiții bazale sau în timpul unor intervenții precum metodelor de stimulare - testele Ewing [24]. Analiza se face în domeniul timp (Fig. 3) sau în domeniul frecvența [25].

Variabilitatea frecvenței cardiace este scăzută precoce post-infarct miocardic (NN <700 msec; SDNN < 70 msec; SDNN index < 25 msec; SDANN < 50 msec; pNN50 < 15 msec). Ea începe să se refacă după câteva săptămâni. (4 - 6 săptămâni în infarctul miocardic necomplicat). Variabilitatea frecvenței cardiace devine astfel mai degrabă un predictor independent al mortii subite în primele 6 luni. La 6 - 12 luni

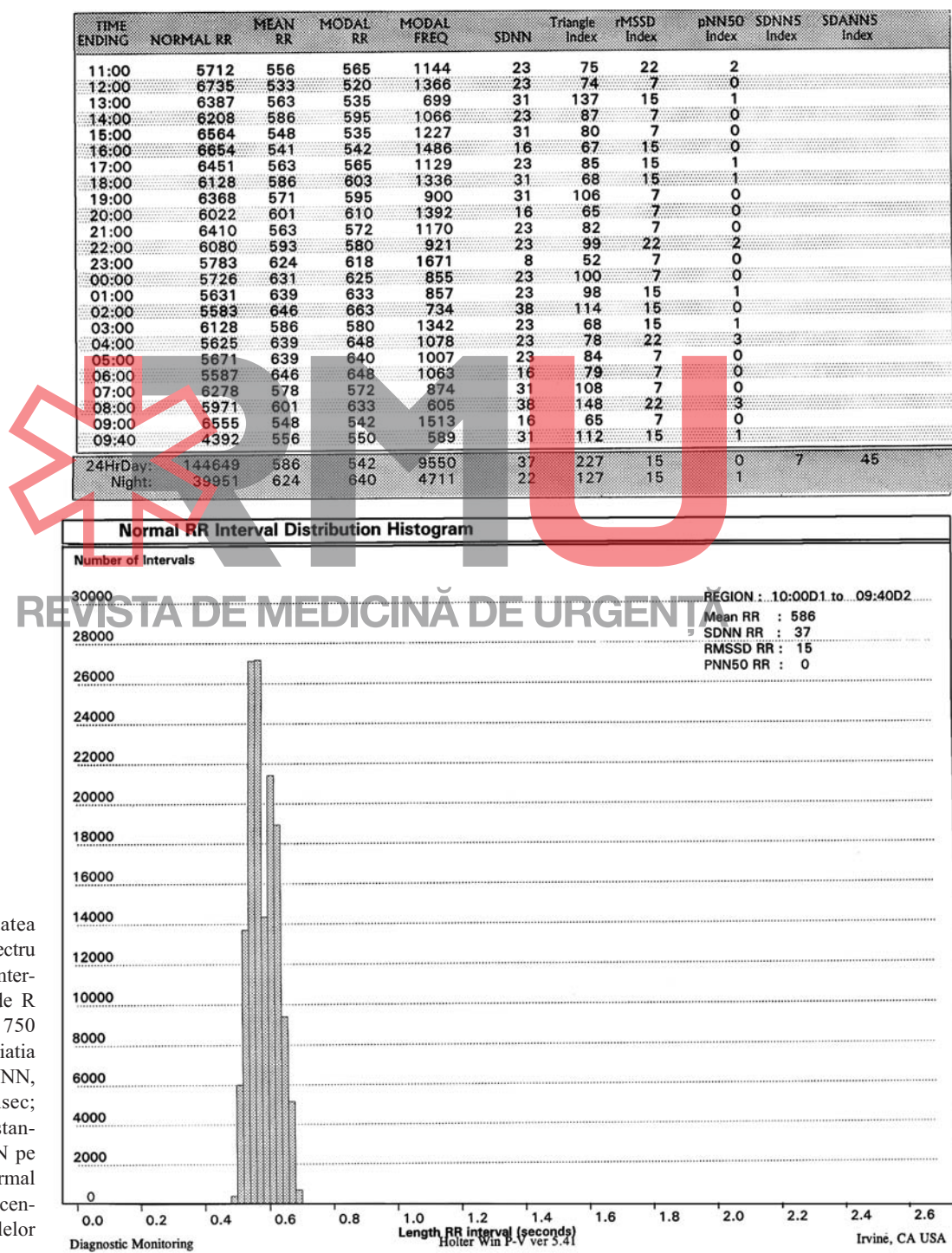


Figura 3. Variabilitatea frecvenței cardiace- spectru patologic (RR= NN= intervalul dintre doua unde R succesive, normal 750 msec; SDNN = deviatia standard a intervalelor NN, normal 100 msec; SDANN= deviatia standard a intervalelor NN pe epoci de 5 minute, normal 50 msec; pNN50= procentul perechilor intervalelor NN, normal 20 msec)

post infarct miocardic, variabilitatea frecvenței cardiace este total recuperată [26]. Astfel recomandările curente sunt ca măsurătorile să se facă în primele 7 - 10 zile post-infarct miocardic (ziua 11 ± 3) [27].

„Framingham Heart Study“ [28] arată că variabilitatea frecvenței cardiace scăzută (fie în domeniul timp, fie în domeniul frecvența) este un predictor independent pentru mortalitatea post-infarct miocardic. Ea trebuie incorporată în protocoale pentru stratificarea de risc, fiind insuficiența informația solitară în luarea unei decizii terapeutice.

- **sensibilitatea baroreflexă.**

Sensibilitatea baroreflexă (BRS) conferă informații asupra capacității sistemului nervos autonom de a răspunde la stimuli prin eliberarea de acetilcolină. Sensibilitatea

baroreflexă poate detecta reflexele vagale deprimare și a fost asociată cu fibrilația ventriculară pe fond ischemic [29]. Metoda de calcul a sensibilității baroreflexe este datorată lui Smith folosind alfa1-fenilefrina administrată intravenos sau scopolamina administrată subcutan, care cresc valoarea tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace [30].

Cu vârsta, sensibilitatea baroreflexă declină că valoare de indicator față de variabilitatea frecvenței cardiace, de aceea studiile conferă semnificație prognostică pentru sensibilitatea baroreflexă dacă vârsta este sub 65 ani, iar pentru variabilitatea frecvenței cardiace și dacă vârsta este peste 65 ani. Sensibilitatea baroreflexă se poate combina cu variabilitatea frecvenței cardiace sau cu fracția de ejecție, ambele combinații având putere de predicție similară [29]. Post-



- **potențialele tardive**

Tehnica de înregistrare a potențialelor tardive se numește SAECG (electrocardiograma cu mediere de semnal), iar undele înregistrate se numesc **potențiale tardive**, care reprezintă activitatea electrică de amplitudine joasă și

frecvența înaltă ce apare în porțiunea terminală a complexului QRS [23].

Originea potențialelor tardive se găsește în zone mici ale miocardului cu activitate ventriculară dezorganizată, conducere intraventriculară anormală, insulară, indusă de ische-

mie și necroză (precoce) și fibroză (tardive, peste 7 zile post-infarct miocardic acut) La măsurarea potențialelor tardive se folosește fie sistemul clasic de axe ortogonale ale lui Frank (X,Y,Z) fie derivațiile clasice de suprafață ale electrocardiogramei. De asemenea potențialele tardive se pot determina și din înregistrarea Holter, dar cu filtre speciale de zgomot. Potențialele tardive se pot măsura în domeniul timp sau domeniul frecvență.

Dacă potențialele tardive nu apar de la început post-infarct miocardic, de obicei ele nu apar mai târziu. Apariția potențialelor tardive în primele 1 - 7 zile post-infarct miocardic acut este raportată la majoritatea pacienților, însă cele care persistă după ziua 7 post-infarct miocardic sunt predictorii aritmici [36]. Prin urmare timpul optim de înregistrare a potențialelor tardive este în a 2 a săptămână post-infarct miocardic [37].

Electrocardiograma de înaltă rezoluție și potențialele tardive pot fi utilizate împreună cu alte investigații paraclinice pentru a determina care pacienți post-infarct miocardic pot beneficia de evaluare invazivă. La pacienții cu infarct miocardic și potențiale tardive măsurate în timpul săptămânii 2 - 3 post-infarct miocardic, din cei cu potențiale tardive prezente au avut mortalitate sau tahicardie ventriculară susținută 27,7 %, în timp ce la cei fără potențiale tardive evenimentele au fost doar în 4,2 % cazuri [38]. În ceea ce privește moartea subită 3,6 - 10% din cei cu potențiale tardive mor subit post-infarct miocardic, comparativ cu doar 0 - 4% din pacienții fără potențiale tardive [39].

• dispersia intervalului QT

Variabilitatea și dispersia QT reflectă variabilitatea tonusului simpatic ventricular.

Dispersia QT este o măsura a variabilității duratei intervalului QT în diverse derivații electrocardiografice, care ca și alternanța undelor T, reflectă repolarizarea ventriculară neomogenă [23].

Dispersia QT (D-QT) este măsurată calculând diferența dintre cel mai lung și cel mai scurt interval QT măsurat pe electrocardiograma de suprafață în 12 derivații [40] folosind și corecția Bazett funcție de frecvența cardiacă [41].

Creșterea dispersiei QT este asociată cu risc crescut de moarte subită post-infarct miocardic. Dispersia QT este utilă în stratificarea riscului la pacienții post-infarct miocardic acut și în sindromul de QT lung [32].

S-a demonstrat că dispersia-QT este un factor de risc independent pentru moartea cardiacă de cauză multivasculară și un predictor independent de aritmie post-infarct miocardic [23,42].

Dacă este măsurat în primele 3 zile post-infarct miocardic parametrul nu are valoare predictivă, dar măsurat la 4 săptămâni post-infarct se asociază cu mortalitate crescută [32].

• variabilitatea combinată a intervalelor QT și RR

Rolul acestor parametri combinați a fost demonstrat în stratificarea de risc pentru disfuncția autonomă post-infarct miocardic și în diabetul zaharat [43,44].

Metoda de măsurare constă în a se face analiza cross-spectrală a intervalelor RR și QT bătăie cu bătăie pe baza înregistrărilor electrocardiografice telemetrice sau Holter-EKG de înaltă rezoluție temporală (1 - 2 msec).

• dispersia și variabilitatea undelor P

Este un indicator neinvaziv al presiunii din atriu stâng sau al supraîncărcării volumice, fiind crescut în condițiile creșterii presiunii telediastolice în ventriculul stâng. Recent variabilitatea și dispersia undelor P au fost raportate a fi utile în predicția apariției fibrilației atriale post-infarct miocardic [45].

• testul de efort EKG (inclusiv cu radioizotopi)

Folosirea testului de efort precoce în primele 14 zile post-infarct miocardic este utilă pentru a evidenția angina indusă de efort, aritmiile induse de efort sau modificările ST diagnostice la efort, căpătând astfel valoare predictivă pentru aritmii și moarte subită [46].

Extrasistolele ventriculare aparute în timpul testării de efort traduce indică disfuncție de ventricul stâng sau ischemie restantă, necesitând monitorizare Holter-EKG. De asemenea în 10-15% din cazuri pot apărea aritmii ventriculare spontane numai la efort. S-a demonstrat că 50% dintre tahicardiile ventriculare susținute netratate pot fi reproduse la efort [47].

• scintigrafia miocardică

Referitor la metodele radioizotopice, stratificarea de risc prin intermediul scintigrafiei se face înaintea externării. După unii autori metoda este superioară testării la efort la pacienții post-infarct miocardic, folosindu-se atât pentru a evidenția asinergia regională ce indică anomalitățile regionale de cinetică cât și pentru ventriculografie [48]. Se calculează fracția de ejeecție care la valori sub 30% se asociază cu mortalitate crescută post-infarct miocardic [49].

• ecocardiografia (inclusiv ecocardiografia de stres)

Disfuncția de ventricul stâng apreciată ecocardiografic este al doilea predictor important de risc post-infarct miocardic [50]. Metaanalizele din studiile EMIAT [5], CAMIAT [6], SWORD [7], TRACE [8] au evaluat riscul de deces la 45 zile post-infarct miocardic, în funcție de fracția de ejeecție, care dacă este sub 35% are o valoare predictivă pozitivă de 14% cu o sensibilitate de 40% și specificitate de 78% Fracția de ejeecție scăzută se combină de obicei cu alți factori de risc pentru moartea subită.

În ceea ce privește ecocardiografia de stres, metoda este folosită ca metodă de stratificare a riscului post-infarct miocardic, fiind inclusă în algoritmul de calcul al riscului recomandat de numeroși autori. Risc crescut este asociat cu: anomalități multiple de cinetică sau tulburări de cinetică difuză antero-septală, akinezie sau dischinezie indusă de stres, debut al tulburărilor de cinetică la frecvențe cardiace mici (< 120/min sau la < 75 - 100 W), creșterea fracției de ejeecție la efort la sub 30% din fracția de ejeecție în repaus [51]

Valoarea individuală a fiecărei metode dintre care unele sunt mari consumatoare de timp, este relativ mică (sub 50%). Frația de ejeție, variabilitatea de ritm sinusal și monitorizarea Holter apar a fi cele mai sensibile. Tocmai de aceea

recomandările recente ale Societății Europene de Cardiologie [52 și tabelul 1] prevăd indicații obligatorii, variabile sau nonindicații pentru fiecare metode.

Tabelul 1. Recomandarea ESC pentru utilizarea metodelor paraclinice post- infarct miocardic[52] (EKG= electrocardiograma, FE= fracția de ejeție, VS= ventriculul stâng, HRV= variabilitatea frecvenței cardiace, BRS= sensibilitatea baroreflexă, EV= extrasistole ventriculare, TV= tahicardie ventriculară, AV= alura ventriculară, SAECG= potențialele tardive, D-QT= dispersia intervalului QT)

Parametru-test	Utilizare	Recomadare	Importanta
Variabile demografice	Factorii de risc	I	
EKG suprafata	Diagnostic, interval QT	I	+++
FE	Se coreleaza cu mortalitatea	I	+++
Ecocardiografia	Bola structurala	I	+++
Volumele VS	Boala structurala	I	+++
HRV	Indice al tonusului autonom	I	++
BRS	Indice al tonusului autonom	I	++
EV-Holter EKG	Substratul aritmic	IIa	+
TV nesustinuta-Holter EKG	Substratul aritmic	IIa	+
AV repaus	Tonusul autonom	IIa	+
Testul de efort	Ischemia, TV, clasa functionala	IIa	++
SAECG	Recurenta, TV	IIa	+
Alternanta undei T	Substratul aritmic	IIa	+
Intervalul QT	Tonusul autonom	IIa	++
Turbulenta AV	Tonusul autonom	IIa	++
Studii electrofiziologice	TV sau FV induse	IIa	+++
Coronarografie	Revascularizatia	IIa	+++
D-QT	Tonusul autonom	III	+
Patenta arterei infarctului	Substratul aritmic	III	++

Sensibilitatea, specificitatea și valoarea predictivă a metodelor paraclinice este prezentată mai jos (tabelul 2).

Tabelul 2. Sensibilitate, specificitate, valoare predictivă pozitivă și negativă pentru metodele paraclinice.[52] (FE= fracția de ejeție, eco= ecocardiografie, HRV= variabilitatea frecvenței cardiace, EV= extrasistole ventriculare, AV= alura ventriculară, SAECG= potențialele tardive, D-QT= dispersia intervalului QT, TTE= testul de efort)

Metoda	Sensibilitate	Specificitate	Val pred. poz	Val. pred. neg
EV (aritmii)	42-45%	74-82%	15-20%	95%
Analiza ST	88%	82%	15%	80-95%
SAECG	64%	81%	11-15%	90-98 %
D-QT	65-75%	80%	Nu se știe încă	Nu se știe încă
HRV	80-85%	85%	20%	> 95%
AV/ 24 ore	90%	85%	15%	> 95%
FE (eco)	40%	78%	10-15%	97%
Stress eco	70-95%	65-90%	15%	98%
TTE	70-80%	80-90%	15-25%	65%
Med nucleara	83-90%	88-93%	25%	90-95%

Pe baza tuturor acestor date s-a alcătuit **schema integrativă a riscului post-infract miocardic**, așa numitul „triunghi” al riscului post-infract miocardic prezentat în figura 5.

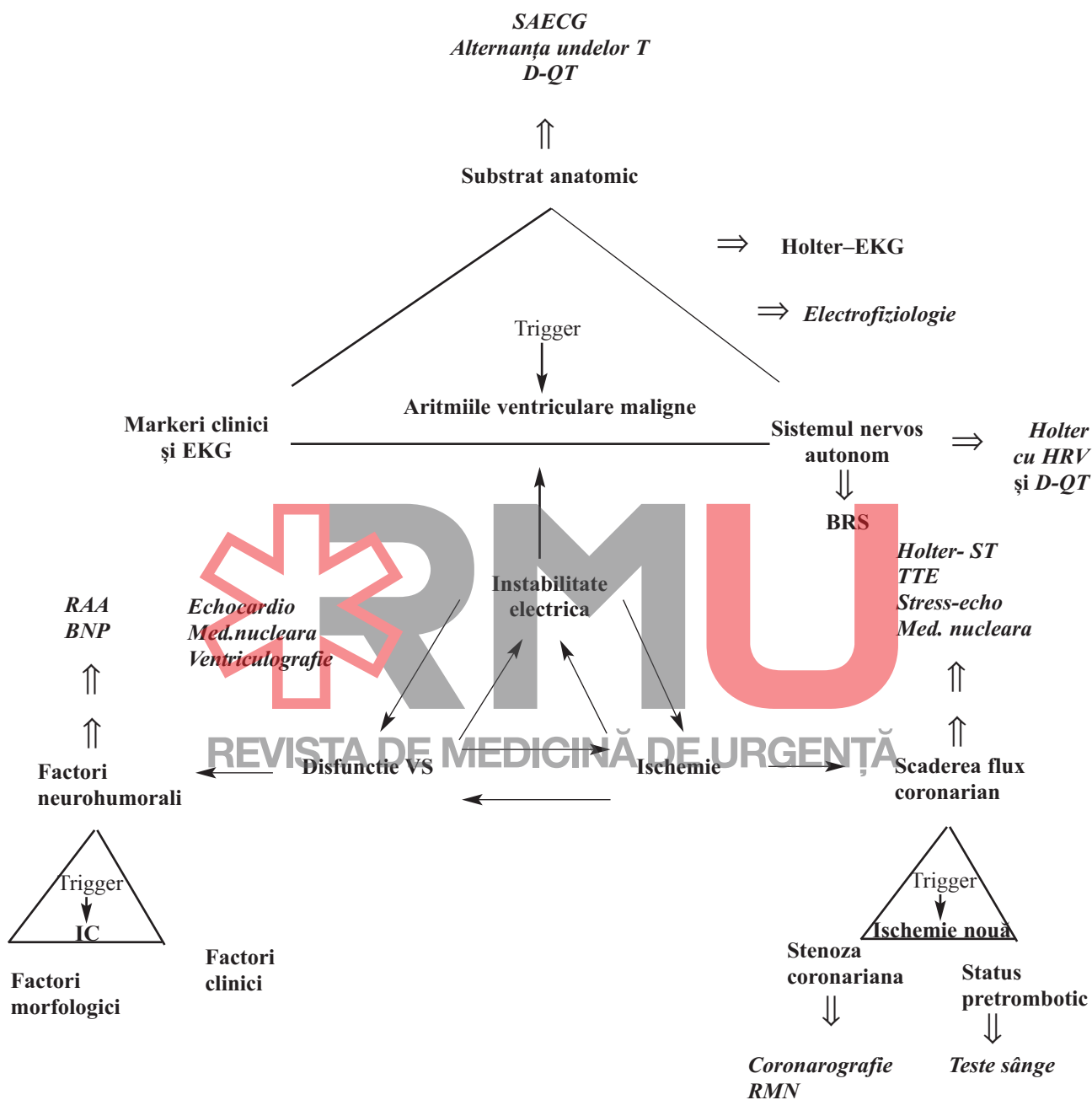


Figura 5. Triunghiul riscului post-infract miocardic [după 13] (EKG= electrocardiograma, FE= fracția de ejecție, VS= ventriculul stâng, HRV= variabilitatea frecvenței cardiace, BRS= sensibilitatea baroreflexă, EV= extrasistole ventriculare, TV= tahicardie ventriculară, AV= alura ventriculară, SAECG= potențialele tardive, D-QT= dispersia intervalului QT, TTE= testul de efort, RAA= sistemul renina-angiotensina, BNP= peptidul natriuretic, IMA= infarct miocardic, IC= insuficiența cardiacă, RMN= rezonanța magnetică nucleară)

Un studiu recent efectuat la pacienți post-infarct miocardic acut la care s-a evaluat funcția ventriculară stângă, alternanța undelor T și potențialele tardive, arată că fiecare dintre cei trei parametri sunt factori de risc independenți pentru tahicardia ventriculară susținută (urmărire timp de 12 luni post-infarct) [53].

Studiul ATRAMI [14], arată importanța clinică a asocierii fracției de ejeție mai mică de 35% cu variabilitatea frecvenței cardiace scăzută și sensibilitatea baroreflexă deprimată. Acest studiu a demonstrat că analiza markerilor autonomi post-infarct miocardic are semnificație prognostică independentă de predictorii deja statuați, cum ar fi fracția de ejeție sau aritmiile ventriculare.

La fel și studiul EMIAT [5] combină markerii autonomi deprimăți cu fracția de ejeție redusă, identificând astfel un grup de pacienți post-infarct cu risc crescut aritmic și de moarte subită.

Recent s-a făcut o metaanaliză pentru studiul utilității metodelor neinvazive în aprecierea riscului post-infarct miocardic, respectiv a **potențialelor tardive, variabilității frecvenței cardiace, monitorizării Holter și fracției de ejeție**, versus **electrofiziologie** [54]. S-a arătat că testele au sensibilitate și specificitate asemănătoare: sensibilitate de 42-62% și specificitate de 77-85%. Nici unul din teste folosit singur nu este atât de eficient cât este asocierile dintre ele, care permite o stratificare de risc la 92% din pacienți.

Continuând aceasta idee, un alt grup de studiu a selectat prin **Holter-EKG, variabilitatea frecvenței cardiace, potențialele tardive și fracția de ejeție**, pacienții cu risc aritmic major post-infarct miocardic [55]. Subgrupul de risc înalt a fost supus stimulării ventriculare programate (ca a doua treaptă de stratificare); s-a extras un subgrup mai mic la care s-a implantat defibrilator. Totuși rata de eroare a metodelor neinvazive versus invazive este foarte mică, putând fi suprapuse ca eficiența în calculul riscului aritmic post-infarct miocardic.

În alte studii s-a folosit combinația mai multor teste neinvazive pentru a aprecia riscul aritmic post-infarct miocardic împreună cu testele electrofiziologice de inducere a tahicardiei ventriculare susținute: **fracția de ejeție, potențialele tardive, Holter-EKG, extrasistolele ventriculare, variabilitatea frecvenței cardiace și dispersia-QT** [56]. S-a demonstrat că la analiza multivariată numai fracția de ejeție scăzută, dispersia-QT, variabilitatea frecvenței cardiace scăzută și mai mult de 2 episoade de tahicardie ventriculară nesusținută sunt factori de risc independenți pentru aritmii post-infarct miocardic. La acești pacienți preselectați s-au efectuat și studii electrofiziologice. Combinația testelor neinvazive are sensibilitate de 81%, valoare predictivă pozitivă de 44% și valoare predictivă negativă de 99%.

Toți acești parametri au fost folosiți și interpretați în diverse combinații, de exemplu: **variabilitatea frecvenței cardiace, potențialele tardive, peste 10 extrasistole ventriculare/oră, fracția de ejeție sub 40% și testul de efort**

pozitiv [11] sau **variabilitatea frecvenței cardiace, potențialele tardive, sensibilitatea baroreflexă și fracția de ejeție** [57]. După alți autori asocierile dintre **fracția de ejeție, extrasistolele ventriculare, variabilitatea frecvenței cardiace, sensibilitatea baroreflexă, alternanța undelor T și potențialele tardive** este ideala pentru calculul riscului. [58]

Un alt model de analiză multifactorială este făcut în studiul MIRRACLE [59] care stratifică riscul în primele 14-21 zile post-infarct miocardic, folosind ca parametrii: clasa NYHA; clasa Killip; electrocardiograma la internare (supradenivelare ST peste 1,2 mV) și la externare; potențialele tardive; fracția de ejeție (echocardiografie); variabilitatea frecvenței cardiace; blocul de ramură netranzitor; dispersia-QT; valorile maxime ale enzimelor miocardice (CK peste 1000 U/l și CK-MB); vârsta peste 70 ani; sexul masculin; infarct miocardic non-Q; infarct miocardic anterior; infarct miocardic recurent; tromboliza, aspirina și beta-blocante de la internare; extrasistole ventriculare peste 10/oră; cuplete, triplete, salve, tahicardie ventriculară; aritmii complexe; rezultatul testului de efort precoce, submaximal, simptom-limitat; tratamentul la externare (betablocante, inhibitori ai enzimei de conversie, statine, aspirina, revascularizare); boala mono-/ multi- coronariană.

Iată prezentat schematic (figura 6) substratul aritmogen post-infarct miocardic, metodele paraclinice utilizate pentru aprecierea riscului și tratamentul post-infarct.

Astfel între metodele neinvazive s-a stabilit următoarea ierarhie privind puterea de predicție a tahicardiei ventriculare post-infarct miocardic:

Sensibilitatea baroreflexă > Variabilitatea frecvenței cardiace > Potențialele tardive > Fracția de ejeție > Extrasistolele ventriculare > Testul de efort. [13] În funcție de riscul pacientului, apreciat prin metode neinvazive, se poate asocia și evaluarea invazivă prin **coronarografie și studiile de electrofiziologie** [13].

Aprecierile riscului imediat și tardiv de deces și reinfarctizare influențează deciziile terapeutice ulterioare perioadei acute post-infarct miocardic, inclusiv necesitatea de revascularizare miocardică (angioplastie sau by-pass aorto-coronarian) [4]. În studiile TIMI-2 [3] și SWIFT [60] s-a demonstrat că mortalitatea și riscul de reinfarctizare sunt cu sau fără tratament intervențional.

Întrebarea care se pune este dacă **toți pacienții cu infarct miocardic trebuie să fie coronarografiți pentru a aprecia riscul de moarte subită**. Ceea ce este sigur este că pacienții post-infarct miocardic nu necesită explorare invazivă obligatorie decât dacă sunt simptomatici. Se consideră că explorarea invazivă este indicată dacă: testul de efort submaximal este pozitiv (scăderea tensiunii arteriale, semne de ischemie la energie mică, $\geq 0,1$ mV subdenivelare de ST) sau dacă sunt defecte multiple sau reversibile de acumulare de radioizotopi (Ta 201) alături de scăderea importantă a fracției de ejeție la determinări radioizotopice [1].

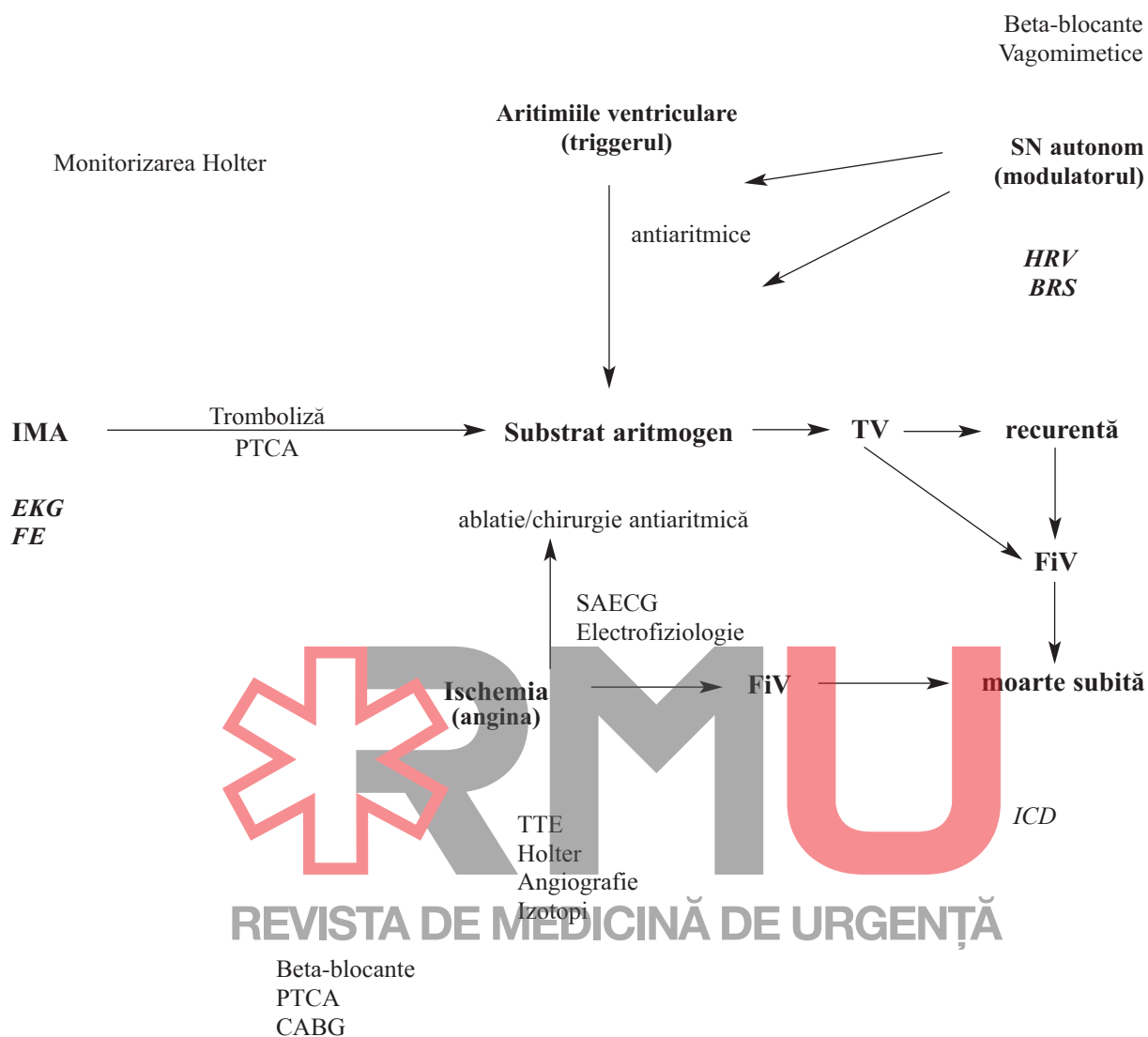


Figura 6. Substrat- metode paraclinice-tratament pentru riscul aritmice post- infarct miocardic [dupa 13] (EKG= electrocardiograma, SN= sistemul nervos, FE= fracția de ejeție, HRV= variabilitatea frecvenței cardiace, BRS= sensibilitatea baroreflexă, TV= tahicardie ventriculară, FiV= fibrilație ventriculară, SAECG= potențialele tardive, D-QT= dispersia intervalului QT, TTE= testul de efort, IMA= infarct miocardic,, PTCA= angioplastie transluminala percutana, CABG= by-pass aorto- coronarian, ICD= defibrilator implantabil)

Scorurile de risc post-infarct miocardic

Pentru aprecierea riscului post-infarct miocardic nu a fost încă găsită o formula ideală și perfectă; cu cât este mai crescut numărul de parametri luați în calcul (61) cu atât fidelitatea scorului de risc este mai mare [62,63].

În studiile TIMI [64] și INTIME II [65] la **scorul TIMI** s-a făcut suma aritmetică a factorilor predictivi ai mortalității la internare și s-au pus puncte pentru a grada factorii de risc, făcându-se suma acestor puncte. Variabilele luate în discuție au fost: vârsta peste 75 ani, clasa Killip II-IV, frecvența cardiacă peste 100/min, infarct miocardic anterior, bloc major de ramura stângă, tensiunea arterială sistolică

sub 100 mmHg, timpul până la tromboliza peste 4 ore, greutatea peste 67 kg, angina persistentă, diabetul zaharat, istoric de hipertensiune arterială, fumatul, infarct miocardic în antecedente, boala vasculară periferică, tratamentul antiaritmice, statine, beta-blocante, sexul feminin, accident vascular cerebral în antecedente. Valoarea calculată a fost între 0 - 14; considerându-se risc scăzut între 0 - 8 și risc crescut între 9 - 14 (peste 8).

Rezultatele au fost comparabile cu riscul univariat calculat în studiul *GUSTO I* [66] având variabile similare scorului TIMI, în plus fiind: dislipidemia, tromboliza și antecedente de by-pass aorto-coronarian sau angioplastie coronariană.

În studiul TIMI 7 [67] s-a calculat scorul de risc pe baza următorilor parametri: vârsta peste 65 ani, cel puțin trei factori de risc pentru boala coronariană, stenoza coronariană peste 50%, supradenivelare importantă a ST pe electrocardiograma de la internare, cel puțin doua episoade anginoase în ultimele 24 ore, utilizarea aspirinei în ultimele 7 zile, creșterea enzimelor cardiace.

În studiul „Minnesota Heart Survey“ [68], s-a calculat scorul PREDICT, pe baza unor variabile de la internare, similare scorului TIMI, având punctaj între 0 - 24.

În studiul GISSI - Prevenzione chart [69] pentru stabilirea riscului post-infarct miocardic la externare, s-au considerat simultan: factorii de risc cardiovasculari (fumatul, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, colesterolul, HDL-colesterolul, trigliceridele, fibrinogenul, leucocitele, alura ventriculară, indicele de claudicație intermitentă), factorii demografici (vârsta, sexul) și complicațiile post-infarct miocardic considerate că: disfuncția ventriculară stângă (acută sau cronică) folosind criteriile clinice și echocardiografia; instabilitatea electrică (aritmia ventriculară sistematizată) folosind electrocardiograma și Holter-EKG și angina reziduală folosind criteriile clinice și testul de efort. S-au obținut trei formule de calcul al scorului GISSI: scorul

de risc global, ecuația matematică computerizată de calcul al riscului și tabela de risc (figura 7).

Scorul de risc GRACE [46] ia în considerare 8 factori independenți privind prognosticul precoce post-infarct miocardic: vârsta, clasa Killip, tensiunea arterială, segmentul ST, asistola la internare, valoarea creatininei serice, frecvența cardiacă și markerii biochimici de necroza miocardică.

Algoritmul clinic de la Dundee [70] este folosit pentru calculul fracției de ejeție post-infarct miocardic după formula:

semne clinice de insuficiența cardiacă = infarct miocardic anterior cu unda Q + infarct miocardic vechi netrombolizat + CK > 1000U/l

Astfel s-au identificat pacienți cu fracția de ejeție sub 40%, metoda având sensibilitate de 82% și specificitate de 72%.

Indexul Norris (valoarea prognostică este la > 3,5) și indexul Chapman-Gray sunt alți doi parametri ce stabilesc un index coronarian încă de la internare, pe baza supradenivelării segmentului ST din faza acută și a valorii maxime a CK-MB [71].

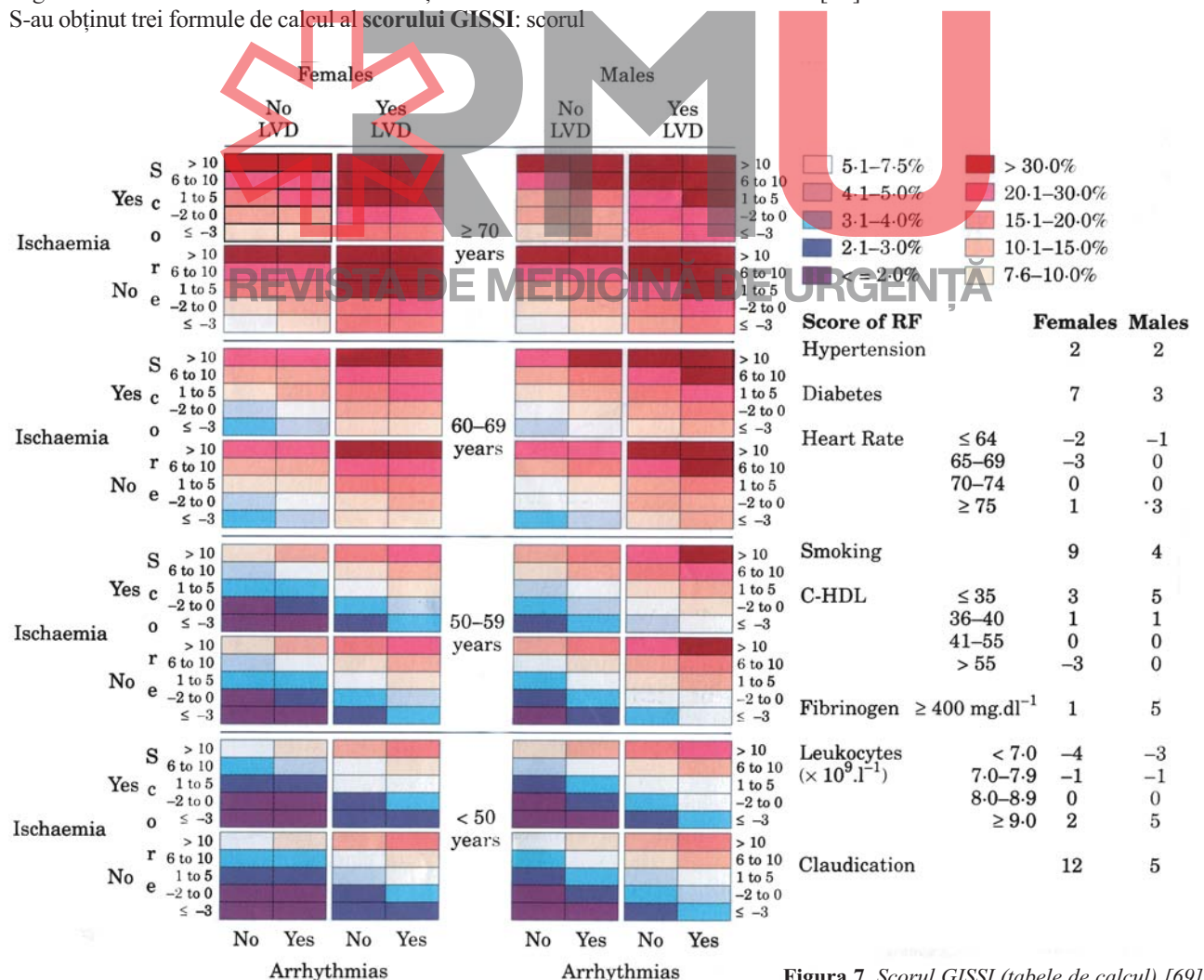


Figura 7. Scorul GISSI (tabele de calcul) [69]

Indexul de risc prespitalicesc ia in considerare variabilele cu importanta prognostica majora post-infarct miocardic: varsta, frecventa cardiaca si tensiunea arteriala sistolica; formula este simpla [72] obtinand scorul **InTIME II**:

frecventa cardiaca x varsta/10 x 2/ TA sistolica.

Conform acestui scor de risc pacientii sunt impartiti in trei clase de risc: scazut (index < 12,5), mediu (index intre 12,5- 30) si inalt (index > 30).

Concluzii

La întrebarea: „de ce trebuie stratificare de risc post-infarct miocardic acut?” răspunsul este: pentru a identifica pacientii cu risc, pentru a face un diagnostic corect și

pentru a oferi tratamentul cel mai eficient, adaptat bolnavului cu infarct miocardic.

Dezavantajul este că pacienții la risc nu sunt identici, evaluarea este prea scumpă sau riscantă și nu există întotdeauna tratament eficient (profilaxia de cele mai multe ori nu este indicată!).

Un algoritm de lucru ar fi ca înaintea externării să se facă obligatoriu la toți pacienții: monitorizare **Holter-EKG** (pentru **extrasistole ventriculare, segmentul ST, potențiale tardive, variabilitatea frecvenței cardiace, dispersia-QT, ecocardiografie** (cu/ fără stres) pentru fracția de ejecție și cinetica parietală (scorul de risc parietal) și **test de efort EKG** (pentru segmentul ST și capacitatea fizică) astfel încât pacientul să fie evaluat prin metodele invazive cât mai repede, dacă este cazul [73].

Bibliografie

- Braunwald E, Prognosis after myocardial infarction, In: Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eugene Braunwald, Saunders Company, 2001, 1120- 65.
- Breithard G, Borgreffe M et al- Prognosis and risk stratification after myocardial infarction, Eur Heart J, 1995, 16(Suppl G):10-19.
- TIMI II Study Investigators(Thrombolysis In Myocardial Infarction study)- Circulation, 1995, 91: 2541- 8.
- Theroux M, Sami L, Starling F- Ability of ST depression found on exercise testing to predict cardiac death in uncomplicated non-thrombolised myocardial infarction, N Engl J Med, 1982, 307: 1487- 92.
- EMIAT Study Investigators (European Myocardial Infarction Amiodarone Trial) - Lancet, 1997, 349: 667- 74.
- CAMIAT Study Investigators (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial study) - Lancet, 1997, 349: 675- 82.
- SWORD Study Investigators (Survival With Oral D-sotalol study)- Am J Cardiol, 1995, 75: 1023- 7.
- TRACE Study Investigators (TRAndolapril Cardiac Evaluation study)- Am Heart J, 1996, 132: 235- 43.
- MUSTT Study Investigators (Multicenter Unsustained tachycardia Trial Investigation study) - N Engl J Med, 1999, 341: 1882- 90.
- MADIT Study Investigators (Multicenter Automatic Defibrillator Trial study)- N Engl J Med, 1996, 335: 1933- 40.
- Stephen Scheidt- Salzburg Seminar in Cardiology, 2001, 167-210, www.aaf-online.org
- Topol E, Risk after myocardial infarction, In: Textbook of Cardiovascular medicine, Eric J Topol (ed), 2nd edition, Lippincot Williams &Wilkins, 2002, 1076- 1120.
- Bayes de Luna A, Soldevila J et al - Do silent myocardial ischemia and ventricular arrhythmias interact to result in sudden death, Cardiology Clinics, 1992, 10: 449- 59
- ATRAMI Study Investigators (Automatic Tone and reflexes After Myocardial Infarction study) - Lancet, 1998, 351: 478- 84.
- Ostermues M, Kochs A, Eggeing P- Langzeit EKG, Springer Verlag 1992, 78- 95.
- Quintana M, Lindvall K et al - Assessment and significance of ST- segment changes detected by ambulatory ECG after acute myocardial infarction, Am J Cardiol, 1995, 76: 6- 13.
- TPAT Study Investigators (Thrombosis prevention Trial)- Am J Cardiol, 1994, 74: 419- 23.
- Steinbigler P, Haberl R et al - Variable late potentials in long term ECG of the post- infarct patients at risk for ventricular fibrillation, Z Kardiol, 2000, 89: 274- 83.
- Marti V, Guindo J et al - Peaks of QTc lengthening measured in Holter recordings as a marker of life- threatening arrhythmias in post- myocardial infarction patients, Am Heart J, 1992, 124: 234- 5.
- MILIS Study Investigators Metoprolol In Limiting myocardial Ischemia)- Am J Cardiol, 1995, 75: 615-7.
- McClements BM, Adgey AA et al - Value of SAECG, radionuclide ventriculography, Holter monitoring and clinical variables for prediction of arrhythmic events in survivors of acute myocardial infarction in the thrombolytic era, J Am Coll Cardiol, 1993, 21: 1419- 27.
- Hotte G, Slame M et al - How to evaluate the arrhythmic risk after myocardial infarction, Arch Mal Coeur- Vaiss, 1992, 85: 1671- 6.
- Zimentbaum P, Richardson A- The noninvasive assessment of risk of sudden death, 2-nd Virtual Congress of Cardiology, www.cardio.net, 2001
- Ewing DJ, Martin CN et al - The value of cardiovascular autonomic function tests in diabetes, Diabetes Care, 1985, 8: 491- 8.
- Tapainen J, Thomsen P et al - Fractal analysis of heart rate variability and mortality after myocardial infarction, Am J Cardiol, 2002, 90: 347- 50.
- Janssen MJ, Swenne CA et al - Autonomic, ischemic, cicardian and rhythmic factors as causes of the spontaneous variability of ventricular arrhythmias, Eur Heart J, 1995, 16: 674- 81.
- ESC- NASPE Task Force: Heart Rate Variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use, Eur Heart J, 1996, 17: 354-81
- Tsuji M, Venditti FJ et al - Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort: the Framingham Heart Study, Circulation, 1994, 90: 878- 83
- Esler M- The autonomic nervous system and cardiac arrhythmias, Clin Auton Res, 1992, 2: 133- 5.
- Smyth HS, Sleight P et al - Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man: a quantitative method of assesing baroreflex sensitivity, Circ Res, 1969, 24: 109- 21.

31. De Ferrari G, Landolino M et al - Baroreflex sensitivity but not heart rate variability is reduced in patients with life-threatening ventricular arrhythmias long after myocardial infarction, *Am Heart J*, 1995, 130: 473- 80
32. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Zabel M- Identification of patients after myocardial infarction at risk of life-threatening arrhythmias, *Eur Heart J*, 1999, 1 (Suppl C): 11- 20.
33. Rosenbaum D, Jackson L et al - Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias, *N Engl J Med*, 1994, 330: 235- 41
34. Hunt AC- T wave alternans in high arrhythmic risk patients, *Cardiovasc Disord*, 2002, 21: 6- 10.
35. Armoundas AA, Tomaselli GF et al - Pathophysiological basis and clinical application of T-wave alternans, *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40: 207- 17
36. Roche F, Da Costa A et al - Arrhythmic risk stratification after myocardial infarction using SAECG, *Pacing Clin Electrophysiol*, 2002, 25: 791- 8.
37. Walszak F, Hoffman S- Early and late potentials in postinfarction patients, *Clin Cardiol*, 1992, 15: 898- 902
38. Josephson ME- Tachycardias: mechanisms and management, Urban& Fisher Verlag, 1993,25- 47.
39. Steinberg JS, Regan A et al - Predicting arrhythmic events after acute myocardial infarction using the signal- averaged electrocardiogram, *Am J Cardiol.*, 1992, 69: 13-21.
40. Calder K, Tomagiu C et al - Manual measurement of QT dispersion in patients with acute myocardial infarction and nondiagnostic ECG, *Acad Emerg Med*, 2002, 8: 851- 4.
41. Bazett HC- An analysis of the time-relations of electrocardiograms, *Heart*, 1920, 7: 353- 70.
42. Rotterdam Study Investigators - *Eur Heart J*, 1999, 20: 278- 84
43. Negoescu R, Istratecu O, Dinca-Panaitescu S, Achim A, Dinca-Panaitescu M - QT& RR variability spots the earliest autonomic deregulation in diabetes, *Integrat Physiol& Behav Science*, 2002, 3: 151- 52.
44. Istratecu O, Negoescu R, Dinca-Panaitescu S, Achim A, Ciurea M - Combined RR& QT variabilities can early spot the locus of neurocardiovascular lesion in young diabetics, *J of Cardiovasc Diagn and Procd*, 1998, 15: 137.
45. Ozer N et al - Signal averaged P wave duration and P wave dispersion, *Pacing Clin Electrophysiol*, 2000, 23: 1859- 62.
46. Maria Dorobantu, Oana Istratecu, Stratificarea riscului aritmic postinfarct miocardic acut, In: Actualitati in infarctul miocardic acut, Maria Dorobantu, Editura Academiei Romane, 2003, 417- 435.
47. Froehlicher VF- Exercise and the Heart, W.B Saunders Company, 1987, 147- 93.
48. ACC/ AHA Guidelines for clinical use of Cardiac Radionuclide Imaging- *J Am Coll Cardiol*, 1995, 25: 521- 47.
49. Horowitz S- Nuclear Cardiology, W.B.Saunders Company, 1985, 56- 78.
50. Baumgartner H- Transtorakale Echocardiographie, Urban &Fisher verlag, 2001,45-63
51. ACC/ AHA Guidelines for clinical application of Echocardiography-Circulation, 1997, 95: 1686- 1744
52. ESC Task Force on Sudden Death- *Eur Heart J*, 2001, 22: 1374- 1450
53. Idako T, Sakata T, Takami M- Combined assessment of Twave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction;a prospective study, *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35: 722- 30.
54. Bailey J, Berson A et al- Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction, *JACC*, 2001, 38: 1902- 11.
55. Schmitt C, Barthell P et al- Value of programmed ventricular stimulation for prophylactic internal cardioverter defibrillator implantation in post- infarction patients preselected by noninvasive risk stratifiers, *JACC*, 2001, 37: 1908- 9.
56. Pendretti R, Etrio MD et al- Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use of noninvasive prognostic variables and inductibility of sustained ventricular tachycardia, *Am J Cardiol*, 1993, 71: 1131- 41.
57. Kingenheben T, Crealner S et al- Cardiac autonomic tone in risk stratification after myocardial infarction, *Medizinische Klinik*, 1999, 88: 400- 9.
58. Touboul P, Andre- Fouret X et al- Risk stratification after myocardial infarction in era of thrombolises, *Eur Heart J*, 1997, 18: 99- 107.
59. MIRRACLE Study Investigators (Myocardial Infarction Risk Recognition And Conversion of Life threatening Events into survival study)- *Eur Heart J*, 2001, 22: 1214- 25.
60. SWIFT Study Investigators Should We Intervene Following Thrombolysis trial)- *BMJ*, 1991, 302: 555-60.
61. Figueirodo VM- Risk stratification after acute myocardial infarction: which studies are best?, *Postgrad Med*, 1996, 99: 207- 14.
62. ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Committee of management of Acute Myocardial Infarction- *JACC*, 1996, 28: 1328- 1428.
63. RESCATE Study Investigators (Risk stratification for myocardial patients using neural networks study) - 2-nd Virtual Congress of Cardiology, www.cardio.net, 2001.
64. Morrow D, Antman E et al- TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation, *Circulation*, 2000, 102: 2031- 45.
65. InTIME Study Investigators. Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early study)- *Eur Heart J*, 2001, 18: 1702- 15.
66. GUSTO 1 Study Investigators Global Use of strategies To open Occluded coronary arteries study)- *Circulation*, 1996, 94: 1233- 8.
67. TIMI 7 Study Investigators Thrombolysis In Myocardial Infarction study)- *Circulation*, 1995, 92:727- 33.
68. The Minnesota Heart Survey, PREDICT Score (PREDICTIon of sudden death after myocardial infarction study), *Circulation*, 1999, 100: 599- 607.
69. Marchioli R, Avanzini F et al- Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple- risk- factor assessment equations, GISSI- Prevenzione mortality risk chart, *Eur Heart J*, 2001, 22: 2085- 2103.
70. Darbar D, Gillespie N et al -Diagnosing left ventricular dysfunction after myocardial infarction: the Dundee algorithm, *QJM*, 1997, 90: 677- 83.
71. Norris RM, Brando PWT- A new coronary prognostic index: Norris index, *Lancet*, 1969, 1:274- 8.
72. Morrow D, Giugliano R, et al- A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy, *Lancet*, 2001,358: 1571
73. ESC Education and Training Programme: Ambulatory ECG-analysis- modern aspects- postmyocardial infarction evaluation, 1999,www.escardio.org