- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:28:51

Stratificazione del rischio aritmico alla luce dei fattori eziologici ed anatomo-strutturali

Marcello Disertori, Danilo Dallafior, Massimiliano Marini

Divisione di Cardiologia, Ospedale S. Chiara, Trento

Key words:
Arrhythmias, ventricular; Heart failure; Sudden death.

In patients with heart failure, sudden death is very common, particularly in subjects in NYHA functional class II and III (respectively 50-80% and 30-50% of all deaths). The mechanisms at the root of sudden death depend on whether heart failure is secondary to an ischemic or non-ischemic heart disease. In ischemic heart disease, sudden death is mainly arrhythmic (ventricular tachycardia/ventricular fibrillation caused by the reentry circuits in the infarct area or by acute ischemic episodes or bradyarrhythmia). In non-ischemic heart disease, the percentage of arrhythmic sudden deaths seems to be lower. Furthermore, a percentage of sudden death cases with heart failure can be linked to electromechanical dissociation and to pulmonary or systemic embolism.

Moreover the risk stratification level differs depending on whether heart failure is caused by an ischemic or a non-ischemic heart disease. The various non-invasive studies mainly employed in patients with ischemic heart disease cannot be reliably used to study patients with non-ischemic heart disease. Even the programmed ventricular stimulation demonstrated prognostic reliability only in cases involving ischemic heart disease.

The therapeutic approach may also be conditioned by the heart disease responsible for heart failure. To date, for example, all the studies published on primary prevention of sudden death with an implantable defibrillator have been carried out in patients with ischemic heart disease.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (12): 1265-1269)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 12 settembre 2001; accettato il 4 ottobre 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Marcello Disertori

Divisione di Cardiologia
Ospedale S. Chiara
Largo Medaglie d'Oro
38100 Trento
E-mail: disertori@tn.aziendasanitaria.trentino.it

Premesse

La storia naturale dell'insufficienza cardiaca è generalmente caratterizzata o da un'evoluzione verso la morte per progressione dello scompenso o da una morte aritmica, che può essere caratterizzata sia da aritmie rapide che da aritmie lente. Purtroppo solo raramente è possibile stabilire con certezza l'origine aritmica della morte, come ad esempio nei pazienti deceduti durante registrazione Holter extraospedaliera o durante registrazione telemetrica in corso di ricovero ospedaliero. Per ovviare a questo limite di informazione, generalmente in letteratura viene considerata come indicativa di una probabile morte aritmica la morte improvvisa (MI), definita come "una morte che insorge entro un'ora dall'inizio dei sintomi in pazienti con o senza cardiopatia nota e comunque in modo inaspettato". La MI è generalmente, ma non sempre, aritmica; va ad esempio ricordato come una percentuale di pazienti con scompenso cardiaco possa presentare una MI da dissociazione elettromeccanica, o da embolia polmonare. Usando tale terminologia è possibile rilevare un'alta incidenza di MI nei pazienti con scompenso cardiaco. In una recente revisione della letteratura pubblicata da Uretsky e Sheahan[1] la percentuale di MI sembra legata al grado di compromissione funzionale dei pazienti (Tab. I). Nei pazienti in classe funzionale NYHA II la mortalità annua varia dal 5 al 15%, di cui circa metà-due terzi legata a MI. Nei pazienti in classe NYHA III la mortalità annua cresce al 20-50%, e ad oltre il 50% nei pazienti in classe NYHA IV. Come peggiorano i sintomi la percentuale di pazienti con morte classificabile come MI diminuisce; nei pazienti in classe NYHA III viene riportata una percentuale di MI equivalente al 20-50% di tutte le morti, percentuale che scende al 5-30% in classe IV. Il dato sembra confermato anche dal recente studio MERIT-HF[2] ove la percentuale di MI scende dal 64% di tutte le cause di morte nei pazienti in classe NYHA II, al 59% in quelli in classe NYHA III e al 33% in quelli in classe NYHA IV. L'incidenza ed il tipo di MI variano in base all'eziologia dello scompenso. Anche il valore dei test di stratificazione prognostica e l'utilità dei vari approcci terapeutici sembrano legati alla causa dell'insufficienza cardiaca. Le maggiori differenze vengono segnalate in base alla presenza o meno di una cardiopatia ischemica. Nella successi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:28:51

Tabella I. Correlazione tra grado di severità dello scompenso cardiaco (classe funzionale NYHA), mortalità annua e percentuale di morte improvvisa tra le varie cause di morte.

Classe NYHA	Mortalità annua (%)	Morte improvvisa (%)
II	5-15	50-80
III	20-50	30-50
IV	30-70	5-30

Da Uretsky e Sheahan[1], modificata.

va trattazione verranno pertanto tenuti separati lo scompenso cardiaco su base ischemica da quello su base non ischemica.

Meccanismi della morte improvvisa nello scompenso cardiaco

Nella popolazione generale la maggior parte dei pazienti rianimati in seguito a MI presenta una malattia coronarica come substrato anatomico. In pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco sono osservabili lesioni coronariche nel 40-80% dei casi anche se l'evoluzione verso un infarto miocardico è presente in meno del 50%[3,4]. Nell'ambito di questi pazienti con cardiopatia ischemica, le aritmie ventricolari maligne [tachicardia ventricolare (TV) sostenuta, fibrillazione ventricolare (FV)] sono responsabili della MI nel 70-80% dei casi come è dimostrato anche nei pazienti con MI durante registrazione Holter[5].

Le informazioni sulle varie cause di MI nei pazienti con scompenso cardiaco sono invece più limitate[6].

Nei pazienti con scompenso cardiaco da cardiopatia ischemica il meccanismo della MI è spesso legato ad aritmie ventricolari rapide (TV, FV). Tali aritmie possono essere dovute a circuiti di rientro secondari alla cicatrice infartuale o dipendere da una recidiva ischemica acuta.

Nello studio CABG Patch Trial[7] che includeva pazienti sottoposti a bypass aortocoronarico con disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione < 35%) e presenza di potenziali tardivi ventricolari (PTV), l'impianto profilattico di un cardioverter-defibrillatore (ICD) non riduceva la mortalità. Vi sono due possibili spiegazioni di questo risultato negativo: 1) la strategia impiegata per la selezione dei pazienti ad alto rischio di MI non era la più adeguata; 2) in questi pazienti con cardiopatia ischemica l'effettuazione di un'efficace rivascolarizzazione aveva permesso di controllare un'importante causa di MI legata a recidive di eventi coronarici. Una recente analisi dello studio ATLAS[8] rivela che quando era disponibile il dato autoptico la percentuale di infarto miocardico giustificava circa il 50% delle MI nei pazienti con scompenso cardiaco da causa ischemica.

Altri dati orientano verso una minore importanza dell'evento ischemico nella genesi della MI. In un gruppo di pazienti[9] morti in lista di attesa per trapianto cardiaco, la percentuale di MI era sovrapponibile nel gruppo con cardiopatia ischemica (25.4%) rispetto al gruppo con cardiopatia non ischemica (25.1%).

In un gruppo di 29 pazienti[6,10] ospedalizzati per scompenso cardiaco avanzato di varia origine, con arresto cardiaco inaspettato durante controllo telemetrico, il ritmo iniziale dell'arresto cardiaco era una TV o FV nel 52% dei casi (63% in quelli con pregresso infarto miocardico), mentre nel rimanente 48% era presente una bradiaritmia od una dissociazione elettromeccanica. Nel 47% dei casi esorditi come tachiaritmia ventricolare e nel 67% di quelli esorditi come bradiaritmia non fu possibile riconoscere un chiaro fattore precipitante e pertanto l'aritmia fu etichettata come primaria. Negli altri casi erano identificabili una varietà di potenziali cause aritmogene, quali una recidiva ischemica, embolia polmonare, torsione di punta da ipopotassiemia o da farmaci. Questi dati sono tuttavia relativi ad una casistica non molto numerosa. La relativa frequenza dei differenti meccanismi della MI extraospedaliera nei pazienti scompensati resta non del tutto chiarita.

Inoltre va ricordato come il miocardio in questi pazienti sia particolarmente aritmogeno per motivi meccanici quali lo "stretch" cronico, l'ipertrofia e il rimodellamento. Altri fattori favorenti le aritmie ventricolari nei pazienti con scompenso cardiaco sono l'ipertono simpatico e le eventuali turbe ionico-metaboliche (ipopotassiemia, ipomagnesiemia), spesso favorite dallo stesso trattamento farmacologico, o l'effetto proaritmico dei farmaci[6]. Per quanto riguarda i tipi di aritmie ventricolari più frequenti questi sono la TV da rientro nella zona cicatriziale di un precedente infarto miocardico acuto, la TV da ischemia acuta e la FV per quanto riguarda i pazienti con scompenso cardiaco di tipo ischemico; nello scompenso cardiaco su base non ischemica è invece più frequente il riscontro di TV da rientro branca-branca, o di FV.

Un'altra importante causa di MI in pazienti con scompenso cardiaco è l'embolia polmonare. Al riscontro necroscopico Roberts et al.[11] hanno trovato un'alta incidenza di embolia polmonare in pazienti deceduti per cardiomiopatia dilatativa. L'embolia polmonare o sistemica può produrre MI direttamente o tramite l'induzione di aritmie letali. In un'analisi retrospettiva dello studio SOLVD[12] la terapia anticoagulante ed antiaggregante piastrinica si associava in maniera indipendente con una riduzione del rischio di MI dopo analisi multivariata: la riduzione era del 32% con la terapia anticoagulante e del 24% con la terapia antiaggregante piastrinica.

Studi recenti[13] e l'analisi dei gruppi placebo dei vari trial di intervento nello scompenso cardiaco, con esclusione dello studio di Framingham[14], orientano per una prognosi peggiore nei pazienti con scompenso legato a cardiopatia ischemica rispetto a quello da cardiopatia non ischemica. Il dato sembra confermato da una metanalisi relativa a 13 trial multicentrici[15] dalla quale emerge una prevalenza di coronaropatia del 68% nello scom-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:28:51

penso cardiaco, con una prognosi peggiore nei pazienti con scompenso secondario a cardiopatia ischemica.

Tuttavia la maggior parte di questi studi non riesce a fornire dati sul tipo di morte cardiaca (improvvisa o no). In un gruppo di 574 pazienti con scompenso cardiaco l'incidenza di MI risultava leggermente maggiore nel gruppo con cardiopatia ischemica, ma senza raggiungere la significatività statistica[6]. In un recente confronto tra 84 pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica e 50 con forma alcolica l'incidenza di eventi aritmici e di MI non era significativamente diversa nei due gruppi[16].

Differenze nella stratificazione prognostica in base al tipo di cardiopatia sottostante

I vari indici non invasivi impiegabili per la stratificazione prognostica della MI sono stati quasi tutti studiati in pazienti con cardiopatia postinfartuale.

Il valore prognostico delle aritmie ventricolari all'Holter è stato indagato nella cardiopatia postinfartuale, sia in era pretrombolitica che trombolitica[17], in ampi studi coinvolgenti pazienti con e senza scompenso cardiaco; anche se con i limiti metodologici legati a tale tipo di analisi (spontanea variazione da un giorno all'altro del numero dei battiti prematuri ventricolari, durata delle registrazioni) è stato dimostrato come la presenza di battiti prematuri ventricolari frequenti (> 10/ora) e/o di TV non sostenuta rappresenti un fattore prognostico indipendente predittivo di MI, in particolare se associata a disfunzione ventricolare sinistra[18]. Alcuni studi effettuati in pazienti con scompenso cardiaco hanno analizzato invece sia casi con cardiopatia ischemica che non ischemica. Nello studio argentino GESICA[19] che si differenzia dagli altri per l'alta percentuale di pazienti con cardiopatia non ischemica (61% con un 9.3% di malattia di Chagas) la presenza di coppie e di TV non sostenute presentava una sensibilità dell'89% ed una specificità del 42% nel predire la MI con un valore predittivo positivo del 21%. Un recente studio di Teerlink et al.[20] in 1080 pazienti con scompenso cardiaco da moderato a severo, dimostra invece come le aritmie ventricolari asintomatiche non permettano, isolatamente, di predire specificamente il rischio di MI, sia in soggetti con cardiopatia ischemica che in quelli con forma non ischemica. In un gruppo di 202 pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica la presenza di TV non sostenuta all'Holter in associazione con una frazione di eiezione < 30% ha permesso di evidenziare un sottogruppo di pazienti con un rischio di futuri eventi aritmici aumentato di 14 volte[21].

La presenza di PTV, identificati con elettrocardiografia ad alta risoluzione, è indicativa di zone di rallentata conduzione intraventricolare, come tipicamente si può osservare nella cardiopatia ischemica, in particolare dopo infarto miocardico acuto. In vari studi la presenza di PTV è stata correlata con un'aumentata probabilità di sviluppare una TV sostenuta, sia spontanea che indotta, in pazienti con pregresso infarto miocardico[22]. Scarsi, e con risultati contraddittori, sono invece gli studi che analizzano il valore prognostico dei PTV nei riguardi della MI in pazienti con scompenso cardiaco di origine non ischemica. In un recente studio coinvolgente 202 pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica la presenza di PTV non si correlava con la comparsa di successivi eventi aritmici[21].

Durante gli ultimi 10 anni è stato ampiamente studiato il problema del controllo autonomico del cuore, dopo la dimostrazione dell'associazione esistente tra sistema nervoso autonomo e MI. Sia lo studio della variabilità della frequenza cardiaca che della sensibilità barocettiva sono metodiche che analizzano il bilancio simpato-vagale e possono essere di grande aiuto nella stratificazione prognostica della MI. Numerosi studi hanno dimostrato come una ridotta variabilità della frequenza cardiaca[23] ed una ridotta sensibilità barocettiva[24] si associno ad un incremento della mortalità totale nel postinfarto, in particolare se associati ad una ridotta frazione di eiezione. Tra questi studi però solo pochi hanno analizzato in maniera differenziata e non conclusiva il valore predittivo della metodica nei differenti tipi di mortalità (aritmica e non aritmica) ed in particolare nello scompenso cardiaco di differente eziologia[25-27]. Nei pazienti con scompenso cardiaco una ridotta variabilità della frequenza cardiaca sembra essere prevalentemente un potente predittore di rischio di morte da progressione dello scompenso[27].

Nei pazienti con scompenso cardiaco e cardiopatia ischemica il valore predittivo dello studio elettrofisiologico endocavitario nei riguardi della MI è ampiamente documentato, confermato anche dagli studi di prevenzione primaria della MI con ICD[28,29]. Differente è invece il discorso nei pazienti con cardiopatia non ischemica ove lo studio elettrofisiologico endocavitario ha uno scarso valore prognostico nei riguardi della MI. Nei pazienti pre-evento il risultato dello studio elettrofisiologico endocavitario raramente è specifico (inducibilità e riproducibilità di TV sostenuta monomorfa), spesso è aspecifico (inducibilità di TV polimorfa o FV) e la negatività dell'esame non consente di identificare i soggetti a basso rischio di eventi aritmici. Nei pazienti post-evento (TV/FV) la mortalità a 1 anno è relativamente bassa in quelli con TV sostenuta monomorfa non più inducibile dopo farmaci e più elevata in quelli con persistenza dell'inducibilità; i valori più elevati di mortalità si osservano però nei pazienti con aritmie ventricolari non inducibili di base[30-33].

Differenze nella risposta terapeutica in base al tipo di cardiopatia sottostante

Per quanto riguarda l'impiego dei farmaci antiaritmici nella prevenzione della MI nei pazienti con scompenso cardiaco, i farmaci della classe I sono controin-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:28:51

dicati. Per i betabloccanti, gli studi più recenti hanno evidenziato un effetto positivo nel ridurre la MI, indipendentemente dalla cardiopatia responsabile dello scompenso[2,34].

Per i farmaci della classe III sono stati effettuati due ampi studi impiegando l'amiodarone. Nel già citato studio GESICA[19] 516 pazienti con scompenso cardiaco furono randomizzati al trattamento con amiodarone a basso dosaggio (300 mg/die). Nel gruppo trattato la mortalità totale a 2 anni fu del 33.5% contro il 41.4% del gruppo di controllo (p = 0.024); era osservabile una riduzione della MI (12.3% nel gruppo amiodarone e 15.2% nel gruppo placebo), come pure di quella legata alla progressione dello scompenso. Il dato non veniva tuttavia confermato dal successivo studio CHF-STAT[35]. La differenza tra i due studi era prevalentemente legata al tipo di pazienti arruolati. Mentre nel GESICA prevalevano nettamente i casi con scompenso cardiaco da causa non ischemica (61%) questi erano la minoranza nel CHF-STAT (29%). Anche nel CHF-STAT il sottogrupppo con cardiopatia non ischemica mostrava un trend favorevole con l'amiodarone ma senza raggiungere la significatività statistica. Può essere ipotizzato che vi sia una differenza di efficacia del farmaco a seconda del tipo di cardiopatia sottostante allo scompenso cardiaco.

Per quanto riguarda l'impiego dell'ICD tutti gli studi di prevenzione primaria della MI fino ad ora conclusi hanno arruolato solo pazienti con cardiopatia ischemica e disfunzione ventricolare sinistra (MADIT[28], CABG Patch[7], MUSTT[29]). Per un giudizio sull'efficacia profilattica dell'impianto di un ICD nei pazienti con scompenso cardiaco su base non ischemica, sarà necessario attendere i risultati del trial SCD-HeFT[36] che include 2500 pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II o III, disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione < 35%) e cardiomiopatia di origine coronarica e non coronarica.

Negli studi di prevenzione secondaria della MI, in pazienti con precedenti episodi di aritmie ventricolari maligne circa il 50% dei pazienti presentava scompenso cardiaco; in questi studi sono stati arruolati anche casi con cardiopatia non ischemica, ma la loro percentuale è talmente bassa (19% nell'AVID[37] e 18% nel CIDS[38]) che risulta difficile una valutazione separata dei risultati.

Riassunto

Nei pazienti con scompenso cardiaco la morte improvvisa (MI) è un'evenienza molto frequente, in particolare nei casi in classe funzionale NYHA II e III (rispettivamente 50-80% e 30-50% di tutte le morti). I meccanismi alla base della MI differiscono a seconda che lo scompenso cardiaco sia secondario ad una cardiopatia ischemica o non ischemica. Nella cardiopatia ischemica la MI è prevalentemente aritmica (tachicardia ventricolare/fibrillazione ventricolare da circuiti di rientro nella zona infartuale o da recidive ischemiche acute, o bradiaritmie). Nella cardiopatia non ischemica la percentuale di MI aritmiche sembra inferiore. Una percentuale di MI nei pazienti con scompenso cardiaco può essere inoltre legata a dissociazione elettromeccanica o ad embolia polmonare.

Anche per quanto riguarda la stratificazione del rischio di MI esistono differenze tra i pazienti con scompenso cardiaco da cardiopatia ischemica rispetto a quelli con cardiopatia non ischemica. Le varie metodiche di studio non invasivo sono state prevalentemente validate nei pazienti con cardiopatia ischemica e sono difficilmente trasferibili ai pazienti con cardiopatia non ischemica. Pure lo studio elettrofisiologico endocavitario è di dimostrata efficacia prognostica solo nella cardiopatia ischemica.

Anche l'approccio terapeutico può essere condizionato dalla cardiopatia responsabile dello scompenso. Ad esempio tutti gli studi fino ad ora pubblicati sulla prevenzione primaria della MI con il defibrillatore impiantabile sono stati eseguiti nella cardiopatia ischemica.

Parole chiave: Aritmie ventricolari; Morte improvvisa; Scompenso cardiaco.

Bibliografia

1. Uretsky BF, Sheahan RG. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1589-97.
2. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001-7.
3. Myerburg RJ, Interian A, Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. Am J Cardiol 1997; 80 (Suppl 5B): 10F-19F.
4. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. Circulation 1998; 98: 2334-51.
5. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of arrhythmia on the basis of data from 157 cases. Am Heart J 1989; 117: 151-9.
6. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Saxon LA. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. Circulation 1993; 88: 2953-61.
7. Bigger JT Jr, and the Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. N Engl J Med 1997; 337: 1569-75.
8. Uretsky B, Armstrong PG, Cleland JGF, et al. Ischemia as a "trigger" for sudden death in patients with cardiomyopathy and heart failure secondary to coronary artery disease: results from the ATLAS trial. (abstr) Circulation 1998; 98 (Suppl I): I-199.
9. Schmidinger H. The implantable cardioverter defibrillator as a "bridge to transplant": a viable clinical strategy? Am J Cardiol 1999; 83 (Suppl 5B): 151D-157D.
10. Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW, Baron K, Walden J. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. Circulation 1989; 80: 1675-80.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:28:51

11. Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. Am J Cardiol 1987; 60: 1340-55.
12. Dries DL, Domanski MJ, Waclawiw MA, Gersh BJ. Effect of antithrombotic therapy on risk of sudden cardiac death in patients with congestive heart failure. Am J Cardiol 1997; 79: 909-13.
13. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med 2000; 342: 1077-84.
14. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossmann W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. Circulation 1993; 88: 107-15.
15. Gheorghiade M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. Circulation 1998; 97: 282-9.
16. Fauchier L, Babuty D, Poret P, et al. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 2000; 21: 306-14.
17. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. Circulation 1993; 87: 312-22.
18. Disertori M, Del Greco M. Stratificazione non invasiva del rischio di morte aritmica nell'era del defibrillatore automatico impiantabile. In: Pezzano A, ed. Cardiologia 2000. Milano: Associazione Amici del Centro di Cardiologia e Cardiochirurgia "A De Gasperi", 2000: 393-9.
19. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). Lancet 1994; 344: 493-8.
20. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S, et al. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. Circulation 2000; 101: 40-6.
21. Grimm W, Glaveris C, Hoffmann J, et al. Arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy based on echocardiography and 12-lead, signal-averaged, and 24-hour Holter electrocardiography. Am Heart J 2000; 140: 43-51.
22. El-Sherif N, Denes P, Katz R, et al. Definition of the best criteria of the time domain signal-averaged electrocardiogram for serious arrhythmic events in the post-infarction period. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 908-14.
23. Camm AJ, Fei L. Risk stratification after myocardial infarction. Pacing Clin Electrophysiol 1994; 17: 401-16.
24. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Lancet 1998; 351: 478-84.
25. Farrel TG, Bashir Y, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart-rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 687-97.
26. Hartikainen JEK, Malik M, Staunton A, et al. Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart-rate variability, signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 296-304.
27. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the UK-Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-Heart). Circulation 1998; 98: 1510-6.
28. Moss AJ, Hall WJ, Cannon DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med 1996; 335: 1933-40.
29. 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. N Engl J Med 1999; 341: 1882-90.
30. Milner PG, DiMarco JP, Lerman BB. Electrophysiological evaluation of sustained ventricular tachyarrhythmias in idiopathic cardiomyopathy. Pacing Clin Electrophysiol 1988; 11: 562-8.
31. Brembilla-Perrot B, Donetti J, de la Chaise AT, Sadoul N, Aliot E, Juilliÿere Y. Diagnostic value of ventricular stimulation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Am Heart J 1991; 121: 1124-31.
32. Chen X, Shenasa M, Borggrefe M, et al. Role of programmed ventricular stimulation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and documented sustained ventricular tachyarrhythmias: inducibility and prognostic value in 102 patients. Eur Heart J 1994; 15: 76-82.
33. Ansalone G, Giannantoni P, Santini M. Stratificazione e prevenzione del rischio aritmico nella cardiomiopatia dilatativa non ischemica. G Ital Cardiol 1998; 28: 1288-302.
34. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
35. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. N Engl J Med 1995; 333: 77-82.
36. Bardy GH, Lee KL, Mark DK, and the SCD-HeFT Pilot Investigators. The sudden cardiac death in heart failure trial: pilot study. (abstr) Pacing Clin Electrophyhsiol 1997; 20: 1148.
37. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med 1997; 337: 1576-83.
38. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter-defibrillator against amiodarone. Circulation 2000; 101: 1297-302.