

# Ruolo dell'ECG dinamico nella stratificazione del rischio in pazienti con cardiopatia ischemica

Gaetano Antonio Lanza, Ilaria Coviello, Giancarla Scalone, Roberto Mollo, Roberto Nerla, Chiara Pisanello, Lucy Barone, Antonio Di Monaco

Istituto di Cardiologia - Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

## Riassunto

L'elettrocardiogramma dinamico di 24-48 ore secondo Holter (ECGD) è utilizzato ormai da quasi 30 anni nella valutazione del paziente con cardiopatia ischemica. Esso, infatti, può fornire informazioni importanti sia per la diagnosi sia per la stratificazione prognostica sia per il trattamento di questi pazienti. Cosa importante, l'ECGD consente una valutazione poliparametrica del paziente, permettendo la caratterizzazione di varie anomalie della funzione cardiaca potenzialmente implicate nel condizionare il decorso clinico del paziente, quali, in particolare, la frequenza e il tipo di aritmie ventricolari e di episodi di ischemia miocardica. Esso inoltre consente una valutazione piuttosto dettagliata della funzione tono nervoso autonomo cardiaco mediante l'analisi della variabilità e della turbolenza della frequenza cardiaca (*heart rate variability* e *heart rate turbulence* rispettivamente). In questa rassegna rivediamo brevemente l'evidenza della potenziale utilità dell'ECGD nell'ambito della stratificazione prognostica nella cardiopatia ischemica, in aggiunta e indipendentemente dalla presenza di altri indicatori, clinici e laboratoristici, di rischio. In particolare, evidenziamo e differenziamo il ruolo potenziale dell'ECG nei pazienti con quadri di sindrome coronarica acuta (infarto miocardico o angina instabile) o con quadri di cardiopatia ischemica stabile, come anche la predittività per eventi fatali cardiaci globali e quella per morte improvvisa, la quale potrebbe avere implicazioni nella selezione dei pazienti con indicazione all'impianto di defibrillatore automatico impiantabile.

## Summary

Twenty-four/forty-eight-hour ambulatory electrocardiographic Holter monitoring (HM-ECG) has been used for almost 30 years in the assessment of patients with coronary artery disease (CAD). Indeed, it can provide relevant information both for the diagnosis and for risk stratification of these patients. Of note, HM-ECG allows a polyparametric evaluation of CAD patients, as it can be used to characterize several kinds of cardiac abnormalities, which are possibly involved in influencing clinical outcome. They include, in particular, frequency and type of ventricular arrhythmias and episodes of myocardial ischemia. Furthermore, HM-ECG also allows a careful assessment of cardiac nervous autonomic state and function through the analysis of heart rate variability and of heart rate turbulence. In this article we shortly review the evidence of the potential usefulness of HM-ECG in risk stratification of CAD patients, which has been shown to be additive to and independent of clinical and laboratory prognostic markers. In particular, we distinctly highlight the role of HM-ECG in patients with acute coronary syndrome (acute myocardial infarction, unstable angina) and in those with stable CAD, also differentiating between its role in predicting global fatal cardiovascular events and cardiac sudden death. Several data, indeed, suggest that HM-ECG might have a role for the selection of patients with indication to implantation of an automatic cardiac defibrillator (ICD).

**Parole chiave:** Monitoraggio ECG Holter, Stratificazione del rischio coronarico

**Key words:** Holter monitoring, Coronary Risk stratification

## Introduzione

Il monitoraggio elettrocardiografico dinamico di 24-48 ore secondo la metodica di Holter (ECGD) è utilizzato ormai da quasi 30 anni nella valutazione del paziente con cardiopatia ischemica. Esso, infatti, può fornire informazioni rilevanti sia per la diagnosi sia per la stratificazione prognostica sia per il

trattamento di questi pazienti.

Cosa importante, l'ECGD consente una valutazione poliparametrica del paziente, permettendo la caratterizzazione di vari aspetti della funzione cardiaca potenzialmente implicate nel condizionare il decorso clinico, vale a dire le aritmie ventricolari, l'ischemia miocardica e lo stato del tono nervoso autonomo cardiaco.



In questo articolo rivedremo brevemente gli aspetti più importanti e specifici delle applicazioni dell'ECGD nell'ambito della stratificazione prognostica nella cardiopatia ischemica.

### Aritmie ventricolari

Numerosi studi, negli anni 1980<sup>1-3</sup>, prima dell'avvento della terapia trombolitica, hanno evidenziato come, in pazienti ricoverati per infarto miocardico acuto (IMA), il riscontro di battiti prematuri ventricolari (BPV) frequenti e/o ripetitivi, costituisca un fattore predittivo indipendente di mortalità. Un numero di BPV  $\geq 10$ /ora, in particolare, è stato individuato come un criterio affidabile per l'individuazione di pazienti con rischio aumentato.

Nel  $\beta$ -blocker Heart Attack Trial un numero di BPV  $\geq 10$ /ora o la presenza di BPV ripetitivi o polimorfi era associato ad un aumento della mortalità totale di 2.63 volte ( $P < 0.01$ ) e di morte improvvisa di 3.15 volte ( $P < 0.01$ ), indipendentemente dalle più comuni variabili prognostiche, compresa la funzione ventricolare sinistra VS<sup>2</sup> (Fig. 1 A).

D'altra parte, nello studio Multicenter Post-Infarction Program (MPIP), la mortalità a tre anni era significativamente maggiore nei pazienti con episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta (TVNS), rispetto a quelli senza episodi di TVNS all'ECGD, indipendentemente da altre variabili di rischio<sup>1</sup> (Fig. 1 B).

Il valore prognostico delle aritmie ventricolari in pazienti con IMA è stata confermata anche in soggetti trattati con trombolisi<sup>3, 4</sup>. Nello studio GISSI-2<sup>4</sup> la mortalità a 6 mesi era 2% e 2.7%, rispettivamente nei pazienti senza BPV o con BPV  $< 10$ /ora, ma era 5.5% in quelli con un numero di BPV  $> 10$ /ora ( $P = 0.0001$ ). Il valore predittivo della frequenza di BPV era indipendente dalle principali variabili prognostiche.

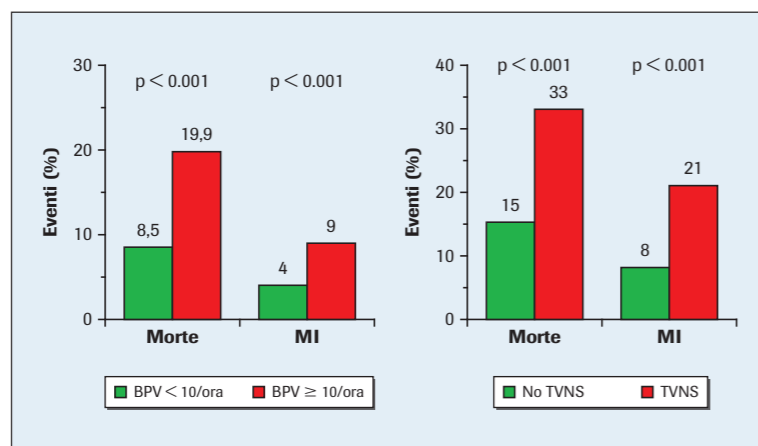


Fig. 1 - Mortalità totale e morte improvvisa (MI) in relazione al numero di battiti prematuri ventricolari (BPV) nel Beta-blocker Heart Attack Trial (sinistra) e in relazione alla presenza o meno di episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta (TVNS) nello studio Multicenter Post-Infarction Program (destra). Dati rispettivamente dalle ref. 1 e 2.

Purtroppo, non si hanno attualmente dati sul possibile ruolo predittivo di aritmie ventricolari in pazienti con IMA trattati con angioplastica primaria. In contrasto con l'IMA con soprasslivellamento del tratto ST, il valore prognostico delle aritmie ventricolari è stato indagato molto poco nei pazienti con angina instabile e IMA senza soprasslivellamento del tratto ST. In un nostro studio abbiamo tuttavia dimostrato che il riscontro di aritmie ventricolari in pazienti con angina instabile può essere in grado di identificare un sottogruppo di pazienti ad alto rischio<sup>5</sup>. Infatti, tra i pazienti arruolati nello Studio Prognostico dell'Angina Instabile (SPAI), morti intraospedaliere sono state osservate solo in quelli con aritmie ventricolari frequenti e/o ripetitive all'ECGD effettuato all'ingresso. Inoltre, a 6 mesi di follow-up, la mortalità era rispettivamente 12.8% e 2.2% nei pazienti con e senza aritmie ventricolari complesse ( $P < .0001$ ) (Fig. 2). All'analisi multivariata, le aritmie ventricolari complesse, ma non la troponina I e la proteina C reattiva (PCR), avevano valore prognostico indipendente di morte totale e cardiaca. Anche un numero di BPV  $\geq 10$  per ora costituiva una variabile prognostica indipendente<sup>5</sup>.

Mentre le aritmie ventricolari all'ECGD sono state dimostrate avere valore prognostico nelle sindromi coronariche acute, non vi sono dati che mostrino una loro predittività di eventi in pazienti con cardiopatia ischemica stabile.

### Ischemia miocardica transitoria

Diversi studi hanno evidenziato come anche il riscontro all'ECGD di ischemia miocardica transitoria (IMT), rappresentata da episodi di sottoslivellamento (o soprasslivellamento) transitorio del tratto ST  $\geq 1$  mm, abbia un ruolo prognostico rilevante in

pazienti con IMA<sup>6-8</sup>. In uno studio su 406 pazienti, Gill et al.<sup>8</sup> hanno riscontrato come la mortalità ad 1 anno era 3.9% in pazienti senza IMT vs. l'11.6%, dei pazienti con episodi di IMT all'ECGD di 48 ore eseguito prima della dimissione ( $P = 0.009$ ). I pazienti con IMT, inoltre, presentavano anche una maggiore prevalenza di morte o re-IMA (23.2% vs 9.6%,  $P = 0.001$ ).

Un dato importante di questo studio è che la presenza di episodi ischemici all'ECGD era particolarmente utile nel predire gli eventi cardiaci nei sottogruppi di pazienti a maggior rischio, come quelli giudicati non idonei ad eseguire un test da sforzo pre-dimissione e quelli con ridotta frazione di eiezione (Fig. 3).

In una nostra casistica di 239 pazienti con IMA, sottoposti ad ECGD di 24 ore pre-dimissione, la prevalenza di morte cardiaca o re-IMA, ad un follow up medio di 28 mesi, era del 29% nei pazienti con episodi di IMT, ma solo dell'8% in quelli senza episodi di IMT ( $P < 0.01$ ).

Anche in questo caso, tuttavia, non sappiamo se il riscontro di sottoslivellamento transitorio del tratto ST all'ECGD conservi un valore prognostico nei pazienti trattati con rivascolarizzazione mediante angioplastica primaria. Un elevato valore prognostico dell'IMT, d'altro canto, è stato concordemente dimostrato in pazienti con angina instabile<sup>9-13</sup>. Gottlieb et al.<sup>9</sup> per primi

hanno riportato come pazienti con angina instabile che mostravano episodi di sottoslivellamento del tratto ST all'ECGD, presentavano un'incidenza di IMA intraospedaliere del 16%, contro il 3% dei pazienti senza IMT ( $p = 0.005$ ).

Negli ultimi anni, si è cercato di ottenere un'efficace stratificazione del rischio dei pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento ST sulla base di biomarker sierici, in particolare troponina (T o I) e PCR<sup>14-16</sup>, ma ci sono stati pochi studi che hanno verificato se questi biomarker migliorano la stratificazione del rischio rispetto a quelli basati su variabili ECG, in particolare ECGD. In 2 studi, il riscontro di episodi di IMT presentava un significativo valore prognostico aggiuntivo rispetto a quello della troponina<sup>12, 16</sup>. D'altro canto, in un altro studio, l'IMT prediceva eventi cardiaci indipendentemente dai valori di PCR all'ingresso<sup>13</sup>.

Infine, in un piccolo studio, che ha valutato contemporaneamente il valore prognostico di PCR, troponina T e IMT nell'angina instabile<sup>17</sup>, il riscontro di episodi di IMT all'ECGD era il predittore più importante ad un follow up di 3 mesi di eventi cardiaci maggiori, occorsi nel 19% dei pazienti con IMT vs. il 2% di quelli senza IMT ( $p < 0.04$ ).

In contrasto con le evidenze nelle sindromi coronariche acute, il ruolo prognostico dell'IMT al-

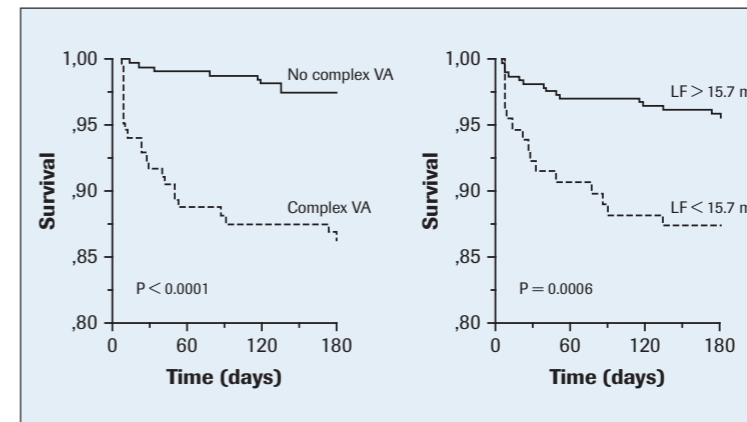


Fig. 2 - Mortalità in relazione alla presenza o meno di aritmie ventricolari complesse (sinistra) o un'ampiezza della variabilità della frequenza cardiaca nel range delle basse frequenze (LF) inferiore o superiore a 15.7 ms (destra) all'ECGD in pazienti con angina instabile. Dati dalla ref. 5.

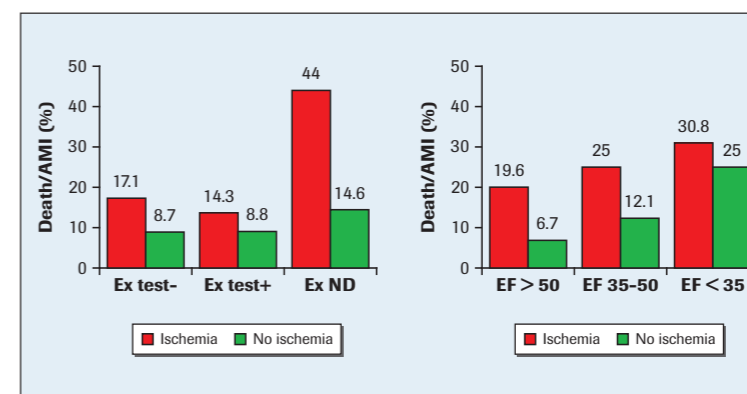


Fig. 3 - Mortalità in relazione alla presenza o meno di episodi di ischemia miocardica transitoria all'ECGD in gruppi di pazienti suddivisi in base ai risultati del test da sforzo (sinistra) o della frazione di eiezione ventricolare sinistra (destra) in pazienti con infarto miocardico recente. Si può notare come l'ischemia miocardica transitoria sia un determinante prognostico significativo soprattutto nei gruppi di pazienti con più elevato rischio di eventi, come quelli esclusi dal test da sforzo e quelli con bassa frazione di eiezione. TDS+ = test da sforzo positivo; TDS- = test da sforzo negativo; TDS NE = test da sforzo non eseguito. Dati dalla ref. 8.

Variabili nel dominio di tempo	
SDNN	Deviazione standard di tutti gli intervalli RR sinusali
SDANN	Deviazione standard delle medie degli intervalli RR di tutti i segmenti di 5 minuti di una registrazione
SDNN index	Media delle deviazioni standard degli intervalli RR di tutti i segmenti di 5 minuti di una registrazione
RMSSD	Radice quadrata della media dei quadrati delle differenze di intervalli RR consecutivi
pNN50	Percentuale delle differenze tra intervalli RR consecutivi $\geq 50$ ms
Variabili nel dominio di frequenza	
Potenza totale dello spettro	Potenza delle variazioni degli intervalli RR nello spettro totale delle frequenze (di solito 0-0.5 Hz)
Potenza nelle frequenze ultra basse (ULF)	Potenza delle variazioni degli intervalli RR nel range di frequenza 0-0.0033 Hz
Potenza nelle frequenze molto basse (VLF)	Potenza delle variazioni degli intervalli RR nel range di frequenza 0-0.0033 Hz 0.0033-0.04 Hz
Potenza nelle frequenze basse (LF)	Potenza delle variazioni degli intervalli RR nel range di frequenza Hz 0.04-0.15 Hz
Potenza nelle frequenze alte (HF)	Potenza delle variazioni degli intervalli RR nel range di frequenza 0.15-0.4 Hz
Rapporto LF/HF	Rapporto tra le potenze di LF e HF

Tab. 1 - Principali parametri di misurazione della variabilità della frequenza cardiaca.

l'ECGD nei pazienti con angina stabile è meno chiaro. Alcuni studi hanno infatti dimostrato una correlazione significativa fra IMT ed eventi cardiaci anche in questi pazienti. Ad esempio, nel Total Ischemic Burden Bisoprolol Study<sup>18</sup>, eventi cardiaci (morte, IMA o angina instabile) si sono osservati nel 4.7% nei pazienti con meno di 2 episodi di IMT e nel 12.1% di quelli con  $\geq 2$  episodi di IMT ( $P < .005$ ) all'ECGD di 48 ore. In altri studi, tuttavia, non è stata riscontrata alcuna associazione significativa fra IMT ed incidenza di eventi<sup>19, 20</sup>.

È comunque da considerare che è più difficile ottenere una valutazione attendibile del valore predittivo dell'IMT in pazienti con angina stabile a causa della bassissima incidenza di eventi gravi in questi pazienti, soprattutto nell'era moderna. Il ruolo prognostico dell'IMT, tuttavia, sembra essere evidente in pazienti a maggior rischio, come quelli con bassa frazione di eiezione o con test da sforzo positivo per ischemia miocardica. Ad esempio, nello studio ACIP, che ha arruolato pazienti con cardiopatia ischemica stabile con test da sforzo positivo, vi era una relazione diretta tra numero di episodi ischemici all'ECGD e prognosi.

### Variabilità della frequenza cardiaca (HRV)

Un altro aspetto prognosticamente rilevante che è possibile esplorare con l'ECGD riguarda la funzione autonoma cardiaca, che viene valutata anzitutto mediante misurazione della variabilità della frequenza cardiaca (*heart rate variability*, **HRV**). L'HRV, valutata effettivamente come variabilità degli intervalli tra normali battiti sinusali (R-R), dipende principalmente dalle oscillazioni dinamiche dell'attività simpatica e parasimpatica (vagale). Essa è quindi una misura del bilancio simpato-vagale cardiaco.

Complessivamente, si può affermare che l'attivazione vagale è associata ad un aumento dell'HRV, mentre l'attivazione adrenergica ne comporta una riduzione, per cui una bassa HRV è di solito espressione di uno sbilanciamento simpato-vagale verso una predominanza del tono adrenergico, dovuto a depressione dell'attività vagale e/o ad aumento di quella simpatica.

L'HRV è valutata principalmente attraverso due metodi principali, cioè l'analisi nel dominio del tempo e nel dominio della frequenza (Tab. 1). Le variabili nel dominio del tempo dipendono dalla

semplice misura degli intervalli RR. Nell'analisi nel dominio della frequenza, l'HRV è espressa dall'ampiezza (o dalla potenza) delle oscillazioni degli intervalli RR in specifici cicli di frequenza, derivata dall'applicazione di modelli matematici agli intervalli stessi (trasformata rapida di Fourier o metodi autoregressivi). Di solito vengono considerate le variazioni in tre principali range di frequenza: (1) very low frequency (VLF, 0.003-0.04 Hz), (2) low frequency (LF, 0.04-0.15 Hz), (3) high frequency (HF, 0.15-0.40 Hz). Le HF riflettono tipicamente le oscillazioni degli intervalli RR dovute al ciclo respiratorio e dipendono principalmente dall'attività vagale. Le LF e le VLF hanno genesi più complessa, multifattoriale, non ancora completamente chiarita. In entrambi i casi, comunque, le oscillazioni dei cicli R-R mediate dal vago rivestono un'importanza maggiore.

È stato ripetutamente dimostrato che **una ridotta HRV è un significativo predittore di mortalità in pazienti con IMA**<sup>21-26</sup>. Kleiger et al.<sup>21</sup> per primi hanno riportato come una deviazione standard degli intervalli RR delle 24 ore (SDNN) inferiore a 50 ms all'ECGD pre-dimissione era associata ad un aumento della mortalità ad 1 anno, indipendentemente dalla funzione ventricolare sinistra.

In seguito Bigger et al.<sup>23</sup> hanno dimostrato che anche la riduzione delle variabili HRV nel dominio della frequenza è associata ad un aumento significativo della mortalità. L'HRV, inoltre, si è dimostrata un forte predittore di eventi anche nell'era trombolitica. Diversi studi hanno anche osservato che l'HRV può predire gli eventi aritmici e la morte improvvisa in pazienti con IMA. Hartikainen et al.<sup>22</sup>, ad esempio, in 575 pazienti con recente IMA hanno riscontrato come una ridotta HRV era il predittore più forte di morte improvvisa a 2 anni di follow up. Analogamente, noi abbiamo riscontrato che una riduzione dei parametri HRV sia nel dominio di tempo sia, ancor più, nel dominio di frequenza (in particolare le VLF e le LF, erano predittori indipendenti sia di morte cardiaca sia di morte improvvisa in pazienti con IMA<sup>25</sup>).

Ancora una volta, purtroppo, nonostante la rivascolarizzazione mediante PCI sia diventata l'approccio standard in molti centri, non ci sono dati che abbiano valutato se l'HRV mantenga il suo valore prognostico nei pazienti con IMA trattati con PCI primaria. La predittività dell'HRV per morte improvvisa suggerisce che essa potrebbe essere utilizzata per

migliorare le indicazioni all'impianto di defibrillatore automatico impiantabile (ICD) in pazienti con storia di IMA. In un recente trial, tuttavia la terapia con ICD non migliorava la sopravvivenza in un gruppo di pazienti con IMA recente (6-40 giorni) e ridotta funzione ventricolare sinistra che avevano anche un SDNN ridotto ( $\leq 70$  ms) e/o un'alta frequenza cardiaca media ( $\geq 80$  bpm) all'ECGD<sup>26</sup>. Tuttavia, la selezione di pazienti per l'impianto di ICD ad una così breve distanza dall'IMA può non essere appropriata, perché in molti pazienti sia la funzione ventricolare sia l'HRV migliorano significativamente nel giro di pochi mesi, con una verosimile parallela riduzione del rischio di morte improvvisa. In accordo con questa osservazione, dati di uno studio recente indicano che l'HRV ha maggiore valore predittivo di morte improvvisa quando valutata a distanza di 4 settimane dall'IMA<sup>27</sup>.

Nonostante il valore prognostico dimostrato nei pazienti con IMA, il possibile utilizzo clinico dell'HRV per la stratificazione del rischio, in pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprallivellamento del tratto ST è stato valutato solo in pochi studi, con un esiguo numero di pazienti. Nei pazienti con angina instabile dello SPAI, tuttavia, una ridotta ampiezza delle LF era un predittore significativo ed indipendente di mortalità totale e cardiaca a 6 mesi<sup>5</sup>. Infatti, la mortalità era 11.8% nei pazienti con ampiezza della LF  $< 15.7$  ms vs. 3.9% di quelli con valori  $> 15.7$  ms ( $P < .001$ ).

### Heart Rate Turbulence (HRT)

La turbolenza della frequenza cardiaca (*heart rate turbulence*, o **HRT**) descrive le *modificazioni fisiologiche dell'attività sinusale che seguono un BPV*. Esse consistono in un'accelerazione iniziale, seguita da una decelerazione tardiva (Fig. 4)<sup>28</sup>. Questa sequenza è causata principalmente dalla risposta autonoma alla perturbazione emodinamica causata dal BPV. L'accelerazione iniziale (riduzione dell'intervallo R-R sinusale) è dovuta alla riduzione della gittata sistolica legata al BEV, mentre la decelerazione tardiva (allungamento dell'intervallo R-R sinusale) è correlato all'aumento della gittata sistolica che consegue al maggior riempimento ventricolare durante la pausa post-extrasistolica. L'HRT in risposta a queste variazioni emodinamiche è mediata principalmente dai riflessi barorecettori, che

causano una rapida sequenza di riduzione e aumento delle efferenze vagali dirette al cuore. Perciò l'HRT è un ulteriore metodo per valutare la funzione autonoma cardiaca, e una sua alterazione suggerisce, principalmente, un deterioramento della funzioni barorecettoriali mediate dal vago. Sono utilizzati 2 parametri per misurare l'HRT, il turbulence onset (TO) e il turbulence slope (TS), che misurano rispettivamente l'iniziale accelerazione e la successiva decelerazione del ritmo sinusale e che sono descritti nella Fig. 4<sup>28</sup>.

Il valore prognostico dell'HRT è stato descritto per la prima volta da Schmidt et al.<sup>29</sup> analizzando retrospettivamente dati da due coorti di pazienti con IMA e frequenti BPV (MPIP ed EMIAT), effettuati rispettivamente in era pretrombolitica e in era trombolitica. L'HRT è stata calcolata su ECGD di 24 ore registrati prima della dimissione. Un valore di TO  $\geq 0\%$  e un valore di TS  $\leq 2.5$  ms/RR costituivano entrambi dei predittori di mortalità all'analisi univariata. All'analisi multivariata, nello studio MPIP, un basso TS era il solo predittore indipendente di mortalità insieme alla FEVS, mentre nello studio EMIAT sia TO sia TS erano predittori indipendenti di mortalità. In entrambi gli studi la presenza contemporanea di TS e TO anormali era un predittore di mortalità più forte. Nello studio MPIP, ad esempio, la mortalità a due anni era

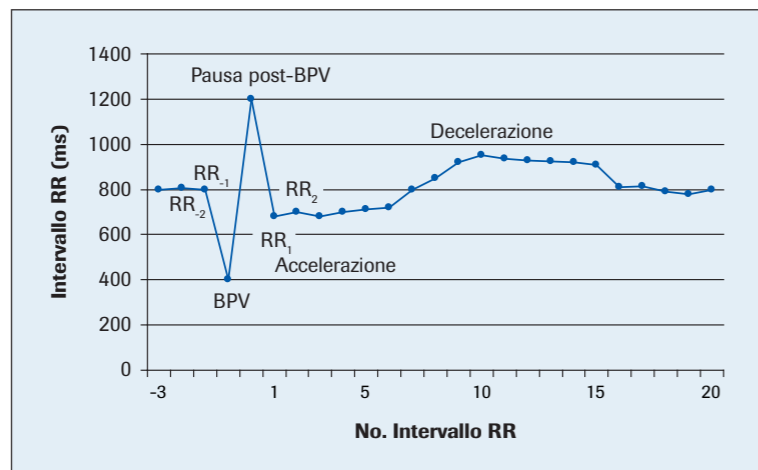


Fig. 4 - Rappresentazione grafica delle variazioni fisiologiche dell'intervallo RR sinusale (pallini) in risposta a un battito prematuro ventricolare (BPV), definite *heart rate turbulence* (HRT). Come si può osservare, in seguito al BPV il ciclo sinusale subisce un'iniziale accelerazione e una successiva decelerazione, che sono misurate rispettivamente dai parametri *turbulence onset* (TO) e *turbulence slope* (TS). TO è calcolato con la formula:  $[(RR_1 + RR_2) - (RR_2 + RR_1)] / (RR_2 + RR_1) \times 100$ , ed è espresso in percentuale. TS è ottenuto come la massima pendenza positiva di tutte le pendenze delle 16 rette di regressione che si possono costruire con le sequenze progressive di 5 battiti nell'intervallo compreso tra il 1° e il 20° battito sinusale dopo il BPV ed è espresso in ms/RR.

rispettivamente 9%, 15% e 32% nei pazienti con TO e TS normali, in quelli con alterazione o di TS o di TO, e in quelli con anomalie di entrambi i parametri ( $p < 0.001$ ).

Successivamente, diversi altri studi hanno confermato l'importante capacità dell'HRT di predire la mortalità nell'IMA<sup>30, 31</sup>, ed è stato anche notato che l'HRT è ridotta nei pazienti con malattia coronarica rispetto a soggetti sani<sup>32</sup>.

Di recente noi abbiamo dimostrato che l'analisi dell'HRT consente di individuare i pazienti a più alto rischio di morte anche tra quelli con angina instabile. Tra i 331 pazienti con angina instabile arruolati nello SPAI che presentavano almeno un BPV, valori di TS  $< 4.9$  ms/RR erano un forte ed indipendente predittore di mortalità a 6 mesi, mentre la TnT e la PCR non avevano valore prognostico<sup>33</sup>.

## Conclusioni

In conclusione, in un'epoca di grande esplosione di sofisticati mezzi di indagine, l'ECGD rimane una metodica che, semplice e priva di rischi, è in grado di fornire importanti indicazioni cliniche in vari gruppi di pazienti con cardiopatia ischemica. La sua utilità si estende dal campo diagnostico a quello, più rilevante, della stratificazione prognostica, oltre a costituire un riferimento importante per la valutazione della relazione tra effetti di specifici trattamenti e il decorso clinico.

with ambulatory electrocardiographic recording in the late hospital phase of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1981; 48: 815-23.

1. Kostis BR, Friedman LM, Goldstein S, Furberg C, for the BHATBStudy Group. Prognostic significance of ventricular ectopic activity in survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 231-42.
2. Bigger JT, Weld FM, Rolnitzki LM. Prevalence, characteristics and significance of ventricular tachycardia (three or more complexes) detected

3. Farrell 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.
4. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, et al. On behalf of GISSI-2

- Investigators. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* 1993; 87: 312-22.
5. Lanza GA, Cianflone D, Rebuzzi AG, et al. Prognostic value of ventricular arrhythmias and heart rate variability in patients with unstable angina. *Heart* 2006; 92: 1055-63.
6. Tzivoni D, Gavish A, Zin D, et al. Prognostic significance of ischemic episodes in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 62: 661-4.
7. Gottlieb SO, Gottlieb SH, Achuff SC, et al. Silent ischemia on Holter monitoring predicts mortality in high risk postinfarction patients. *JAMA* 1988; 259: 1030-5.
8. Gill JB, Cairns JA, Roberts RS, et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 334: 65-70.
9. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, et al. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986; 314: 1214-1219.
10. Nademanee K, Intarachot V, Josephson MA, et al. Prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1-9.
11. Lanza GA, Pedrotti P, Rebuzzi AG, et al. Usefulness of the Addition of Heart Rate Variability to Holter Monitoring in Predicting In-Hospital Cardiac Events in Patients with Unstable Angina Pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 80 (3): 263-7.
12. Norgaard BL, Andersen K, Dellborg M, et al. Admission risk assessment by cardiac troponin T in unstable coronary artery disease: additional prognostic information from continuous ST segment monitoring. TRIM study group. *Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia*. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1519-27.
13. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizzarro R, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999; 100: 1958-1963.
14. Lindahl B, Venge P, Wallentin L for the Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 43-48.
15. Lanza GA, De Filippis M, Sestito A, et al. Prognostic value of pre-discharge exercise testing and serum C-reactive protein in patients with unstable angina. *Ital Heart J* 2002; 3: 643-9.
16. Kennon S, Price CP, Mills PG, et al. Cumulative risk assessment in unstable angina: clinical, electrocardiographic, autonomic, and biochemical markers. *Heart* 2003; 89: 36-41.
17. Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 82: 715-9.
18. Von Arnim T, for the TIBBS Investigators. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 20-4.

19. Quyyumi AA, Panza JA, Diodati JG, et al. Prognostic implications of myocardial ischemia during daily life in low risk patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 700-8.
20. Mulcahy D, Patel KD, Curzen N, et al. Detection of ambulatory ischaemia is not of practical clinical value in the routine management of patients with stable angina. A long-term follow-up study. *Eur Heart J* 1995; 16: 317-24.
21. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
22. 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.
23. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, et al. Frequency-domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-71.
24. Zuanetti G, Neils JMM, Latini R, et al. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era: the GISSI 2 results. *Circulation* 1996; 94: 432-6.
25. Lanza GA, Guido V, Galeazzi MM, et al. Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1323-8.
26. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004 9; 351(24): 2481-8.
27. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, et al. REFINO Investigators. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINO study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2275-84.
28. Francis J, Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: a new predictor for risk of sudden cardiac death. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 102-9.
29. Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353: 1390-6.
30. Barthel P, Schneider R, Bauer A, et al. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 2003; 108: 1221-6.
31. Makikallio TH, Barthel P, Schneider R, et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur Heart J* 2005; 26: 762-9.
32. Sestito A, Valsecchi S, Infusino F, et al. Differences in heart rate turbulence between patients with coronary artery disease and patients with ventricular arrhythmias but structurally normal hearts. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1114-8.
33. Lanza GA, Sgueglia AG, Angeloni G, et al. Prognostic value of heart rate turbulence and its relation to inflammation in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* article in press.



## SITO INTERNET

Si avvisano i Soci SICOA che l'indirizzo del sito web è il seguente:

[www.sicoa.net](http://www.sicoa.net)

Ogni socio vi potrà trovare: nella pagina iniziale al centro l'annuncio dell'evento scientifico più rappresentativo dell'associazione e tutti gli ulteriori eventi che saranno presentati nei mesi successivi.

Nella home page sono presenti inoltre i Link per l'informazione sull'Associazione e nella colonna di destra sono reperibili le notizie dalla letteratura più importanti oltre alle ultime linee guida cardiologiche e le normative sulla sanità.