

# Stratificazione del rischio aritmico nei pazienti con scompenso cardiaco in base al trattamento farmacologico ed ai suoi effetti

Edoardo Gronda, Maurizio Mangiavacchi, Bruno Andreuzzi, Annamaria Municinò

U.O. di Cardiologia Clinica ed Insufficienza Cardiaca, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI)

*Key words:*

**Drug therapy;  
Heart failure;  
Sudden death;  
Ventricular arrhythmias.**

Despite therapeutic advances in heart failure treatment, this syndrome still presents a poor prognosis, with a relevant mortality due to both systolic dysfunction progression and sudden death. Sudden cardiac death appears to be relatively more frequent in less compromised patients (NYHA functional class I) but in absolute numbers it is more frequent in more functionally compromised patients. The ability to predict sudden cardiac events with current available tests is poor, with the possible exception of electrophysiological test in ischemic cardiomyopathy. The risk of sudden death is proven to be increased in more advanced cardiac dysfunction and frequently the acute event can be precipitated by ischemia. Therefore the best approach in the prevention of sudden cardiac death may well be the proper treatment of ischemia and cardiac dysfunction. Beta-blockers have demonstrated a favorable effect in the prevention of sudden cardiac death. ACE-inhibitors can significantly reduce global death in heart failure patients, but their impact on sudden death appears to be limited. The same may be true for angiotensin II blockers. Diuretics have generally been demonstrated to increase sudden death, possibly via electrolyte imbalance; this may explain why spironolactone has a pronounced impact in reducing sudden death. Inotropes, in spite of their good effect on refractory heart failure and their usefulness in the compassionate care of terminally ill heart failure patients, have demonstrated an increase in sudden cardiac death. The same holds true for digoxin, in spite of its ability to reduce death due to heart failure deterioration. Antiarrhythmic drugs, with the possible exception of amiodarone, have demonstrated an unfavorable effect on sudden death incidence.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (12): 1278-1283)

© 2001 CEPI Srl

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

Per la corrispondenza:

Prof. Edoardo Gronda

U.O. di Cardiologia  
Clinica ed Insufficienza  
Cardiaca  
Istituto Clinico  
Humanitas  
Via Manzoni, 56  
20089 Rozzano (MI)  
E mail: edoardo.gronda@  
humanitas.it

## Introduzione

Le maggiori cause di mortalità nei pazienti con insufficienza cardiaca sono la morte improvvisa (MI) aritmica e la morte per progressione intrattabile dello scompenso di circolo<sup>1</sup>.

Nonostante i recenti progressi farmacologici che hanno consentito di ridurre globalmente i decessi per anno del 28%, come indicato dai dati dello studio Framingham<sup>2</sup>, la mortalità di questa malattia rimane elevata in modo inaccettabile, poiché gli eventi mortali improvvisi ed inattesi si presentano in una percentuale che va dal 40 al 70% dei pazienti<sup>3,4</sup>.

Inoltre, benché la mortalità totale dei pazienti con insufficienza cardiaca lieve sia bassa (< 10% per anno), la percentuale relativa di decessi per MI è molto elevata (50-70%)<sup>3,5</sup>. Nei malati con insufficienza cardiaca grave (classe funzionale NYHA II e IV) la maggior causa di morte rimane la disfunzione di pompa progressiva e la compromissione emodinamica, mentre la MI costituisce meno del 30% di tutte le cause

di morte; tuttavia questi malati hanno una mortalità annua del 40-60%, per cui il rischio di MI rimane molto elevato<sup>3,5</sup>.

L'incidenza assoluta della MI rimane sovrapponibile (circa il 30%), peraltro, a quella dei pazienti classificati in classe NYHA II<sup>3,5</sup>.

La MI tende a presentarsi precocemente nel decorso dell'insufficienza cardiaca, probabilmente come immediata conseguenza della tachicardia ventricolare o della fibrillazione ventricolare<sup>6</sup>.

Nelle fasi più avanzate dello scompenso in presenza di grave squilibrio elettrolitico, connotato da iponatremia ed iperkaliemia relativa, quale effetto della compromissione della perfusione renale, gli eventi improvvisi sono più spesso di tipo bradiaritmico come la dissociazione elettromeccanica<sup>7</sup>. Tuttavia, anche se questi eventi possono rappresentare le aritmie terminali prevalenti in questa fase della malattia, un elevato rischio per lo sviluppo di aritmie ventricolari sostenute permane anche nei malati con quadro clinico molto avanzato. Di fatto la disfunzione sistolica, espressa co-

me frazione di eiezione, costituisce il maggiore indicatore indipendente di MI<sup>8</sup>.

È da ritenere che un'efficace strategia di cura per ridurre l'evoluzione dello scompenso dovrebbe consentire di prevenire la MI nelle diverse fasi di evoluzione dell'insufficienza cardiaca.

Le cause di MI in corso di insufficienza cardiaca sono, dunque, molteplici e poco definite. Una razionale strategia terapeutica basata su un approccio fisiopatologico organico non è attualmente disponibile. Le raccomandazioni per la prevenzione della MI nei pazienti con insufficienza cardiaca sono largamente derivate dai risultati dei grandi trial farmacologici<sup>5,9,10</sup>. È bene ricordare, tuttavia, che le popolazioni arruolate in questi studi non sono omogenee e ciò rende difficile formulare linee guida condivisibili nella strategia di cura della MI in questa sindrome.

Nondimeno alcune variabili cliniche sono state associate ad un incremento di MI nei malati con insufficienza cardiaca<sup>10,11</sup>; il limite maggiore rimane l'identificazione del rischio personale legato ad eventi maligni improvvisi.

La stratificazione del rischio di MI basato su metodiche non invasive o sulla stimolazione programmata rimane un metodo inadeguato e comunque al meglio limitato ai malati con cardiopatia di origine ischemica ed aritmie ventricolari non sostenute<sup>12-14</sup>. È da considerare, tuttavia, che l'inducibilità tramite stimolazione programmata identifica una popolazione con cardiopatia ischemica a rischio aritmico maggiore, indipendentemente dal grado di compromissione funzionale del ventricolo sinistro<sup>15</sup>, mentre solo pochi aspetti elettrocardiografici consentono di identificare gruppi di pazienti a rischio aumentato, come la presenza di blocco atrioventricolare, di rilevanti disturbi della conduzione intraventricolare, la dispersione dell'intervallo QT in soggetti con pregresso infarto<sup>16</sup>. Un aspetto molto importante viene introdotto dall'analisi dei dati degli studi MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial)<sup>13</sup> e MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial)<sup>14</sup> che indicano la persistenza di un rischio molto elevato di MI anche nei pazienti senza aritmie inducibili allo studio elettrofisiologico, indipendentemente dal regime farmacologico attuato.

Il rischio di MI appare correlato più significativamente alla gravità della disfunzione ventricolare come confermato dallo studio CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study)<sup>17</sup> e dall'analisi *post hoc* dello studio MADIT<sup>18</sup>. Peraltro l'impiego della stimolazione programmata non ha dimostrato di possedere alcuna capacità prognostica nei soggetti con cardiomiopatia di origine non ischemica<sup>19</sup>. Un'osservazione interessante in merito alla causa di MI viene posta dalla revisione su base autoptica dei decessi avvenuti in pazienti arruolati nello studio ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival)<sup>20</sup>.

Dai dati presentati nella ricerca emerge che il 30% delle MI ha origine primitivamente ischemica e non aritmica "pura".

A ciò va aggiunta l'influenza della terapia sulla modalità di morte, come suggerito dallo studio CABG Patch dove, a fronte di un mancato beneficio sulla sopravvivenza globale nei pazienti impiantati con cardioverter-defibrillatore<sup>21</sup>, si osserva una riduzione della mortalità improvvisa rispetto a quella globale, indicando la capacità della terapia di modificare non l'incidenza della mortalità, ma le modalità dell'esito. Da questi dati sembra emergere che la prevenzione della MI nei pazienti con insufficienza cardiaca dovrebbe basarsi sulla logica strategia di ottimizzare le cure farmacologiche e non farmacologiche, pur considerando che la disfunzione sistolica è l'indicatore più sensibile del rischio aritmico.

### La strategia farmacologica

**Gli ACE-inibitori.** L'efficacia degli ACE-inibitori nel ridurre la mortalità globale dell'insufficienza cardiaca è stata chiaramente dimostrata in popolazioni di malati con vario grado di disfunzione ventricolare sinistra; tuttavia l'impatto di questi farmaci sulla mortalità improvvisa è probabilmente minimo (Tab. I)<sup>1,22-28</sup>.

Una modesta efficacia è riscontrabile nella popolazione con disfunzione ventricolare sinistra postinfartuale di recente insorgenza<sup>29,30</sup>; nel caso dello studio SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation)<sup>29</sup> l'osservazione è stata solo nelle prime 6 settimane e comunque si ricollega, probabilmente, più

**Tabella I.** Effetto del trattamento con ACE-inibitori e con betabloccanti sulla mortalità improvvisa.

Studio	Farmaco	Classe NYHA	N. pazienti	p
CONSENSUS <sup>22</sup>	Enalapril	IV	352	NS
SOLVD Treatment <sup>23</sup>	Enalapril	I-III	2569	NS
V-HeFT <sup>1</sup>	Enalapril	II-III	804	NS
SOLVD Prevention <sup>24</sup>	Enalapril	I-II	4228	NS
US Carvedilol <sup>25</sup>	Carvedilolo	II-III	1094	0.001
CIBIS-II <sup>26</sup>	Bisoprololo	III-IV	2647	0.0011
MERIT-HF <sup>27</sup>	Metoprololo	II-IV	3991	0.0002
RALES <sup>28</sup>	Spironolattone	III-IV	1663	0.02

alla prevenzione di rotture di cuore o di bradiaritmie come dimostrato negli studi GISSI-3<sup>31</sup> ed ISIS-4 (International Study of Infarct Survival)<sup>32</sup>, che alla riduzione delle aritmie ipercinetiche maligne<sup>33</sup>.

**Gli antagonisti dell'angiotensina II.** Lo studio ELITE II (Losartan Heart Failure Survival Study)<sup>34</sup>, purtroppo, ha tarpato la speranza che una nuova classe di farmaci, dotati di un buon profilo di tolleranza clinica per i limitati effetti collaterali, potesse efficacemente ridurre la mortalità improvvisa nei pazienti con insufficienza cardiaca. Attualmente manca anche l'evidenza che aggiungendo questo tipo di farmaco alla terapia con ACE-inibitori sia presente qualche effetto sulla mortalità improvvisa.

**I farmaci antiaritmici.** La maggior parte dei trial che hanno utilizzato farmaci antiaritmici per ridurre le MI hanno avuto come esito un peggioramento della prognosi nel braccio trattato, soprattutto nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra<sup>35,36</sup>. L'unica possibile eccezione a questa regola è costituita dall'amiodarone che non appare incidere in modo significativo sulla sopravvivenza sia per gli eventi improvvisi sia per la progressione dello scompenso. Nello studio CHF-STAT (Congestive Heart Failure-Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy), l'amiodarone non ha dimostrato di ridurre le MI né di incidere sulla mortalità globale<sup>36</sup>.

Lo studio argentino GESICA<sup>4</sup> ha dimostrato l'efficacia dell'amiodarone nel ridurre la mortalità globale, tuttavia l'impatto sulla MI è stato insignificante. Nello studio i pazienti che hanno beneficiato maggiormente del trattamento presentavano una frequenza cardiaca a riposo più elevata, suggerendo che si poteva trattare di un'azione mediata dall'effetto bradicardizzante del farmaco.

Altri studi come l'EMIAT (European Myocardial Infarction Amiodarone Trial)<sup>37</sup> ed il CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial)<sup>38</sup> hanno analizzato pazienti con cardiopatia ischemica e pregresso infarto miocardico. I risultati ottenuti in questi trial fanno supporre che un effetto antiaritmico dell'amiodarone sia percepibile, in assenza tuttavia di una riduzione significativa della mortalità globale.

I dati finora non conclusivi sull'efficacia dell'amiodarone fanno supporre che gli effetti simil-betabloccanti del farmaco possano essere sopraffatti dall'effetto proaritmico dello stesso.

**I farmaci betabloccanti.** A tutt'oggi l'unica classe di farmaci che ha dimostrato di ridurre in modo convincente la mortalità globale e con essa la mortalità per MI, sono stati i betabloccanti.

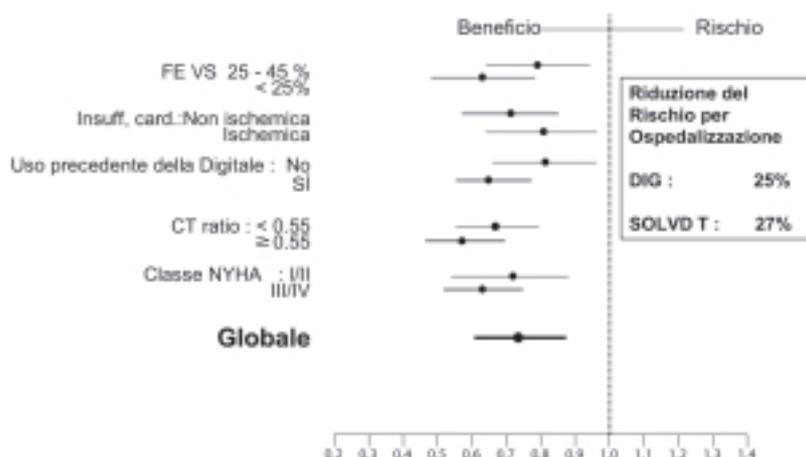
I dati sull'efficacia nel postinfarto risalgono allo studio BHAT e configurano nel betabloccante il più importante provvedimento farmacologico di profilassi della MI<sup>39</sup>.

La riduzione del rischio relativo per MI in popolazioni di pazienti ormai di diverse migliaia in alcuni trial è risultata compresa tra il 30 ed il 50% (US Carvedilol Trial<sup>25</sup>, MERIT-HF<sup>27</sup>, CIBIS-II<sup>26</sup>). Questa riduzione si può ricollegare all'abolizione dei meccanismi relati all'ischemia ed all'effetto di attivazione neuroendocrina, alle proprietà antifibrillatorie dei betabloccanti, nonché alla loro azione di conversione del rimodellamento ventricolare.

Peraltro studi precedenti condotti in pazienti affetti da insufficienza cardiaca con un profilo clinico di rischio elevato hanno documentato una bassa utilizzazione di questi farmaci (< 50%)<sup>11,12,33,34</sup>. L'utilità dei betabloccanti potrebbe essere limitata dall'aggravamento delle bradiaritmie o dal peggioramento dello scompenso cardiaco in una popolazione di malati con insufficienza cardiaca di diverso grado.

È da considerare che la disponibilità di presidi terapeutici innovativi come i pacemaker biventricolari apre nuove possibilità all'uso integrato delle risorse nella strategia globale di cura. Questi, infatti, possono da un lato controllare la frequenza e migliorare la performance cardiaca<sup>40</sup> e dall'altro, come è stato segnalato, potrebbero condurre ad una riduzione degli interventi del defibrillatore in pazienti che ne abbiano subito l'impianto combinato<sup>41</sup>.

**Il trattamento antialdosteronico.** In sintonia con quanto sin qui detto lo studio RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study)<sup>28</sup> condotto in pazienti con insufficienza cardiaca avanzata ha documentato un significativo beneficio sulla mortalità globale grazie alla somministrazione di spironolattone a basso dosaggio (25 mg/die) in aggiunta alla terapia standard dell'insufficienza cardiaca. In questo studio alla riduzione della mortalità globale ha contribuito in modo rilevante la riduzione delle MI (-30%). Il massimo beneficio, in termini di sopravvivenza, è stato ottenuto nel sottogruppo di pazienti che hanno ricevuto contemporaneamente l'antialdosteronico ed i betabloccanti. Questi risultati appaiono rafforzare l'esito dell'analisi *post hoc* del database SOLVD, in cui la somministrazione di diuretici non risparmiatori di potassio si è associata ad un aumento della MI, mentre i diuretici risparmiatori di potassio presentavano un effetto neutro al riguardo<sup>42</sup>. Un aspetto intrigante dell'azione del diuretico associato al trattamento con ACE-inibitori nei pazienti con insufficienza cardiaca deriva dalle osservazioni sperimentali condotte sui ratti che hanno documentato un incremento dell'effetto natriuretico indotto dall'associazione dell'antialdosteronico. Sembra che l'incremento natriuretico sia indipendente dall'impatto sulla MI, almeno quando l'aldosterone presente è antagonizzato. Questa considerazione riporta l'attenzione su dati osservati in pazienti trattati con spironolattone che presentano una dispersione più contenuta della fase di ripolarizzazione ventricolare, espressa dalla durata del Q-T<sup>43</sup>. Questa caratteristica si collegherebbe ad una mi-



**Figura 1.** Riduzione del rischio relativo per morte per scompenso o per ospedalizzazione in diversi sottogruppi di pazienti compresi nello studio DIG<sup>47</sup>. CT ratio = rapporto cardiotoracico; FE VS = frazione di eiezione ventricolare sinistra.

nore fibrosi miocardica, antagonizzata dall'effetto dell'antialdosteronico che inibisce la crescita in eccesso di elementi della matrice connettivale extracellulare come il peptide aminoterminale di tipo III<sup>44</sup>. Questo dato ha dimostrato di collegarsi ad una sopravvivenza migliore nei malati con insufficienza cardiaca ed elevato livello di precursore poi trattati con spironolattone.

**I farmaci inotropi: il ruolo della digitale.** Da consistenti dati presenti in letteratura è emerso il rischio aritmico da trattamento con farmaci inotropi<sup>45</sup>. Questo rischio nel caso delle catecolamine o degli inibitori delle fosfodiesterasi, somministrati in corso di insufficienza cardiaca avanzata, appare eticamente sostenibile solo per garantire una migliore qualità di vita a paziente intensamente sofferente e con attesa di sopravvivenza assai breve<sup>46</sup>.

Diversa considerazione merita l'uso della digitale. Lo studio DIG<sup>47</sup> ha documentato un effetto neutro della digitale sulla mortalità globale in un'ampia popolazione di pazienti con insufficienza cardiaca di vario grado. Questo risultato è conseguente all'annullamento del guadagno sulla mortalità per scompenso, dovuto all'aumento della mortalità per eventi improvvisi, occorsa nello studio (cause di morte cardiovascolari indicate come "other cardiac" rischio relativo 1.14, intervallo di confidenza 95% 1.01-1.30).

Questo eccesso di mortalità si associava ad una maggiore incidenza degli eventi vascolari ( $p < 0.04$ ) nella sottopopolazione individuata, identificando nell'eziologia ischemica della cardiopatia quella maggiormente coinvolta. Ciò è in accordo anche con l'evidenza di un minore beneficio sulle ospedalizzazioni per scompenso nei pazienti con cardiopatia ischemica (Fig. 1)<sup>47</sup>.

È interessante osservare che nelle curve di mortalità globale dello studio, il braccio trattato ha presentato una significativa riduzione della mortalità (-13%,  $p < 0.03$ ) durante il primo anno di trattamento, suggerendo che l'effetto negativo sia da attendersi nel trattamento prolungato. Sempre analizzando i dati di questa

ricerca si osserva che il beneficio in termini di minore ospedalizzazione è presente soprattutto nei soggetti con disfunzione ventricolare più severa e classe funzionale NYHA più avanzata. Il guadagno in termini di ospedalizzazione ottenuto dal trattamento digitalico è sovrapponibile a quello conseguito nello studio SOLVD dall'ACE-inibitore nei pazienti sintomatici (Fig. 1).

In conclusione l'eziologia non ischemica, la classe NYHA  $\geq$  III e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro  $\leq$  25% identificano il gruppo di pazienti che può trarre maggiore giovamento dal trattamento digitalico, con minore rischio di eventi improvvisi.

### Riassunto

Gli autori prendono in esame i principali indici predittori di rischio aritmico nei pazienti con insufficienza cardiaca, quali l'eziologia ischemica, il grado di disfunzione sistolica, la classe funzionale NYHA, la presenza di disfunzione diastolica associata, lo squilibrio elettrolitico, la dispersione del QT, le anomalie di conduzione e la vulnerabilità ventricolare allo studio elettrofisiologico. Quest'ultimo fattore riveste un ruolo più importante nella cardiomiopatia ischemica che in quella non ischemica. Per quanto concerne il trattamento farmacologico, vengono riesaminati i risultati dei principali trial sulla mortalità improvvisa nello scompenso. In particolare, gli autori sottolineano il ruolo chiave dei betabloccanti ed anche l'efficacia dello spironolattone, nonché del trattamento combinato farmacologico dello scompenso nella prevenzione della morte improvvisa aritmica. Al contrario, i farmaci antiaritmici e quelli inotropi possono comportare un incremento degli eventi aritmici e del rischio di morte improvvisa. La digitale, infine, riduce, verosimilmente, la mortalità per scompenso, incrementando quella aritmica.

**Parole chiave:** Aritmie ventricolari; Morte improvvisa; Scompenso cardiaco; Terapia farmacologica.

## Bibliografia

1. Goldman S, Johnson G, Cohn JN, Cintron G, Smith R, Francis G, for the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Mechanism of death in heart failure: the Vasodilator-Heart Failure Trial. *Circulation* 1993; 87 (Suppl VI): VI24-VI31.
2. Levy D, Larson MG, Vasas RS, Benjamin E, Murabito JM, Kannel WB. Temporal trends in mortality following the onset of heart failure in subjects from the Framingham Heart Study. (abstr) *Circulation* 2000; 102: I-412.
3. Kjekshus J. Arrhythmia and mortality in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65: 42I-48I.
4. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R, for the Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493-8.
5. 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.
6. De Luna AB, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanism of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 177: 151-9.
7. 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.
8. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Saxon LA. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. *Circulation* 1993; 88: 2953-61.
9. Strobel JS, Epstein AE. Large clinical trials in the management of ventricular arrhythmias. In: Miller JM, ed. *Cardiology clinics*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000: 337-56.
10. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al, for the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 1993; 87 (Suppl VI): VI5-VI16.
11. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 110-6.
12. Wilber DJ, Olshansky B, Moran JF, Scanlon PJ. Electrophysiological testing and nonsustained ventricular tachycardia: use and limitations in patients with coronary artery disease and impaired ventricular function. *Circulation* 1990; 82: 350-8.
13. Moss AJ, and the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary artery disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
14. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al, for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-90.
15. Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, et al, for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. *N Engl J Med* 2000; 342: 1937-45.
16. Zabel M, Klingenhoben T, Franz MR, Hohnloser SH. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 1998; 97: 2543-50.
17. Connolly SJ, for the CIDS Investigators. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). A randomized trial of the implantable defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-302.
18. Moss AJ. Implantable cardioverter defibrillator therapy: the sickest patients benefit the most. *Circulation* 2000; 101: 1638-40.
19. Poll DS, Marchlinski FE, Buxton AE, Josephson ME. Usefulness of programmed stimulation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1986; 58: 992-7.
20. Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PV, et al. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death. Results from the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) Trial. *Circulation* 2000; 102: 611-6.
21. Bigger JT, for the Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997; 337: 1569-75.
22. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
23. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
24. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
25. Packer M, Bristow, MR, Cohn JN, et al, for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
26. CIBIS II Investigator Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
27. 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.
28. Pitt B, Zannad F, Rem WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
29. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-5.
30. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen GF, et al, for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
31. The GISSI-3 Investigators. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
32. ISIS-4. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1995; 345: 669-85.

33. Latini R, Maggioni AP, Flather M, Sleight P, Tognoni G. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction: summary of evidence from clinical trials. *Circulation* 1995; 92: 3132-7.
34. Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, et al. Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design, and baseline characteristics of patients in the Losartan Heart Failure Survival Study-ELITE II. *J Card Fail* 1999; 5: 146-54.
35. Pratt CM, Eaton T, Francis M, et al. The inverse relationship between baseline left ventricular ejection fraction and outcome of antiarrhythmic therapy: a dangerous imbalance in the risk-benefit ratio. *Am Heart J* 1989; 118: 433-40.
36. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction: an overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993; 270: 1589-95.
37. Julian DG, for the European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT) Investigators. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction. *Lancet* 1997; 349: 667-74.
38. Cairns JA, for the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial (CAMIAT) Investigators. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent and repetitive ventricular premature depolarizations. *Lancet* 1997; 349: 675-82.
39. Woods KL, Ketley D, Lowy A, et al, for the European Secondary Prevention Study Group. Beta-blockers and antithrombotic treatment for secondary prevention after acute myocardial infarction: towards an understanding of factors influencing clinical practice. *Eur Heart J* 1998; 19: 74-9.
40. Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000; 102: 3053-9.
41. Higgins S, Yong P, Scheek D, McDaniel M, et al. Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 824-7.
42. Cooper OH, Dries DL, Davis CE, Li Shen Y, Domanski MJ. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 1311-5.
43. Yee KM, Perge AC. Aldosterone blockade improves Q-T dispersion in chronic heart failure. (abstr) *Eur Heart J* 1999; 20 (Suppl): 331.
44. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B, on behalf of the RALES Investigators. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure. Insights from the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Circulation* 2000; 102: 2700-6.
45. Packer M, Caver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality on severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.
46. Packer M, Cohn JN. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. (abstr) *Am J Cardiol* 1999; 83 (Suppl 2A): 30A.
47. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity on patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.