

La rivascularizzazione miocardica come risoluzione del riscaldamento aritmico in pazienti con cardiovertitore-defibrillatore impiantabile: due casi clinici

Paola Paffoni, Miriam Bortnik, Cristina Pedrigi, Antonello Perucca*, Eraldo Occhetta, Corrado Vassanelli

Divisione Clinicizzata di Cardiologia, Università degli Studi del Piemonte Orientale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Novara, *Divisione di Cardiologia, Ospedale SS. Trinità, Borgomanero (NO)

Key words:
Implantable
cardioverter-defibrillator;
Ischemic cardiac
disease; Myocardial
revascularization.

Patients with ventricular arrhythmias and coronary artery disease may have a poor clinical outcome because of an increased risk of sudden cardiac death. In these patients therapeutic approaches include two main strategies: automatic implantable cardioverter-defibrillator (ICD) and antiarrhythmic drugs (when left ventricular function is preserved). Patients with arrhythmic warm-up sustained by ischemic attacks may be stabilized after percutaneous or surgical revascularization.

We report the cases of 2 ICD patients, in whom the correction of myocardial ischemia was successful in preventing further ICD discharges.

In the first patient with known coronary artery disease (previous acute myocardial infarction and left ventricular ejection fraction 30%) a sudden arrhythmic warm-up was reported with 70 ICD discharges in 24 hours; the patient underwent coronary artery bypass surgery and only few isolated episodes of ventricular tachycardia were observed during the following 34 months. In the second patient with a history of dorsal acute myocardial infarction and two previous interventions of coronary artery bypass graft surgery, we observed a sudden and unexpected arrhythmic instabilization with several ICD discharges. After percutaneous transluminal angioplasty of a graft stenosis, the clinical situation was stabilized and no more ICD activations were observed during the follow-up.

In selected patients arrhythmic warm-up can rely on an ischemic substrate, then a careful re-evaluation for ischemia is mandatory in order to resolve the situation.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (12): 1591-1596)

Ricevuto il 24 maggio 2000; nuova stesura il 7 agosto 2000; accettato il 21 agosto 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Eraldo Occhetta

Divisione Clinicizzata
di Cardiologia
Università degli Studi
del Piemonte Orientale
Facoltà di Medicina
e Chirurgia
Corso Mazzini, 18
28100 Novara
E-mail: mceccar@tin.it

Introduzione

La comparsa di aritmie ventricolari sostenute maligne (fibrillazione ventricolare e/o tachicardia ventricolare sostenuta) nel corso del follow-up di pazienti con cardiopatia ischemica cronica e pregresso infarto miocardico è un evento importante, per il possibile esito infausto che queste aritmie possono avere, portando alla morte improvvisa.

Coumel¹ ha ben sottolineato come la comparsa di aritmie ventricolari sostenute possa dipendere da tre fattori: il substrato anatomico, l'ischemia miocardica e le interferenze neurovegetative.

Il coesistere di questi tre fattori può portare all'insorgenza dell'episodio aritmico basato, dal punto di vista elettrofisiologico, su un circuito di rientro definito (tachicardia ventricolare sostenuta) o su microrientri multipli (fibrillazione ventricolare).

Per quanto riguarda il substrato anatomico, negli ultimi anni le procedure di riva-

scolarizzazione miocardica precoce (fibrinolisi sistemica, angioplastica coronarica primaria o *rescue*), finalizzate a ridurre le dimensioni del danno miocardico durante infarto miocardico acuto, sono risultate utili nel diminuire la mortalità².

La riperfusione precoce può influenzare in maniera positiva il rimodellamento post-infartuale³; le aritmie ventricolari maligne si verificano soprattutto negli infarti non riperfusi o in pazienti con più di una zona di pregressa necrosi⁴.

L'influsso del sistema neurovegetativo ha un ruolo sia nell'innescare episodi di aritmia ventricolare sostenuta, favorendo l'aumento della frequenza cardiaca ed il numero dei battiti ectopici ventricolari, sia nel loro mantenimento. Una conferma del ruolo del sistema nervoso simpatico proviene dai risultati positivi, in termini di riduzione di morte improvvisa, nei trial che hanno utilizzato i betabloccanti nel postinfarto⁵⁻⁷.

L'ischemia miocardica può essere la causa primaria dell'evento aritmico, come nel caso della fibrillazione ventricolare che insorge nelle prime ore dell'infarto miocardico, oppure può essere semplicemente una concausa che favorisce l'insorgenza delle aritmie. Le aritmie ventricolari maligne si possono però verificare anche senza chiari segni clinici e strumentali di ischemia miocardica. In tali casi risulta dunque estremamente difficile stabilire a priori quale possa essere la reale necessità di migliorare la perfusione miocardica per ridurre gli episodi aritmici ventricolari.

Va ricordato come la funzione ventricolare sinistra sia un potente fattore predittivo di elevata mortalità cardiaca totale, indipendentemente dalle aritmie ventricolari. Già nel 1982 i risultati del Multicenter Post Infarction Research Group mostravano come la mortalità totale nel primo anno dopo un infarto miocardico aumentava in modo esponenziale quando la frazione di eiezione ventricolare era $< 35\%$ ⁸. Questo aspetto è stato poi confermato da studi successivi, soprattutto quando alla riduzione di funzione ventricolare sinistra si associavano aritmie ventricolari non sostenute⁹.

La strategia terapeutica attuale nei pazienti con cardiopatia ischemica e con aritmie ventricolari sostenute ricorrenti include l'impianto di cardiovertitori-defibrillatori (ICD) quando vi è una funzione ventricolare sinistra compromessa¹⁰⁻¹³, oppure il trattamento con farmaci antiaritmici quando la frazione di eiezione è buona^{14,15}; le procedure di ablazione chirurgica o transcateretere con radiofrequenza sono invece riservate a casi selezionati¹⁶. Esiste infine la possibilità in alcuni pazienti di correggere il substrato ischemico, soprattutto nel tentativo di "raffreddare" le frequenti recidive aritmiche¹⁷.

Vengono descritti 2 casi clinici di pazienti portatori di ICD, impiantato per aritmie ventricolari sostenute refrattarie al trattamento farmacologico, nei quali la correzione dell'ischemia miocardica con tecniche di rivascolarizzazione è stata utile nell'interrompere episodi recidivanti di aritmie gravi (il cosiddetto "riscaldamento aritmico") che producevano frequenti e ripetuti interventi dell'ICD.

Descrizione dei casi

Caso 1. G.L., maschio di 74 anni, con familiarità positiva per morte improvvisa (padre).

Nel 1988 fu posta diagnosi di cardiomiopatia dilatativa (frazione di eiezione ventricolare sinistra 30%) su base ischemica, conseguente ad un pregresso infarto miocardico infero-postero-basale. La severità e l'estensione della malattia coronarica impedivano una rivascolarizzazione miocardica chirurgica. Da allora era presente anche fibrillazione atriale; fu deciso di non procedere a cardioversione a causa del considerevole ingrandimento atriale sinistro e si lasciò la terapia amiodaronica e digitalica per controllare la frequenza ventricolare media.

Tra il 1994 e il 1996 il paziente ha accusato due episodi sincopali senza documentazione di eventi aritmici; durante uno studio elettrofisiologico, eseguito nel mese di marzo 1996 in corso di terapia cronica con amiodarone, fu indotta una tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa (morfologia blocco di branca destro con deviazione assiale sinistra) a frequenza cardiaca di 220 b/min, rapidamente sincopale e interrotta da DC shock. Un controllo angiografico confermava la disfunzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione 32%), e la malattia dei tre vasi coronarici (diffusa aterosclerosi dell'arteria discendente anteriore senza stenosi critiche, una stenosi 80% sul ramo del margine ottuso ed occlusione della coronaria destra alla crux cordis, riopacizzata da circolo collaterale omo ed eterocoronarico). In considerazione della documentazione di assenza di vitalità residua all'eco-dobutamina, non fu posta indicazione a rivascolarizzazione miocardica. Si è dunque proceduto all'applicazione di un ICD endocardico monocamerale, senza complicanze e con successiva corretta programmazione del sistema 3 giorni dopo l'impianto; il paziente ha goduto benessere soggettivo per circa 2 mesi in terapia con digitale, amiodarone, furosemide e ACE-inibitore.

Nel maggio 1996 si sono verificati numerosi interventi dell'ICD: in 24 ore vi sono stati 70 episodi di tachicardie ventricolari sostenute con shock ripetuti ed invalidanti; la telemetria confermava l'appropriatezza di tutti gli shock. La situazione aritmica veniva parzialmente controllata con terapia infusiva di lidocaina.

Si è ipotizzato che, pur in assenza di angina, alla base del riscaldamento aritmico ci potesse essere un'ischemia miocardica legata alla presenza di una stenosi critica sul ramo del margine ottuso ed alla diffusa patologia della discendente anteriore. In effetti tale substrato poteva già essere stato presente prima dell'impianto dell'ICD: l'assenza di ischemia inducibile ai test provocativi potrebbe essere interpretabile come un falso negativo della scintigrafia miocardica da stress, in una situazione anatomica di malattia coronarica diffusa ed ischemia bilanciata. Ritenuta ad alto rischio l'indicazione ad angioplastica coronarica sull'arteria circumflessa, il caso è stato proposto per una rivascolarizzazione miocardica chirurgica.

In data 31 maggio 1996 è stato eseguito un triplice bypass aortocoronarico con arteria mammaria interna sinistra sull'arteria discendente anteriore, vena safena sul primo marginale e vena safena sulla coronaria destra (previa endoarterectomia).

Nei successivi 34 mesi di follow-up, con terapia cronica di amiodarone, digitale, furosemide, ACE-inibitore e nitrato transdermico, non vi sono più state fasi di "riscaldamento aritmico", ma solo episodici e sporadici interventi dell'ICD su tachicardie ventricolari sostenute.

Caso 2. C.G., maschio di 68 anni, con familiarità positiva per cardiopatia ischemica (fratello).

Diagnosi nel 1974 di cardiopatia ischemica, con infarto miocardico posteriore misconosciuto ed angina pectoris da sforzo, con test ergometrico positivo a carico medio-basso.

L'esame coronarografico documentava una malattia dei tre vasi coronarici, con stenosi critica (80%) nel tratto medio dell'arteria discendente anteriore, stenosi critica 75% nel tratto medio della coronaria destra ed occlusione completa prossimale della circonflessa. Alla ventricolografia sinistra era apprezzabile acinesia della parete posteriore.

Visto il reperto di ischemia inducibile, è stato sottoposto ad intervento di rivascolarizzazione miocardica, mediante triplice bypass aortocoronarico con innesti venosi su discendente anteriore, sul ramo del margine ottuso e sulla coronaria destra.

Il paziente è stato asintomatico fino al 1985 quando, a seguito della ricomparsa di angina pectoris da sforzo e a riposo, ha eseguito un controllo coronarografico, che ha documentato una stenosi dell'80% del bypass sull'arteria discendente anteriore. Dopo un tentativo inefficace con angioplastica coronarica sul bypass, non è stato proposto un reintervento chirurgico, ottenendosi la stabilizzazione clinica mediante il potenziamento della terapia medica a base di betabloccanti, nifedipina e farmaci antiaggreganti.

Dopo un ulteriore periodo di benessere soggettivo fino al 1991, caratterizzato da sporadici episodi di angina pectoris da sforzo, il paziente è stato ricoverato per una recidiva di angor protratto, tachicardie ventricolari non sostenute ed un episodio di tachicardia ventricolare sostenuta, mal tollerata emodinamicamente, e risolta con cardioversione elettrica esterna. Durante il ricovero non si sono verificate significative modificazioni elettrocardiografiche, né movimento enzimatico; per chiarire l'eventuale genesi ischemica della sintomatologia è stato sottoposto a nuovo controllo coronarografico, che ha evidenziato l'occlusione di tutti e tre i bypass venosi ed una frazione di eiezione del 40%. Nel marzo 1991 è stato quindi sottoposto ad un reintervento di rivascolarizzazione miocardica con arteria mammaria interna sinistra sull'arteria discendente anteriore e con vene safene sull'interventricolare posteriore e sul ramo del margine ottuso; nella stessa seduta operatoria è stato applicato anche un ICD epicardico, in considerazione dell'episodio di tachicardia ventricolare sostenuta documentata e degli episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta, non sempre sicuramente ascrivibili ad episodi di angina e/o ischemia miocardica. Dimesso con digitale, ticlopidina e nitrati, dopo pochi mesi si è avviata anche terapia amiodaronica in seguito ad un episodio di tachicardia ventricolare sostenuta che richiese l'erogazione di tutto il programma di intervento dell'ICD (7 scariche a 30 J), efficace solo all'ultimo intervento.

Nel marzo 1997, dopo un periodo di benessere soggettivo, con periodici controlli clinico-strumentali negativi per presenza di ischemia miocardica residua, il

paziente è stato ricoverato per ripetute scariche dell'ICD su episodi di tachicardia ventricolare sostenuta. Pur in assenza di un chiaro substrato ischemico inducibile alla scintigrafia da stress (possibile falso negativo), il paziente è stato sottoposto ad un controllo coronarografico, che ha mostrato una quasi completa occlusione dei vasi coronarici nativi distali. Il bypass arterioso sulla discendente anteriore era pervio e ben funzionante; l'innesto venoso sul ramo del margine ottuso presentava stenosi non critica, mentre era presente stenosi critica nel tratto medio del bypass venoso per la coronaria destra.

È stata allora eseguita un'angioplastica sul graft venoso della coronaria destra, seguita da impianto di stent e buon risultato angiografico immediato.

Contestualmente a tale intervento, è stata avviata anche terapia con propranololo, in associazione a quella con amiodarone già in corso.

Da allora la situazione clinica è rimasta stabile senza più interventi dell'ICD. L'eccessiva bradicardizzazione ha però reso necessario, qualche mese dopo, sostituire l'ICD monocamerale con un sistema bicamerale ICD DDD, con un ulteriore e significativo miglioramento della classe funzionale.

Discussione

Nei soggetti sopravvissuti ad arresto cardiaco extraospedaliero, la cardiopatia ischemica è senza dubbio la patologia sottostante più frequente; il ruolo della rivascolarizzazione coronarica nella prevenzione e nel trattamento delle aritmie ventricolari maligne è tutt'oggi argomento di discussione.

Coumel¹ aveva osservato come la coesistenza di un substrato anatomico, dell'ischemia miocardica e delle influenze neurovegetative, fosse un requisito fondamentale per l'insorgenza di turbe del ritmo cardiaco. La correzione di uno di questi fattori potrebbe teoricamente prevenire l'insorgenza del fenomeno aritmico.

Nel 1993 Manolis et al.¹⁸ ipotizzavano che la semplice rivascolarizzazione miocardica potesse avere un effetto favorevole, anche se non risolutivo, in pazienti con aritmie ventricolari sostenute (53 pazienti, di cui 36 con tachicardie ventricolari sostenute e 17 con fibrillazione ventricolare). In questo studio l'inducibilità allo studio elettrofisiologico di un'aritmia ventricolare maggiore si riduceva dopo l'intervento di bypass aortocoronarico (dall'89 al 55% dei casi). Inoltre anche la successiva sopravvivenza era buona, con percentuali del 94% ad 1 anno e del 91% a 2 e 3 anni. Il 20% dei pazienti presentava comunque una recidiva di tachicardia ventricolare sostenuta non fatale durante il follow-up.

Natale et al.¹⁹ arrivavano invece a conclusioni diverse: in 58 pazienti consecutivi con episodi spontanei di fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare polimorfa la rivascolarizzazione miocardica con bypass

aortocoronarico non proteggeva dalle recidive di aritmie ventricolari maligne. Solo l'impianto di un ICD, applicato in tutti i pazienti arruolati, aveva un impatto significativo nel ridurre la mortalità totale, con percentuali di sopravvivenza dell'81% a 2 anni, del 76% a 3 anni e del 71% a 4 anni. La limitazione principale di tale studio era costituita dal fatto di avere paragonato la mortalità totale reale con quella teorica attesa, basandosi sul presupposto che un intervento dell'ICD, preceduto da sincope o pre-sincope, era assimilabile ad un episodio di morte improvvisa.

La tipologia dell'aritmia avrebbe inoltre un ruolo importante nel predire l'efficacia della rivascolarizzazione miocardica. Kelly et al.²⁰ nel 1990 avevano osservato come i pazienti che allo studio elettrofisiologico preoperatorio presentavano tachicardie ventricolari, traessero un minor vantaggio dalla correzione del substrato ischemico, rispetto ai pazienti in cui preoperatoriamente era stata indotta una fibrillazione ventricolare, indipendentemente dalla funzione contrattile ventricolare sinistra.

Anche la gravità della coronaropatia sottostante sembra poi avere un ruolo importante. Wiesfeld et al.²¹ hanno valutato 82 pazienti con pregresso infarto miocardico ed episodi spontanei di tachicardia ventricolare sostenuta o fibrillazione ventricolare; solo nel piccolo sottogruppo di pazienti che presentavano una grave coronaropatia, con un ruolo evidente dell'ischemia nell'eziopatogenesi dell'aritmia, la rivascolarizzazione aveva un ruolo risolutivo; nei pazienti in cui l'ischemia era invece soltanto una concausa, la rivascolarizzazione non preveniva adeguatamente gli episodi aritmici gravi.

Recentemente poi sono stati pubblicati i risultati di due altri studi che hanno confermato il ruolo non risolutivo della semplice rivascolarizzazione. Link et al.²² hanno studiato 29 pazienti con arresto cardiaco dovuto a fibrillazione ventricolare e sottoposti a bypass aortocoronarico. La sola correzione del substrato ischemico in tali pazienti non si è dimostrata efficace nella prevenzione delle recidive aritmiche in circa il 40% dei pazienti seguiti nel successivo follow-up. L'inducibilità delle aritmie ventricolari, durante prestimolazione ventricolare programmata, inoltre, non correlava significativamente con le recidive aritmiche postoperatorie.

Geelen et al.²³ hanno ottenuto risultati analoghi dopo uno studio condotto su un gruppo di pazienti sottoposti a bypass aortocoronarico e impianto di defibrillatore automatico; durante il successivo follow-up (48 mesi) gli autori avevano osservato numerose recidive aritmiche; inoltre, anche in questo caso lo studio elettrofisiologico non sembrava essere in grado di predire la ricorrenza aritmica.

La rivascolarizzazione miocardica dunque, attraverso meccanismi tuttora poco conosciuti, potrebbe modificare favorevolmente il substrato ischemico. L'ipotesi dell'utilità della sola rivascolarizzazione non sembra però avere un particolare credito. In tale senso, anche i

dati estrapolati dalla casistica di pazienti giunti alla nostra osservazione per episodi di tachiaritmia ventricolare sostenuta, sembrano confermare l'inefficacia della sola rivascolarizzazione miocardica²⁴.

Nei pazienti che sono stati sottoposti ad interventi chirurgici finalizzati alla terapia dell'ischemia cronica (20 pazienti su 205, in 10 anni di monitoraggio clinico), solo l'aneurismectomia si è rivelata utile ai fini di una buona profilassi degli episodi aritmici maggiori: il tasso di mortalità cardiaca globale a 6 anni è risultato basso, con una buona curva di sopravvivenza. In effetti, su 11 pazienti trattati con quest'ultimo approccio, solo 1 paziente ha presentato recidive aritmiche maggiori nel follow-up, che ha richiesto un successivo impianto di ICD, mentre 1 paziente è morto precocemente dopo l'intervento, per scompenso cardiaco irreversibile. Invece, dei 7 pazienti dello stesso gruppo trattati soltanto con rivascolarizzazione miocardica, ben 4 hanno dovuto essere sottoposti successivamente ad impianto di ICD per recidiva di aritmie ventricolari sostenute nel follow-up.

In base a quanto detto è dunque ipotizzabile che la sola rivascolarizzazione miocardica non sia in grado di risolvere completamente il problema aritmico in pazienti con aritmie ventricolari sostenute, cardiopatia ischemica e pregresso infarto miocardico.

Diversa è la situazione clinica qui presentata: si tratta di 2 casi clinici di pazienti già portatori di ICD, in cui si è tentato di utilizzare un intervento di rivascolarizzazione miocardica per controllare una riaccensione aritmica, manifestatasi con numerosi e ripetuti interventi dell'ICD per tachiaritmie ventricolari sostenute. È possibile che in questi pazienti l'intervento chirurgico abbia influito sul substrato anatomico e/o ischemico responsabile delle incessanti recidive aritmiche.

La concomitanza di ischemia miocardica e riscaldamento aritmico è stata peraltro precedentemente documentata in 24 pazienti portatori di ICD e sottoposti a scintigrafia miocardica perfusionale da stress: in questi pazienti è stata evidenziata una buona correlazione tra la presenza di ischemia inducibile ed un elevato numero di interventi terapeutici dell'ICD su tachiaritmie ventricolari sostenute²⁵.

In questa nostra esperienza, seppur limitata a 2 soli pazienti, già portatori di defibrillatore automatico, la rivascolarizzazione miocardica si è dimostrata efficace in fase acuta nella risoluzione del riscaldamento aritmico; anche nel successivo follow-up non si sono osservate recidive aritmiche frequenti, dimostrando un effetto protettivo anche a lungo termine.

Pur non potendo trarre conclusioni definitive per il piccolo numero di casi presentati, ci sembra possibile consigliare una linea di comportamento da seguire nel follow-up clinico di pazienti portatori di ICD.

In presenza di pazienti con cardiopatia ischemica, se nel corso del follow-up clinico compaiono fasi di riscaldamento aritmico con documentati ripetuti e appropriati interventi dell'ICD, deve sempre essere effettuata una completa rivalutazione del substrato ischemico.

I test provocativi, quali ad esempio la scintigrafia miocardica da stress, possono risultare falsamente negativi in pazienti con quadri anatomici complessi (malattia coronarica diffusa e ischemia bilanciata); è quindi sempre consigliabile l'esecuzione di una coronarografia di controllo.

Questo atteggiamento può permettere di documentare una variazione del substrato ischemico, rispetto al momento dell'impianto ICD; la successiva correzione dello stesso con interventi di rivascolarizzazione miocardica (angioplastica coronarica e/o bypass aortocoronarico) può portare alla risoluzione di un "drammatico" problema clinico, come quello del riscaldamento aritmico.

Riassunto

Nei pazienti con cardiopatia ischemica nota, la comparsa di aritmie ventricolari sostenute può condizionare negativamente la prognosi, a causa di un incrementato rischio di morte improvvisa. Le strategie terapeutiche principali in questo gruppo di pazienti includono l'impianto di un cardiovertitore-defibrillatore automatico (ICD) e la somministrazione di farmaci antiaritmici in presenza di una funzione contrattile conservata. Nei pazienti in cui il riscaldamento aritmico è sostenuto da ischemia miocardica, la sola correzione del substrato ischemico può risolvere il problema aritmico.

Vengono descritti i casi di 2 pazienti già portatori di ICD, nei quali un intervento di rivascolarizzazione miocardica ha consentito la risoluzione di un drammatico quadro clinico.

Il primo paziente, portatore di pregresso infarto miocardico e frazione di eiezione 30%, è giunto alla nostra osservazione in seguito ad un severo riscaldamento aritmico (70 attivazioni del device su tachicardie ventricolari in 24 ore). Il paziente è stato sottoposto ad un triplice bypass aortocoronarico e durante i successivi 34 mesi di follow-up sono stati documentati solo sporadici interventi dell'ICD. Il secondo paziente, con pregresso infarto miocardico e due pregressi interventi di bypass aortocoronarico, è stato rivalutato per un improvviso riscaldamento aritmico; sottoposto ad angioplastica percutanea su una stenosi di un graft venoso, non sono state osservate riaccensioni aritmiche durante il successivo follow-up.

Nonostante l'esiguo numero dei casi presentati, di fronte ad una riaccensione aritmica in presenza di una coronaropatia è indispensabile una completa rivalutazione del substrato ischemico mediante test di immagine e/o valutazione angiografica, in quanto la correzione dell'ischemia miocardica può risolvere o quanto meno stabilizzare un drammatico problema clinico quale il riscaldamento aritmico.

Parole chiave: Cardiovertitore-defibrillatore impiantabile; Cardiopatia ischemica; Rivascolarizzazione miocardica.

Bibliografia

1. Coumel P. The management of clinical arrhythmias. An overview on invasive versus non invasive electrophysiology. *Eur Heart J* 1987; 8: 92-9.
2. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
3. Sheehan FH, Braunwald E, Canner P, et al. The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI phase I) trial. *Circulation* 1987; 75: 817-29.
4. Aguirre FV, Kern MJ, Hsia J, et al. Importance of myocardial infarct artery patency on the prevalence of ventricular arrhythmia and late potentials after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1410-36.
5. Beta-Blockers Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I: Mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707-14.
6. Chadda K, Goldstein S, Byington R, Curb JD. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1986; 73: 503-10.
7. The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304: 801-7.
8. Multicenter Post Infarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1982; 307: 1487-92.
9. Wilber DJ, Olshansky B, Moran JF, Scanlon PJ. Electrophysiological testing and nonsustained ventricular tachycardia: use and limitation in patients with coronary artery disease and impaired ventricular function. *Circulation* 1990; 82: 350-8.
10. 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.
11. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian Implantable Defibrillators Study (CIDS). A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-302.
12. Moss AJ, Hall WJ, Cannom 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 (MADIT) Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
13. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT) Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-90.
14. Mason JW. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias: ESVEM. Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring (ESVEM) Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 452-8.
15. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R, for the CASH Investigators. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102: 748-54.

16. Gonska BD, Cao K, Schaumann A, Dorszewski A, von zur Muhlen F, Kreuzer H. Catheter ablation of ventricular tachycardia in 136 patients with coronary artery disease: results and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1506-14.
17. Bergfeldt L. CABG and ICD for all patients with hemodynamically significant ventricular arrhythmia and significant coronary artery disease? Do we know enough to decide or to design a randomized trial? (editorial) *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 22: 1129-31.
18. Manolis AS, Rastegar H, Estes NA III. Effects of coronary artery bypass grafting on ventricular arrhythmias: results with electrophysiological testing and long-term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16: 984-91.
19. Natale A, Sra J, Axtell K, et al. Ventricular fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia with critical coronary artery stenosis: does by-pass surgery suffice? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 988-94.
20. Kelly P, Ruskin JN, Vlahakes GJ, Buckey MJ Jr, Freeman CS, Garan H. Surgical coronary revascularization in survivors of prehospital cardiac arrest: its effect on inducible ventricular arrhythmias and long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 267-73.
21. Wiesfeld AC, Crijns HJ, Hillege HL, Tuining YS, Lie KL. The clinical significance of coronary anatomy in post-infarct patients with late sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Eur Heart J* 1995; 16: 818-24.
22. Link MS, Cesarz CA, Griffith JL, Estes NA III, Wang PJ. Evaluation of coronary revascularization to prevent tachycardia recurrences in survivors of ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 960-2.
23. Geelen P, Primo J, Wellens F, Brugada P. Coronary artery by-pass grafting and defibrillator implantation in patients with ventricular tachyarrhythmias and ischemic heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 1132-9.
24. Perucca A, Occhetta E, Magnani A, et al. Aritmie ventricolari sostenute: utilità della correzione della cardiopatia causale. (abstr) *Cardiologia* 1998; 43 (Suppl 3): 83.
25. Occhetta E, Galli M, Magnani A, et al. Valutazione del substrato ischemico in pazienti portatori di defibrillatore impiantabile: correlazione con il profilo aritmico. (abstr) *Cardiologia* 1995; 40 (Suppl 2): 135.