.

KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA İMPLANTE EDİLEBİLİR KARDİYOVERTER DEFİBRİLATÖR TEDAVİSİ

DOÇ. DR. ORHAN MADEN , DR. GİZEM ÇABUK

GİRİŞ

Kalp yetersizliğinin (KY) varlığı ani kardiyak ölüm (AKÖ) riskini 5 kat arttırmaktadır. Bu ölümlerin önemli bir kısmının nedeni ventriküler taşiaritmilerdir. Beta blokörler dışındaki antiaritmik ilaçların ani kardiyak ölüm riskini azaltmadığı, hatta arttırabildiğinin gösterilmesinden sonra KY'li hastalarda AKÖ 'yü önlemede implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (İKD) tedavisi ön plana çıkmıştır (1). İlk İKD tedavisinin 1980 yılında uygulanmasının ardından izleyen yıllarda, İKD tedavisi ile ilgili birçok randomize kontrollü çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda, AKÖ' den birincil ve ikincil korunmada İKD tedavisinin oldukça faydalı olduğu görülmüştür.

İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatör nasıl yerleştirilmektedir ve ventriküler taşiartimileri nasıl sonlandırmaktadır?

İmplante edilebilir kardiyoverter defibrillatör jeneratörü kas veya cilt altına, elektrodu ise transvenöz yolla sağ ventriküle yerleştirilmektedir. Ventriküler taşiaritmilerin tedavisi programlı uyarılar (burst, ramp, ramp+ gibi) verilmesi, düşük ya da yüksek enerjili kardiyoversiyon veya defibrilasyon ile gerçekleştirilmektedir.

Kalp yetersizliğinde, ani kardiyak ölümden ikincil koruma ne demektir? Bu konuda yapılmış önemli çalışmalar nelerdir?

Kalp yetersizliğinde AKÖ' den ikincil koruma; ani kardiyak arrest sonrası hayatta kalan ve/veya sürekli ventriküler taşiaritmisi olan hastalarda, AKÖ'nün engellenmesi için yapılan uygulamalardır. Yapılan çok sayıda randomize çalışma, bu hastalarda İKD tedavisinin, altta yatan kalp hastalığının tipinden bağımsız olarak etkin ve antiaritmik ilaç tedavisine üstün olduğunu göstermiştir (1,2,3,4).

AVID (Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillator) (2), CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study) (3) ,CASH (Cardiac Arrest Study of Hamburg) (4) çalışmalarının meta analizinde AKÖ'den ikincil korunmada İKD tedavisi ile aritmik ölümde % 50, toplam ölüm riskinde %28 rölatif azalma saptanmıştır (5). Ejeksiyon fraksiyonu (EF) %35' in altında olan hastalarda İKD tedavisinin etkinliğinin arttığı gözlenmiştir.

Geçici nedenlere bağlı olabilecek kardiyak arrest yaşayıp resüsite edilmiş hastalarda uygun yaklaşım nasıl olmalıdır?

İskemiye ikincil kardiyak arrest geçirdiği düşünülen hastalarda eğer uygunsa, ani ölümün tekrarı riskini azaltmak için miyokardiyal revaskülarizasyon tedavisi uygulanabilir (1). Bu hastalarda İKD tedavisi gerekliliği daha sonra bireysel olarak değerlendirilmelidir. Geçirilmiş Mİ öyküsü olmayan ve sol ventrikül fonksiyonları normal olan; ventriküler fibrilasyonunun iskemi ile ilişkili olduğu düşünülen hastalarda tek başına miyokardiyal revaskülarizasyon tedavisi yeterli olabili (1). Ancak, önceden geçirilmiş miyokard infarktüsü (Mİ) varlığında, sürekli monomorfik ventriküler taşikardi (VT) ile başvuran hastalarda, tek başına revaskülarizasyon tedavisinin ani kardiyak ölüm riskini azaltması pek olası değildir (1). Arrest sırasında elektrolit bozukluğu saptanan ancak elektrolit bozukluklarının arrestin yegane nedeni olarak tanımlanamadığı hastaların, İKD tedavisi gereksinimi açısından, elektrolit anomalisi olmayan diğer hastalar gibi değerlendirilmesi önerilmektedir (1).

Koroner arter hastalığı ve kardiyak arrest öyküsü olan hastalarda ani kardiyak ölümden ikincil korumada yaklaşım nasıl olmalıdır?

Bu hasta grubunda, diğer tedavi seçeneklerine kıyasla İKD tedavisinin sağkalıma olan faydası birçok çalışmayla desteklenmiştir (2,3,4). AVID, CASH ve CIDS çalışmalarındaki hastaların %73-83' ünde koroner arter hastalığı öyküsü mevcuttur ve ortalama EF' leri çoğu hastada daha önceden geçirilmiş Mİ' ı işaret eder şekilde %32-45 arasındadır (2,3,4). Yapılan birçok analiz azalmış EF' si olan hastalarda İKD tedavisinin ilaç tedavisine üstün olduğu görüşünü desteklemektedir (6,7,8,9).
Miyokard infarktüsünden 48 saat sonra, ventriküler fibrilasyona (VF) ikincil kardiyak arrest geçiren hastalar rekürren kardiyak arrest açısından risk altındadır (1). Bu hastalar iskemi açısından araştırılmalı ve optimal şekilde tedavi edilmelidir. Eğer önceden geçirilmiş Mİ öyküsü yoksa ve VF' den hemen önce iskemi olduğunu gösteren açık ve direkt bir kanıt mevcutsa primer tedavi tam koroner revaskülarizasyon olmalıdır (1). Eğer hastanın koroner arterleri revaskülarizasyona uygun değil ve belirgin sol ventrikül disfonksiyonu mevcut ise birincil tedavi İKD tedavisi olmalıdır (1).
Koroner arter hastalığı olan, sürekli monomorfik VT ya da VF' ye kardiyak enzimlerinde düşük seviyede yükselme eşlik eden hastalar, kardiyak enzim yüksekliği olmayan sürekli VT ile başvuran hastalar gibi değerlendirilmelidir (1). Koroner arter hastalığı varlığında, sürekli monomorfik VT ve VF' nin neden olduğu artmış metabolik gereksinim, kardiyak enzimlerin

yükselmesine neden olabilmektedir. Bu hastalar iskemi varlığı açısından araştırılmalıdır (1). Ancak sürekli VT ve VF, orta düzeyde kardiyak enzim yüksekliği ile beraber olduğunda hastanın aritmisinin nedeninin mutlak olarak yeni bir Mİ olduğu varsayılmamalıdır. Yeni miyokard infarktüsünü destekleyen klinik veri yokluğunda, bu hastaların tekrarlayan sürekli VT ve VF açısından risk altında olduğu düşünülmelidir. Sonuç olarak bu tür hastaların enzim yüksekliği olmayan VT' li hastalar gibi tedavi edilmesi daha uygun olacaktır (1).

Kalp yetersizliğinde ani kardiyak ölümden ikincil korumada kılavuz önerileri nelerdir?

Kardiyak arrest sonrası hayatta kalan ve/ veya sürekli, semptomatik ventriküler taşiaritmileri olan hastalarda mortaliteyi azaltmada İKD tedavisi, ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak sınıf 1 endikasyon ile önerilmektedir (2,4,10).

Kalp yetersizliği olan hastalarda ani kardiyak ölümden birincil koruma ne demektir?

Kalp yetersizliğinde AKÖ' den birincil koruma; AKÖ' nün engellenmesi için, risk altında olduğu düşünülen fakat resüsite edilmiş ani kardiyak arrest, sürekli VT, VF öyküsü olmayan bireylere yönelik yapılan uygulamalardır.

Kalp yetersizliğinde ani kardiyak ölümden birincil korunma açısından yapılmış önemli çalışmalar nelerdir?

Kronik iskemik KY hastalarında İKD kullanımını destekleyen birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda yüksek riskli grubu tanımlamak için çok sayıda risk faktörü kullanılmıştır **MADIT I (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial- 1996) ve MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial- 1999)** çalışmalarında geçirilmiş Mİ , spontan süreksiz VT, elektrofizyolojik çalışma ile indüklenebilir VT' si olan ve azalmış EF' li (sırasıyla ≤%35 ve ≤ %40) hastalar alınmıştır. İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatör tedavisi ile MADIT I'de %59, MUSTT çalışmasında ise %58 rölatif risk azalması saptanmıştır (11,12).
MADIT-II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II- 2002)'de EF≤%30 olan iskemik kardiyomiyopatili hastalar çalışmaya alınmış, spontan ya da indüklenebilir ventriküler aritmi öyküsü şart koşulmamıştır. İKD tedavisi ile mortalitede %31' lik bir rölatif risk azalması saptanmıştır (13).
SCD-HeFT çalışmasında **(Cardiac Death in Heart Failure Trial- 2005)**iskemik olan ve olmayan KY 'li, EF≤%35, NHYA fonksiyonel sınıfı II veya III, daha öncesinde semptomatik ventriküler aritmisi olmayan hastalar çalışmaya alınmıştır (14). İKD tedavisi ile ölümde % 23' lük rölatif risk azalması sağlanmıştır.
Bu çalışmaların iki meta-analizinde koroner arter hastalığı olan yüksek riskli hastalarda İKD tedavisi ile toplam mortalitede %20-30 arasında risk azalması saptanmıştır (15,16).
Cerrahi revaskülarizasyon sırasında ve Mİ sonrası 40 gün içinde İKD tedavisi uygulanan hastaları içine alan üç ayrı çalışmada İKD tedavisi faydalı bulunmamıştır. **CABG Patch** (The Coronary Artery Bypass Graft Patch Trial- 1997) çalışmasında elektif olarak koroner bypass ameliyatına gidecek, EF' si %36' dan düşük ve anormal sinyal ortalamalı elektrokardiyografisi olan hastalarda İKD tedavisinin yaşam süresine katkısı bulunamamıştır (17). **DINAMIT (The Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial- 2004)** çalışmasında Mİ sonrası, takip eden 6-40 gün içinde bulunan EF ≤%35, 24 saatlik holter monitorizasyonunda azalmış kalp hızı değişkenliği veya artmış istirahat kalp hızına (≥80 atım/dk) sahip hastalarda, İKD tedavisi uygulanan grupta aritmik mortalitede azalma saptanmakla birlikte aritmik olmayan mortalite artmış, tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı değişim olmamıştır (18). **IRIS (Immediate Risk Stratification Improves Survival)** çalışması ile DINAMIT çalışması gibi Mİ 'ın erken döneminde takılan proflaktik İKD değerlendirilmiştir. Ejeksiyon fraksiyonu ≤%40, 5- 31 gün önce Mİ geçirmiş, istirahat kalp hızı yüksek (kalp hızı ≥90 atım/ dk) veya ≥150 atım/ dk hızlı süreksiz VT' li hastalarda proflaktik İKD takılmasının tüm nedenlere bağlı mortaliteyi değiştirmediği gösterilmiştir (19). Bu sonuçların ışığında kılavuzlarda Mİ sonrası İKD tedavisi için 40 gün beklenmesi önerilmektedir.
İskemik olmayan kardiyomiyopatili, EF< %36, bir saatte 10' dan fazla ventriküler prematür atım ya da süreksiz ventriküler taşikardisi olan hastaların dahil edildiği **DEFINITE(Defibrillators in Non-ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation- 2004);** çalışmasında İKD tedavisi ile mortalitede anlamlı olmayan bir azalma eğilimi gösterilmiştir. Bu nedenle iskemik olmayan KY hastalarında İKD tedavisinin kanıt düzeyi B' dir (20).

Kalp yetersizliği olan hastalarda ani kardiyak ölümden birincil korumada yapılmış kılavuz önerileri nelerdir?r?r??

Akut ve kronik kalp yetersizliği tanı ve tedavisine yönelik 2012 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzuna göre İKD tedavisi, fonksiyonel durumu iyi, 1 yıldan fazla sağkalım beklentisi olan, en az 3 aydan beri optimal medikal tedavi almasına rağmen EF≤ %35 ve semptomatik (NewYork Heart Association- NYHA fonksiyonel sınıf 2-3) KY olan hastalarda sınıf 1 öneri olarak tavsiye edilmektedir (21). Bu öneri iskemik olmayan kalp yetersizliği hastaları için de geçerlidir. Yapılan çalışmalar ışığında iskemik etiyoloji ve akut Mİ' dan sonra en az 40 gün beklenmesi önerilmektedir (Kanıt düzeyi A).
Amerikan Kalp Derneği (AHA) önerileri ise bir miktar farklılık göstermektedir (10). Avrupa Kardiyoloji Derneği ile aynı olarak miyokard infarktüsü sonrası en az 40 gün geçen, iskemik kardiyomiyopatili EF≤ %35, NYHA II-III olan (Kanıt düzeyi: A) ve non-iskemik dilate kardiyomiyopatili EF≤ %35, FK II-III olan hastalarda (Kanıt düzeyi B) İKD tedavisi sınıf 1 endikasyonla önerilmektedir.

Amerikan kılavuzunda İKD tedavisi için ek öneriler; miyokard infarktüsü sonrası en az 40 gün geçen, iskemik kardiyomiyopatili EF≤ %30, NYHA I olan hastalarda sınıf 1 (Kanıt düzeyi A); önceki miyokard infarktüsüne bağlı süreksiz VT' si olan EF< %40, elektrofizyolojik çalışmada devamlı VT ya da VF indüklenen hastalarda sınıf 1 (Kanıt düzeyi B); açıklanamayan senkopu, önemli sol ventrikül disfonksiyonu olan iskemik olmayan dilate kardiyomiyopatili hastalada sınıf 2A (Kanıt düzeyi C); hastane dışında transplantasyon bekleyen hastalarda sınıf 2A (Kanıt düzeyi C); iskemik olmayan kardiyomiyopatili, EF≤ %35 ve FK I olan hastalarda da sınıf 2b (Kanıt düzeyi C) olarak İKD uygulanması önerilmiştir

Implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör çalışmalarının limitasyonları nelerdir?-Kalp yetersizliği ile izlenen hasta popülasyonunun yaş ortalamasının son zamanlarda artış gösterdiği görülmektedir. Yapılan çalışmalarda 80 yaş üzeri hastaların dışlanmış olması, bu grupta İKD tedavisinin etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirilmesini güçleştirmektedir (22).

-Yine benzer olarak çoğu çalışmada, diyaliz gerektiren böbrek hastalığı olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Oysa ki bu grupta koroner arter hastalığı ve ventriküler aritmi prevalansı artmıştır (22).

- Amerika Kalp Birliği kılavuzlarına göre İKD tedavisi için, yeni tanı KY sonrası 3 ay, Mİ sonrası 40 gün ve koroner revaskülarizasyon sonrası 3 ay beklenmesi önerilmektedir (10). Bu önerilerin kaynağı bu konuda yapılmış büyük çalışmalar olmakla birlikte, erken İKD tedavisinden fayda görebilecek yüksek risk grubundaki hastaların belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. O zamana dek yüksek risk grubundaki hastalara bekleme periyodu süresince eksternal giyilebilir defibrillatör tedavisi planlanabilir.

Hangi grup kalp yetersizliği hastalarında İKD tedavisi önerilmemektedir?edir?

İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatör tedavisi ciddi , ilaca dirençli semptomları olan (NYHA fonksiyonel sınıf 4), kardiyak resenkronizasyon (KRT), ventriküler destek cihazı ya da kalp transplantasyonu tedavisine aday olmayan NYHA 4 hastalara önerilmez (yaşam beklentisinin çok kısa olması nedeniyle) (21). Devamlı-kesintisiz VT ve VF' si olan hastalarda, ancak elektrofizyolojik çalışma ve ablasyon sonrasında VT ve VF atakları kontrol altına alınabilirse İKD tedavisi düşünülmelidir, aksi takdirde bu tür hastalara İKD uygulanması önerilmemektedir.

İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatör tedavisinin özellikle kalp yetersizliği hastalarında görülebilecek olası komplikasyonları nelerdir?

İşleme bağlı komplikasyonlar dışında, İKD tedavisi ile ilişkili KY hastalarında sık görülen problemler; hızlı ventriküler yanıtlı atriyal fibrilasyona (AF) ikincil uygunsuz şoklamalar, cihaza bağlı uygunsuz şoklamalar ve sağ ventrikülün uyarılmasına bağlı olarak KY semptomlarının artmasıdır.

İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatör hastalarında uygun şoklama görüldüğünde ne yapılmalıdır?

Öncelikle elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hiperkalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi), ilaç entoksikasyonu (digoksin ve sınıf 1 antiaritmik ilaçlar) ve miyokard iskemisi ekarte edilmelidir. Uygun şoklaması olan hastalarda beta bloker tedavinin çıkılabilecek en yüksek doza çıkılması ilk seçenektir. Amiodaron tedavisinin SCD-HeFT çalışmasında EF≤ %35 (NHYA II-III) iskemik olan ve olmayan KY hastalarında AKÖ' yü önlemede faydası gösterilememiştir ancak, sık ve uygun şoklamaları olan hastalarda beta blöker tedavinin yanına eklenmesi düşünülebilir. Bu grup hastalarda tek başına sotalol tedavisi de denenebilir (1). Medikal tedaviye rağmen sık ventriküler aritmilere bağlı şoklamaları olan hastalarda kateter yoluyla ablasyon tedavisi planlanabilir.

İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatör hastalarında uygunsuz şoklama nedir ve görüldüğünde neler yapılmalıdır?

Cihaza bağlı uygunsuz şoklama; non- ventriküler taşiartimilere (atriyal fibrilasyon, sinüs taşikardisi, anormal sense) bağlı olan şoklamalar olarak tanımlanır ve İKD' li hastaların %8-40' ını etkilemektedir (23). Uygunsuz şoklamalar; ağrılı , psikolojik olarak rahatsız edici olmaları ve aritmojenik potansiyelleri nedeniyle oldukça önemlidir. Uygunsuz şoklamaları ve mortaliteyi azaltmayı amaçlayan yakın zamanda yapılan bir randomize kontrollü çalışmada 1500 çift odacıklı İKD ya da KRT-D tedavisi alan hasta, üç tedavi grubuna (yüksek hızlı tedavi, konvansiyonel ve gecikmeli tedavi olarak) randomize edilmiştir (24). Cihaz; yüksek hızlı tedavi grubunda, konvansiyonel tedavi ile proglamlanan gruba göre, kalp hızı <200 atım/dk.'da sadece monitorizasyon, ≥200 atım/dk olduğunda gecikmeli olarak tedavi uygulanması şeklinde programlanırken; gecikmeli tedavi grubunda ise tedavi gecikmesi her iki gruba göre daha uzun süre olarak programlanmıştır. Ortalama 1.4 yıl takip süresince ilk uygunsuz tedavi riskinde konvansiyonel gruba oranla yüksek hızlı tedavi grubunda %79 (p<0.001), gecikmeli tedavi grubunda ise %76 azalma (p< 0.001) saptanırken, mortalitede de konvansiyonel gruba oranla, yüksek hızlı grupta % 55 (p=0.01), gecikmeli grupta ise % 44 (p=0,06) oranında azalma saptanmıştır. Tartışmalı olmakla birlikte defibrilatör şoklarının miyokardiyal hasara sebep olabileceği ve şokların bu nedenle artmış mortalite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (25,26,27,28). Bu çalışmada azalmış şok tedavisinin mortaliteyi azaltması yine bu nedene bağlanmıştır. Beklenenin aksine ilk senkop atağı açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Bu çalışma, İKD programlanmasında geleneksel kalp hızı sınır değerlerinin tekrar gözden geçirilmesi ve programlama yaklaşımlarının uygunsuz şok uygulamalarını azaltmaya yönelik olarak planlanmasına dikkat çekmektedir.

Atriyumun sense edilmesinin supraventriküler aritmilerin ventriküler aritmilerden ayırt edilmesinde faydalı olabileceği ve bu sayede uygunsuz şok tedavisi sıklığının azaltılabileceği düşünülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda, İKD cihazının çift odacıklı olmasının uygunsuz şok tedavisi sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir (29,30,31,32,33).
Yüksek ventrikül hızlı atriyal fibrilasyona bağlı sık uygunsuz şoklaması olan hastalarda ritim kontrolü sağlanması önerilebilir. MADIT II (9) çalışmasında beta blokörlerin uygunsuz şokları azaltmada etkisi olmadığı saptanırken sotalol ve amiodaronun uygunsuz şokları % 78' e varan oranda azalttığı gösterilmiştir (34,35,36).

İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatör takılan hastalarda egzersiz ve rehabilitasyon uygulamamarında nelere dikkat etmek gerekmektedir?

Kalp yetersizliği hastalarında kardiyak rehabilitasyonun sağkalımı arttırdığı ve yaşam kalitesini iyileştirdiği bilinmektedir. İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatörü bulunan hastalarda egzersiz önerileri yaşa ve fonksiyonel kapasiteye göre düzenlenmelidir (37). Egzersiz rehabilitasyonuna başlandığında, istenmeyen-uygunsuz İKD şoklarını önlemek amacıyla kalp hızı dikkatlice monitorize edilmelidir. Amerikan Kalp Derneği ve Avrupa Kardiyovasküler Koruma ve Rehabilitasyon Cemiyetinin önerilerine göre egzersiz sırasında, hedef zirve kalp hızı, İKD aktivasyon sınırının 10-20 atım /dakika altında olmalıdır(38,39). Hedef kalp hızı belirlenirken hastada anjina-iskemi oluşturan egzersiz sınırlarına da dikkat edilmelidir. Çünkü bunlar da İKD şoklamasına sebep olabilir. Ek olarak, üst ekstremite hareketleri planlanırken , İKD cihazı üzerindeki yoğun mekanik yükün teorik olarak uygunsuz şoklamayı tetikleyebileceği de unutulmamalıdır (38).

REFERANSLAR

1.Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2006;114:e385-e484.
2. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. N Engl J Med 1997;337:1576–1583.
3. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation 2000;101(11):1297-302.
4. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation 2000;102:748–754.
5. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur Heart J 2000;21(24): 2071-8.
6. Wever EF, Hauer RN, van Capelle FL, et al. Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. Circulation. 1995;91: 2195–203.
7. Fogoros RN, Elson JJ, Bonnet CA, Fiedler SB, Burkholder JA. Efficacy of the automatic implantable cardioverter-defibrillator in prolonging survival in patients with severe underlying cardiac disease. J Am Coll Cardiol. 1990;16:381– 6.
8. Powell AC, Fuchs T, Finkelstein DM, et al. Influence of implantable cardioverter defibrillators on the long-term prognosis of survivors of out-of-hospital cardiac arrest. Circulation. 1993;88:1083–92.
9. Domanski MJ, Sakseena S, Epstein AE, et al. Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. AVID Investigators. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators. J Am Coll Cardiol. 1999;34:1090 –5.
10. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the ACC/AHA/ NASPE 2002 Guideline Update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons . Circulation 2008;117:e350-e408.
11. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med 1996;335 (26):1933-40.
12. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators [published erratum appears in N Engl J Med 1999;342(17):1300]. N Engl J Med 1999;341(25):1882-90.
13. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002;346(12):877-83.
14. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure [published erratum ap-
pears in N Engl J Med 2005;352(20):2146]. N Engl J Med 2005;352(3):225-37.
15.Ezekowitz JA, Armstrong PW, McAlister FA. Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. Ann Intern Med. 138:2003;445–52.
16. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, Plumb VJ, Lee DS. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of 10 primary prevention trials. J Am Coll Cardiol. 2004;44:2166 –72.
17. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass
Graft (CABG) Patch Trial Investigators. N Engl J Med 1997; 337(22):1569-75.
18. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. N Engl J
Med 2004;351(24):2481-8.
19. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, et al.Defibrillator implantation early after myocardial infarction. N Engl J Med. 2009;361(15):1427-36.
20. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients

with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J
Med 2004;350(21):2151-8.
21. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal (2012) 33, 1787–1847.
22. Kedia R, Saeed M. Implantable Cardioverter-Defibrillators Indications and Unresolved Issues. Tex Heart Inst J 2012;39(3):335-41.
23. Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, et al. Inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. J Am Coll Cardiol 2008;51: 1357-65.
24. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, et al; the MADIT-RIT Trial Investigators. Reduction in Inappropriate Therapy and Mortality through ICD Programming. N Engl J Med. 2012 Nov 6. [Epub ahead of print]
25. Barker-Voelz MA, Van Vleet JF, Tacker WA Jr, Bourland JD, Geddes LA, Schollmeyer
MP. Alterations induced by a single defibrillating shock applied through a chronically implanted catheter electrode. J Electrocardiol 1983;16:167-79.
26. Xie J, Weil MH, Sun S, et al. Highenergy defibrillation increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. Circulation 1997;96:683-8.
27. Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, et al. Prevention of implantable-defibrillator
shocks by treatment with sotalol N Engl J Med 1999;340:1855-62.
28. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic importance of defibrillator
shocks in patients with heart failure. N Engl J Med 2008;359:1009-17.
29. van Rees JB, Borleffs CJ, de Bie MK, Stijnen T, van Erven L, Bax JJ, et al. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks: incidence, predictors, and impact on mortality. J Am Coll Cardiol. 2011 Feb 1;57(5):556-62.
30. Kuhlkamp V, Dornberger V, Mewis C, Suchalla R, Bosch RF, Seipel L. Clinical experience with the new detection algorithms for atrial fibrillation of a defibrillator with dual chamber sensing and pacing. J Cardiovasc Electrophysiol 1999;10:905–15.
31. Theuns DA, Klootwijk AP, Goedhart DM, Jordaens LJ. Prevention of inappropriate therapy in implantable cardioverter-defibrillators: results of a prospective, randomized study of tachyarrhythmia detection algorithms. J Am Coll Cardiol 2004;44:2362–7.
32. Deisenhofer I, Kolb C, Ndrepepa G, et al. Do current dual chamber cardioverter defibrillators have advantages over conventional single chamber cardioverter defibrillators in reducing inappropriate therapies? A randomized, prospective study. J Cardiovasc Electrophysiol 2001;12:134–42.
33. Al-Ahmad A, Wang PJ, Homoud MK, Estes NA III, Link MS. Frequent ICD shocks due to double sensing in patients with biventricular implantable cardioverter defibrillators. J Interv Card Electrophysiol 2003;9:377– 81.
34. Alter P, Waldhans S, Plachta E, et al. Complications of implantable cardioverter defibrillator therapy in 440 consecutive patients. Pacing Clin Electrophysiol 2005;28:926 –32.
35. Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, et al. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. d,l–Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group [comment]. N Engl J Med 1999;340:1855– 62.
36. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al. Optimal pharmacological therapy in cardioverter defibrillator patients I. Comparison of betablockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial [see comment]. JAMA 2006;295:165–71.
37. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. Lancet. 2000;356(9241):1592-1597.
38. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Heart Fail. 2011;13(4):347- 357.
39. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 2001;104(14):1694-1740.