

<https://doi.org/10.35336/VA-2021-4-34-44>

РОЛЬ ВНУТРИСЕРДЕЧНОГО ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НЕИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Н.Н.Илов^{1,2}, Д.Г.Тарасов^{1,2}

¹ФГБОУ ВО Астраханский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, Астрахань,
ул. Бакинская, д. 121; ²ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России,
Астрахань, ул. Покровская Роца, д. 4.

Был проведен систематический обзор и мета-анализ исследований, предоставляющих информацию о возможностях применения внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ) для стратификации риска желудочковых тахикардий (ЖТ) у больных хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка (ХСНФВ) неишемического генеза. Поиск релевантных публикаций производился до 20.01.2021 г. двумя независимыми исследователями в крупных поисковых системах, электронных архивах клинических исследований, репозитории препринтов открытого доступа. В качестве конечной точки рассматривался эпизод внезапной сердечной смерти или устойчивый пароксизм ЖТ, либо обоснованная электротерапия имплантированного кардиовертера-дефибриллятора. Отобрано 10 клинических исследований, включавших 608 релевантных больных (средний возраст: 51,5±12 лет, средняя ФВ ЛЖ: 26,8±8,5%, ХСН по NYHA ФК: I - 17,7%; II - 33,7%; III - 35,9%, IV - 12,7%). Конечная точка была зарегистрирована у 92 больных (15,1%): у 47 пациентов (43,9%) с ранее индуцированными ЖТ в ходе ЭФИ и у 45 пациентов (8,9%) без ЖТ. Отношение диагностических шансов оказалось равным 5,57 (2,27-13,63). Суммарная чувствительность и специфичность ЭФИ составили 42% (26-61%) и 88% (83-92%) соответственно. Полученные результаты указывают на возможность использования ЭФИ для стратификации аритмического риска у больных ХСНФВ неишемического генеза.

Ключевые слова: неишемическая кардиомиопатия; сердечная недостаточность; внезапная сердечная смерть; стратификация риска; электрофизиологическое исследование; программируемая желудочковая стимуляция

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-115-50113.

Рукопись получена: 13.10.2021 **Исправленная версия получена:** 21.11.2021 **Принята к публикации:** 22.11.2021

Ответственный за переписку: Илов Николай Николаевич, E-mail: nikolay.ilov@gmail.com

Н.Н.Илов - ORCID ID 0000-0003-1294-9646, Д.Г.Тарасов - ORCID ID 0000-0002-0866-3939

Для цитирования: Илов НН, Тарасов ДГ. Роль внутрисердечного электрофизиологического исследования в стратификации риска желудочковых тахикардий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка неишемического генеза. *Вестник аритмологии*. 2021;28(4): 34-44. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-4-34-44>.

PREDICTIVE VALUE OF ELECTROPHYSIOLOGICAL STUDY FOR RISK STRATIFICATION
OF VENTRICULAR TACHYARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH NON-ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY
AND CHRONIC SYSTOLIC HEART FAILURE

N.N.Ilov^{1,2}, D.G.Tarasov^{1,2}

¹Astrakhan State Medical University, Russia, Astrakhan, 121 Bakinskaya str; ²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Russia, Astrakhan, 4 Pokrovskaya Roscha.

A systematic review and meta-analysis of studies providing information on the use of intracardiac electrophysiological study (EPS) to stratify the risk of ventricular tachyarrhythmia (VT) in patients with non-ischemic chronic heart failure with low left ventricle ejection fraction (HFrEF). Relevant publications were searched until 20.01.2021 by two independent researchers in major search engines, electronic archives of clinical research, and open access preservatives repository. The end point considered was an episode of sudden cardiac death or sustained paroxysm of VT, or an appropriate electrotherapy of an implanted cardiac defibrillator. Ten clinical trials with 608 relevant patients (mean age: 51.5 ± 12 years; mean left ventricle EF: 26.8±8.5%, NYHA class: I - 17.7%; II - 33.7%; III - 35.9%, IV - 12.7%) were selected. The end point was registered in 92 patients (15.1%): in 47 patients (43.9%) with previously induced VT during EPS and in 45 patients (8.9%) without VT. The diagnostic odds ratio was 5.57 (2.27-13.63). The combined sensitivity and specificity of the EPS

were 42% (26-61%) and 88% (83-92%) respectively. The results indicate the potential of EPS to stratify the arrhythmic risk in patients with non-ischemic HFrEF.

Key words: non-ischemic cardiomyopathy; heart failure; sudden cardiac death; risk stratification; electrophysiological study; programmed ventricular stimulation

Conflict of Interests: nothing to declare

Funding: the study was supported by the grant from Russian Foundation for Basic Research (Grant Project № 20-115-50113).

Received: 13.10.2021 **Revision Received:** 21.11.2021 **Accepted:** 22.11.2021

Corresponding author: Nikolay Ilov, E-mail: nikolay.ilov@gmail.com

N.N.Ilov - ORCID ID 0000-0003-1294-9646, D.G.Tarasov - ORCID ID 0000-0002-0866-3939

For citation: Ilov NN, Tarasov DG. Predictive value of electrophysiological study for risk stratification of ventricular tachyarrhythmias in patients with non-ischemic cardiomyopathy and chronic systolic heart failure. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(4): 34-44. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-4-34-44>.

Предпосылки к проведению систематического обзора и мета-анализа

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - важная медико-социальная проблема, затрагивающая здоровье около 26 миллионов человек [1, 2]. Более 80% смертей среди больных ХСН имеют сердечно-сосудистое происхождение и связаны с острой систолической дисфункцией либо вследствие декомпенсации ХСН, либо по причине возникновения внезапной сердечной смерти (ВСС) [3, 4]. К основным сценариями ВСС у пациентов ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) относят острую механическую дисфункцию, манифестирующую асистолией,

брадиаритмией и электромеханической диссоциацией и персистирующую фибрилляцию желудочков (ФЖ), толерантную к электроимпульсной терапии. Эквивалентом ВСС также является электрическая нестабильность миокарда, проявляющаяся возникновением желудочковых тахикардий (ЖТ), эффективно купирующихся электротерапией имплантируемого кардиоверттера-дефибриллятора (ИКД) [5, 6].

Стратификация реального аритмического риска у больных ХСН представляет непростую задачу. Согласно действующим клиническим рекомендациям решение об имплантации ИКД должно приниматься на основании оценки величины ФВ ЛЖ [7, 8]. В на-

стоящее время многие эксперты рассматривают ФВ ЛЖ как слишком обобщенный показатель, который может выступать интегральным индикатором общей сердечно-сосудистой смертности, но лишен специфичности в определении риска ЖТ [6]. Известно, что лишь около 20% пациентов с ИКД, имплантированными для первичной профилактики ВСС больным ХСН с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, получают оправданную жизне- спасающую терапию [9]. Это заставляет искать новые критерии отбора на имплантацию ИКД этой категории больных, используя результаты диагностических методик, ориентированных на возможные патофизиологические механизмы индукции ЖТ [10].

Фатальные желудочковые аритмии у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНн-ФВ) инициируются только при возникновении транзиторного триггера (желудочковой экс-

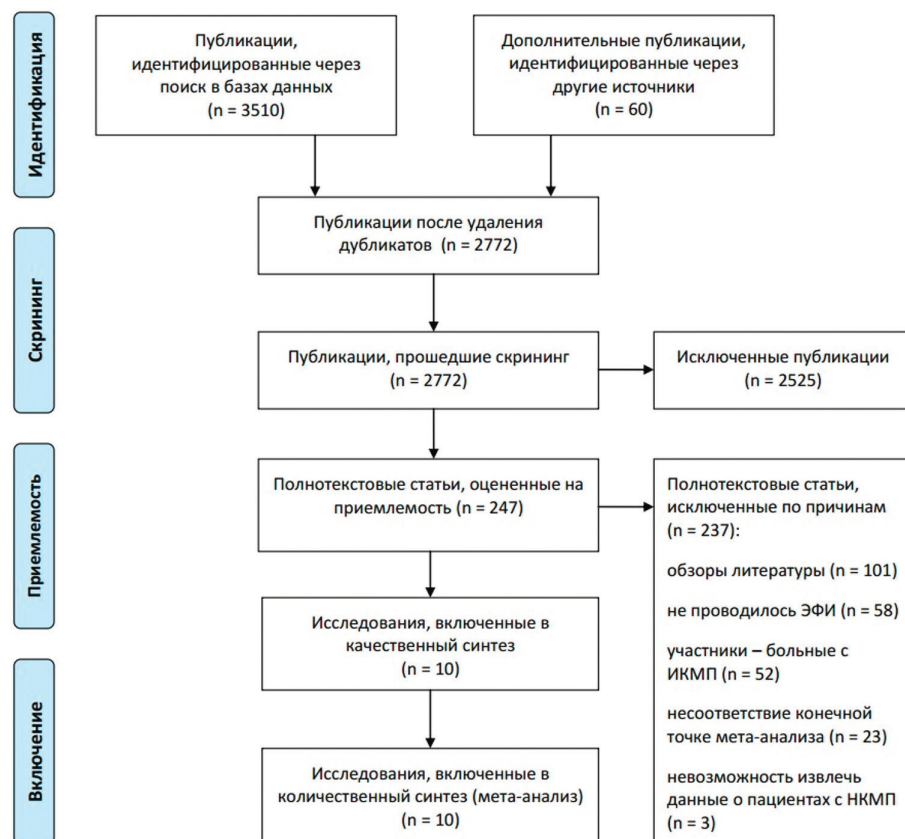


Рис. 1. Блок-схема PRISMA мета-анализа, где ЭФИ - электрофизиологическое исследование, ИКМП - ишемическая кардиомиопатия, НКМП - неишемическая кардиомиопатия.

трасистолии, нарушения электролитного баланса, ишемии) [11, 12] и наличии морфологического субстрата, предрасполагающего к электрической нестабильности миокарда (рубец, фиброз) [13, 14]. Несмотря на существенное развитие методов визуализации структуры миокарда, стратификация риска ЖТ требует использования инструментов оценки аритмогенного потенциала этих находок [6]. В этой связи внутрисердечное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) может предоставить недостающую информацию и помочь в прогнозе возникновения ЖТ у больных ХСНнФВ [15, 16].

Ранее проведенные исследования продемонстрировали хорошие прогностические возможности ЭФИ у больных ХСНнФВ ишемического генеза [17, 18], особенно в случае ранее перенесенного инфаркта миокарда [19, 20]. Хотя некоторыми исследователями и высказывалось мнение о наличии похожей прогностической ценности при проведении ЭФИ пациентам с дилатационной кардиомиопатией [21], этот диагностический тест так и не вошел широко в клиническую практику и необходимость его проведения, возможно, оказалась недооцененной [22].

Цель систематического обзора и мета-анализа клинических исследований: на основании доступных опубликованных отчетов проведенных клинических исследований провести анализ возможностей ЭФИ в прогнозировании возникновения ЖТ у больных

ХСНнФВ неишемического генеза, не имеющих в анамнезе синкопальных состояний либо зарегистрированных ранее устойчивых эпизодов ЖТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ АНАЛИЗА

Систематический обзор и мета-анализ были проведены в соответствии с положениями инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и мета-анализа» (PRISMA) [23].

Источники данных, стратегия поиска, отбор данных

В поисковых системах MEDLINE/PubMed, Google scholar, ScienceDirect, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) был проведен поиск по ключевым словам на английском языке: «sudden cardiac death», «ventricular arrhythmia», «electrophysiological study», «invasive risk stratification», «non-ischemic cardiomyopathy», «dilated cardiomyopathy» и их русскоязычных аналогов «внезапная сердечная смерть», «желудочковая аритмия», «электрофизиологическое исследование», «инвазивная стратификация риска», «неишемическая кардиомиопатия», «дилатационная кардиомиопатия». Для того чтобы сбалансировать специфичность и чувствительность поисковой стратегии группы ключевых слов объединялись между собой с помощью операторов OR (ИЛИ) и AND (И). Электронные архивы клинических исследований (The clinical trial Registries

Таблица 1.

Характеристики клинических исследований, включенных в мета-анализ

Авторы	Год публикации	N1	N2	Период наблюдения	Аритмическая конечная точка	Риск систематических ошибок		
						Формирование когорт	Сопоставимость когорт	Оценка исходов
Becker R. et al. [30]	2003	256	99	25,2±21,3 месяцев	ВСС	4	2	3
Brembilla-Perrot B. et al. [29]	1991	103	50	24±8 месяцев	ВСС, УЭЖТ/ФЖ	4	2	3
Das S.K. et al. [31]	1986	24	24	11,9 (1-24) месяцев	ВСС, УЭЖТ/ФЖ	4	2	3
Gatzoulis K.A. et al. [33]	2013	158	119	41,5 (29-58) месяцев	ВСС, ОЭ ИКД	4	2	3
Gossinger H.D. et al. [34]	1990	32	32	21 (13-44) месяцев	ВСС	4	2	2
Grimm W. et al. [32]	1998	34	34	24±13 месяцев	ВСС, УЭ ЖТ/ФЖ, ОЭ ИКД	4	2	3
Kadish A. et al. [28]	1993	280	43	19,6±14,4 месяцев	ВСС, УЭЖТ/ФЖ	4	2	3
Kron J. et al. [35]	1988	21	21	23 месяца	ВСС, УЭЖТ/ФЖ	4	2	3
Pimentel M. et al. [37]	2017	106	106	681 (470-999) день	ВСС, КО, ОЭ ИКД	4	2	3
Turitto G. et al. [36]	1994	80	80	21,8 ± 25,7 месяцев	ВСС, УЭЖТ/ФЖ	4	2	3

Примечание: N1 - общее число больных, N2 - число больных, включенных в мета-анализ, ВСС - внезапная сердечная смерть, УЭ - устойчивый эпизод, ЖТ - желудочковая тахикардия, ФЖ - фибрилляция желудочков, ОЭ - обоснованная электротерапия, ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КО - кардиогенный обморок

of the United States - Clinicaltrials.gov; Chinese Clinical Trial Registry - ChiCTR; WHO International clinical trial registry platform - ICTRP) использовались для поиска дополнительных исследований по данной теме. Для доступа к неопубликованным работам использовался репозиторий препринтов открытого доступа MedRxiv. Поиск выполнялся двумя независимыми исследователями и включал источники, опубликованные на английском или русском языке до 20.01.2021 г.

Первичный отбор исследований осуществлялся, исходя из названия и резюме. Отобранные работы подвергались детальному прочтению для определения соответствия их содержания критериям приемлемости. Для поиска дополнительных представляющих интерес источников проводилась ручная проверка всех списков литературы. Извлечение данных из оригинальных публикаций производилось двумя исследователями независимо друг от друга. Отбиралась следующая информация: дата публикации, характер исследования; общее число участников и количество пациентов, соответствующих критериям отбора; количество участников с индуцируемыми устойчивыми ЖТ/фибрилляцией желудочков (ФЖ) в ходе ЭФИ (ЭФИ+) и с отсутствием индукции устойчивых желудочковых аритмий (ЭФИ-); период наблюдения; число зарегистрированных исходов (первичная конечная точка) в каждой из групп. Методологическое качество отобранных исследований оценивалось по шкале Newcastle-Ottawa Score (NOS) для нерандомизированных исследований [24].

Критерии приемлемости

Клинические исследования, включенные в мета-анализ, должны были содержать информацию о возможностях применения ЭФИ для стратификации риска ЖТ у больных с ХСНнФВ неишемического генеза. Во всех отбираемых публикациях в качестве конечной точки рассматривался эпизод ВСС или устойчивый пароксизм ЖТ/ФЖ (длительностью более 30 с.), либо обоснованная электротерапия ИКД, включающая анти-тахикардическую стимуляцию и шоковую терапию.

Тезисы и устные презентации, описание клинических случаев, исследования с числом участников менее 20 исключались. Критериями исключения являлись: ФВ ЛЖ более 35%; ишемическая кардиомиопатия либо отсутствие информации о происхождении ХСН; наличие в анамнезе эпизодов синкопальных / пресинкопальных состояний, зарегистрированных устойчивых эпизодов желудочковых аритмий. В случае клинической гетерогенности участников в отобранной публикации и невозможности отбора больных в соответствии с критериями приемлемости, исследование исключалось из мета-анализа.

Статистический анализ

Обработка данных и построение лесовидного графика (forest-plot) для оценки обобщенных результатов производилось в программе Review Manager (версии 5.4). Исследуемые характеристики представлены в виде чисел, процентов, медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3) либо средней арифметической (M) и стандартного отклонения (SD). Степень неоднородности исследований измерялась

при помощи показателя гетерогенности I^2 . Значение I^2 более 50% означало высокую неоднородность. В качестве меры статистической значимости выявленной гетерогенности использовался критерий χ^2 . При $P < 0,10$ выявленная гетерогенность принималась как статистически значимая. При высокой гетерогенности результатов отношение шансов (ОШ) рассчитывалось методом обратной дисперсии (метод DerSimonian и Laird) с нефиксированными исходами по ОШ с 95% доверительным интервалом (ДИ) [25]. Значимость фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1 при значении $p < 0,05$. Если наблюдалась низкая неоднородность результатов, применялся метод Мантела-Ханзела с фиксированными исходами.

Диагностическая ценность метода ЭФИ в предсказании выбранной конечной точки оценивалась с помощью программного средства Diagnostic Test Accuracy Meta-Analysis (MetaDTA, v1.46) [26]. Для каждого исследования вычислялись положительная и отрицательная прогностические ценности метода (positive and negative predictive values), чувствительность и специфичность теста, а также суммарные показатели для всех исследований. Рассчитывалось отношение диагностических шансов (DOR), используя случайную модель DerSimonian-Laird. Результаты анализа чувствительности представлены в виде кривой иерархических сводных рабочих характеристик приемника (HSROC).

Риск публикационного смещения оценивался путем построения воронкообразной диаграммы рассеяния. Симметричность диаграммы учитывалась в качестве свидетельства о наличии низкого риска публикационного смещения.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Отбор исследований

Глубина поиска публикаций составила 35 лет. В ходе исследования было найдено 3570 релевантных статей (рис. 1). После прочтения названия и резюме были исключены 2525 статей. Из оставшихся 247 полнотекстовых статей в соответствии с ранее описанной стратегией были исключены 237 публикаций, не соответствовавших критериями отбора, заявленным в протоколе исследования. Несмотря на соответствие критериям включения, одно из оставшихся исследований было также исключено по причине отсутствия представления обязательного объема исследуемых данных [27]. В качественном и количественном синтезе участвовали 10 клинических исследований.

Характеристика включенных исследований

После реализации выбранной стратегии отбора в данный систематический обзор и мета-анализ было включено десять оригинальных работ (табл. 1). Одна из них относилась к ретроспективному наблюдению [28], в то время как остальные девять носили характер проспективных наблюдательных исследований [29-37]. Все включенные в мета-анализ исследования имели низкий риск систематических ошибок.

Таблица 2.

Клинико-демографическая характеристика пациентов и протокол программируемой желудочковой стимуляции во время ЭФИ

	Becker R. et al. [30]	Brembilla-Perrot B. et al. [29]	Das S.K. et al. [31]	Gatzoulis K.A. et al. [33]	Gossinger H.D. et al. [34]	Grimm W. et al. [32]	Kadish A. et al. [28]	Kron J. et al. [35]	Pimentel M. et al. [37]	Turitto G. et al. [36]
Возраст, лет	58,5±10	51,4±9,2	42±11	58,3±13,3	54 (19-67)	49±13	58±13	42,7±14,3	54,9±12,4	59±12
Мужчины, n (%)	82 (82,8)	41 (82)	16 (66,7)	117 (74,1)	30 (93,8)	2 (6)	37 (86)	12 (57,1)	65 (61,3)	65 (81,3)
I ФК ХСН по NYHA, n (%)	н/д	н/д	1 (4,2)	21 (13,3)	0	3 (9)	6 (14)	0	43 (40,6)	н/д
II ФК ХСН по NYHA, n (%)	н/д	н/д	5 (20,8)	53 (33,5)	6 (18,8)	18 (53)	15 (34,9)	4 (19)	40 (37,7)	н/д
III ФК ХСН по NYHA, n (%)	н/д	н/д	13 (54,2)	64 (40,5)	7 (21,8)	13 (38)	16 (37,1)	14 (66,7)	23 (21,7)	н/д
IV ФК ХСН по NYHA, n (%)	н/д	н/д	5 (20,8)	20 (12,7)	19 (59,4)	0	6 (14)	3 (14,3)	0	н/д
ФВ ЛЖ (%)	30,5±12	23,9±7,6	25±12	30,6±8,5	25,5 (13,5-49)	25±6	26±14	27±1	26,5±7,5	27±8
Артериальная гипертензия, n (%)	н/д	н/д	н/д	36 (22,8)	н/д	н/д	н/д	н/д	22 (20,8)	н/д
Сахарный диабет	н/д	н/д	н/д	24 (15,2)	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Фибрилляция предсердий, n (%)	н/д	н/д	н/д	14 (8,9)	н/д	н/д	н/д	н/д	16 (15,1)	5
БЛНПГ, n (%)	н/д	10 (20)	н/д	40 (25,3)	13 (40,6)	н/д	н/д	н/д	42 (39,6)	25
Блокаторы РААС, n (%)	87 (87,9)	н/д	н/д	105 (66,5)	н/д	32 (94)	н/д	н/д	104 (98,1)	н/д
Диуретики, n (%)	н/д	н/д	24 (100)	117 (74,1)	н/д	31 (91)	н/д	н/д	н/д	н/д
Антагонисты альдостерона, n (%)	н/д	н/д	н/д	59 (37,3)	н/д	н/д	н/д	н/д	69 (65,1)	н/д
Дигоксин, n (%)	н/д	н/д	21 (87,5)	20 (12,7)	н/д	31 (91)	н/д	н/д	91 (85,8)	н/д
Бета-адреноблокаторы, n (%)	32 (32,3)	н/д	н/д	111 (70,3)	н/д	7 (20,6)	н/д	н/д	102 (96,2)	н/д
Амиодарон, n (%)	н/д	н/д	н/д	36 (22,8)	н/д	0	н/д	н/д	н/д	10
Соталол, n (%)	н/д	н/д	н/д	20 (12,7)	н/д	0	н/д	н/д	н/д	н/д
Частота БС, мс	550-400-330	600-400	600 (500)-400	550-400	600-500-430-370-330-300	600-500-400	н/д	600-400	600-500-400	600-500-400
Места стимуляции	ВПЖ	ВПЖ, ВОПЖ	ВПЖ, ВОПЖ	ВПЖ, ВОПЖ	ВПЖ	ВПЖ, ВОПЖ	ВПЖ, ВОПЖ	ВПЖ, ВОПЖ	ВПЖ	ВПЖ, ВОПЖ
Число импульсов БС	6	н/д	н/д	6	н/д	н/д	н/д	6	10	н/д
Число экстрастимулов	3	2	3	3	3	3	3	1-4	3	3
Пауза между пачками импульсов, с.	н/д	н/д	н/д	2	3	н/д	н/д	н/д	3	н/д
Медикаментозная провокация	н/д	изопроterenол	н/д	изопроterenол	н/д	нет	н/д	н/д	изопроterenол	н/д

Примечание: ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, БЛНПГ - блокада левой ножки пучка Гиса, РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система, БС - базовая стимуляция, ВПЖ и ВОПЖ - верхушка и выводной отдел правого желудочка, н/д - нет данных

Клинико-демографическая характеристика больных

В мета-анализ было включено 608 больных ХСНнФВ неишемического генеза с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. Диагноз верифицировался на основании результатов двухмерной эхокардиографии и коронароангиографии. Во всех источниках были представлены данные, касающиеся пола и возраста включенных больных, а также имелись указания среднего значения ФВ ЛЖ. Информация о принимаемой медикаментозной терапии и сопутствующих заболеваниях была раскрыта не всеми авторами (табл. 2).

Протокол ЭФИ

Всем больным, включенным в мета-анализ, проводилось внутрисердечное ЭФИ для изучения электрофизиологического субстрата желудочковых аритмий. Используемый протокол индукции ЖТ/ФЖ существенно не различался и заключался в проведении программируемой желудочковой стимуляции с 2-4 экстрасимулами, как правило, наносимыми из области верхушки и выводного отдела правого желудочка (табл. 3). Дополнительно проводили сверхчастую стимуляцию желудочков всем больным (до 240 мс) [29], либо части включенных в исследование пациентов (до 270 мс) [30]. В одном исследовании частая и сверхчастая желудочковая стимуляция не применялась [32], во всех остальных работах информация об использовании этого протокола не была представлена. Положительным результатом теста (ЭФИ+) считалась индукция устойчивой ЖТ/ФЖ.

Конечные точки исследований

Все отобранные работы содержали информацию о выбранной для мета-анализа конечной точке: частоте эпизодов ЖТ/ФЖ, обоснованной электротерапии ИКД и ВСС (табл. 1). Средняя продолжительность наблюдения составила 23,5 месяцев. Для контроля наступления исходов проводился амбулаторный мониторинг больных, в случае наличия имплантированного ИКД тестирование устройства проводилось каждые 3 месяца либо внепланово при нанесении электротерапии [32, 33, 37]. Для обеспечения своевременного выявления ЖТ/ФЖ проводилось двухзоновое программирование ИКД с зонами детекции ЖТ > 160 в мин. [33] либо >180 в мин. [37] и зоной ФЖ > 200 в мин. [33, 37]. В одной из работ применяли однозоновую конфигурацию с длительностью цикла детектируемой тахикардии 312 ± 13 мс (в зависимости от частоты индуцируемой ЖТ во время ЭФИ) [32].

Результаты мета-анализа

Исзуемая конечная точка была зарегистрирована у 92 больных (15,1%). Представляющие интерес аритмические события возникли у 47 пациентов (43,9%) с ранее индуцированными в ходе ЭФИ желудочковыми нарушениями ритма (ЭФИ+) и у 45 пациентов (8,9%) во второй группе (ЭФИ-).

При оценке статистической неоднородности результатов исследований, включенных в мета-анализ, были получены данные за высокую гетерогенность ($I^2=60\%$). Величина критерия χ^2 (22,62; $p=0,007$) свидетельствует о высоком уровне статистической значимости выявленной неоднородности обобщенных результатов (рис. 2а). Обобщенный показатель ОШ, вычисленный с использованием модели случайных эффектов, составил 5,37 (95% ДИ: 2,08-13,89). В ходе анализа полученного Z-теста (3,47; $p=0,0005$) нулевая гипотеза была отвергнута. Относительно симметричное распределение исследований на воронкообразном графике указывает на невысокий риск публикационного смещения (рис. 2б).

Коэффициент положительного правдоподобия (PLR) и коэффициент отрицательного правдоподобия (NLR) составили 3,6 (1,98-6,67) и 0,65 (0,47-0,9) соответственно. Положительная и отрицательная прогностические ценности метода составили 0,44 (0,44-0,44) и 0,91 (0,91-0,91), соответственно (табл. 3). Отношение диагностических шансов (DOR) оказалось равным 5,57 (2,27-13,63).

В большинстве включенных исследований ЭФИ обладало низкой чувствительностью и высокой специфичностью в предсказании конечной точки мета-анализа (рис. 3). Суммарные показатели составили 0,42 (0,26-0,61) и 0,88 (0,83-0,92), соответственно. Разброс чувствительности ЭФИ в отобранных работах представлен на кривой иерархических сводных рабочих характеристик приемника (HSROC), в то время как значения специфичности в 9 из 10 исследований превышали 0,8 (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Диагностическая ценность ЭФИ

Нами впервые был проведен систематический обзор и мета-анализ имеющихся исследований, изучающих возможности ЭФИ в прогнозе возникновения ЖТ у больных ХСНнФВ неишемического генеза, не имею-

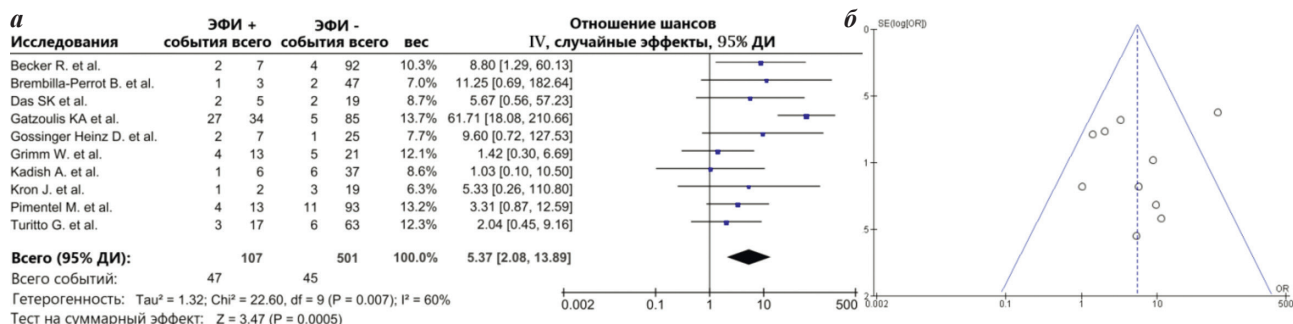


Рис. 2. Результаты мета-анализа: взаимосвязь между результатами ЭФИ (индукция устойчивых ЖТ/ФЖ - ЭФИ+) и возникновением конечной точки (события) за период наблюдения, где а - лесовидный график (forest plot), б - воронкообразный график (funnel plot).

щих зарегистрированных ранее эпизодов устойчивых ЖТ либо клиники синкопальных состояний. Несмотря на важность изучаемой проблемы, за последние 35 лет мы смогли обнаружить лишь 10 клинических исследований, включавших в общей сложности относительно небольшое число участников - 608 больных.

Результаты проведенного мета-анализа продемонстрировали, что индукция устойчивых желудочковых аритмий во время ЭФИ не является надежным предиктором аритмических событий у больных с неишемической ХСНнФВ. Лишь у двух из включенных исследований был относительно приемлемый уровень чувствительности [33, 34]. Между тем, рассчитанное отношение диагностических шансов (DOR) указывает на то, что индукция устойчивых желудочковых аритмий во время ЭФИ в 5,57 раза увеличивает вероятность возникновения этих аритмий в будущем. Во всех работах отмечался высокий уровень отрицательной предсказательной силы, данный факт может быть использован в практической клинической работе для определения когорты больных неишемической ХСНнФВ с низким аритмическим риском. На наш взгляд, ключевыми моментами в оценке полученных в ходе мета-анализа результатов стоит считать протокол ЭФИ, а также схему наблюдения и учета конечных точек.

Протокол ЭФИ

Вероятно, чувствительность методики, то есть возможность положительного ЭФИ выявлять пациентов с высоким риском ЖТ, может зависеть от механизмов, лежащих в основе прогнозируемых аритмических событий. Так, автоматические ЖТ, реже всего возникающие у больных ХСНнФВ (при острой ишемии, гипоксии, электролитных расстройствах, повышенном тоне симпатической нервной системы), не могут быть индуцированы во время ЭФИ. Напротив, индукция устойчивых желудочковых аритмий во время ЭФИ может указывать на наличие зон медленного проведения и повышенной триггерной активности внутри либо вокруг рубца или в области миокардиального фиброза [38].

Для индукции ЖТ с механизмом re-entry требуется не только наличие такого электро-анатомического субстрата, но и создание определенных электрофизиологических условий для возникновения замкнутого контура проведения, достигаемых с помощью программируемой желудочковой стимуляции. Преждевременный электрический импульс должен быть нанесен в тот критический момент, когда один из участков контура находится в состоянии рефрактерности (проведение заблокировано), а второй - уже вышел из этого состояния (проведение сохранено). Для реализации этого сценария в ходе ЭФИ большое значение имеет место стимуляции, число и время нанесения наносимых экстрастимулов.

Триггерная активность - механизм возникновения ЖТ, объединяющий свойства повышенного автоматизма и re-entry. Желудочковые аритмии с этим механизмом возникновения могут индуцироваться в ходе ЭФИ лишь в половине случаев, обычно для этого проводят частую и сверхчастую стимуляцию желудочков.

Все отобранные исследования не имели существенных отличий в деталях индукции желудочковых аритмий: большинство исследователей применяли для этого программируемую желудочковую стимуляцию с тремя экстрастимулами. Существует мнение, что использование четырех экстрастимулов может повысить чувствительность и негативную предсказательную ценность в прогнозе вероятности последующих аритмических событий [39, 40]. С другой стороны, более агрессивные протоколы могут привести к индукции высокочастотных ЖТ, трепетания и фибрилляции желудочков, что в свою очередь увеличит частоту ложно положительных тестов. Большинство работ не предоставляет информации о проведении частой и сверхчастой стимуляции для индукции ЖТ, что, вероятно, указывает на то, что эти варианты индукции ЖТ не использовались.

Во всех оригинальных работах любая устойчивая желудочковая аритмия интерпретировалась как положительный результат ЭФИ. M.Disertori и соавт. в своем

Таблица 3.

Возможности ЭФИ в прогнозировании возникновения ЖТ у больных ХСНнФВ (95% ДИ)

	ОШ	Чувствительность	Специфичность	ППЦ	ОПЦ
Becker R. et al. [30]	8,8 (1,29-60,13)	0,33 (0,1-0,7)	0,95 (0,88-0,98)	0,29 (0,27-0,3)	0,96 (0,95-0,96)
Brembilla-Perrot B. et al. [29]	11,25 (0,69-182,6)	0,33 (0,06-0,79)	0,96 (0,86-0,99)	0,33 (0,32-0,35)	0,96 (0,95-0,96)
Das SK et al. [31]	5,67 (0,56-57,23)	0,5 (0,15-0,85)	0,85 (0,64-0,95)	0,4 (0,39-0,41)	0,89 (0,89-0,9)
Gatzoulis et al. [33]	61,71 (18,08-210,7)	0,84 (0,68-0,93)	0,92 (0,84-0,96)	0,79 (0,79-0,8)	0,94 (0,94-0,94)
Gossinger H.D. et al. [34]	9,6 (0,72-127,53)	0,67 (0,21-0,94)	0,83 (0,65-0,92)	0,29 (0,82-0,83)	0,96 (0,96-0,96)
Grimm W. et al. [32]	1,42 (0,3-6,69)	0,44 (0,19-0,73)	0,64 (0,45-0,8)	0,31 (0,3-0,32)	0,76 (0,76-0,77)
Kadish A. et al. [28]	1,03 (0,1-10,5)	0,14 (0,03-0,51)	0,86 (0,71-0,94)	0,17 (0,16-0,18)	0,84 (0,83-0,84)
Kron J. et al. [35]	5,33 (0,26-110,8)	0,25 (0,05-0,7)	0,94 (0,73-0,99)	0,5 (0,48-0,52)	0,84 (0,84-0,85)
Pimentel et al. [37]	3,31 (0,87-12,59)	0,27 (0,11-0,52)	0,9 (0,82-0,95)	0,31 (0,3-0,32)	0,88 (0,88-0,88)
Turitto G. et al. [36]	2,04 (0,45-9,16)	0,33 (0,12-0,65)	0,8 (0,7-0,88)	0,18 (0,17-0,18)	0,9 (0,9-0,91)
Обобщенные показатели	5,37 (2,08-13,89)	0,42 (0,26-0,61)	0,88 (0,83-0,92)	0,44 (0,44-0,44)	0,91 (0,91-0,91)

Примечание: ДИ - доверительный интервал, ППЦ - положительная прогностическая ценность, ОПЦ - отрицательная прогностическая ценность.

мета-анализе показали, что шансы возникновения клинической ЖТ намного выше у тех больных, которым в ходе ЭФИ индуцировали мономорфную желудочковую тахикардию (ОШ=6,52 против ОШ=2,09 при индукции полиморфной ЖТ или ФЖ) [38]. Хотя стоит отметить, что эти результаты были получены у больных с низкой ФВ ЛЖ и постинфарктным кардиосклерозом, имеющим четко сформированный миокардиальный рубец, что существенно повышало вероятность индукции воспроизводимых мономорфных ЖТ. Для пациентов ХСНнФВ неишемического генеза характерно наличие очаговых, не трансмурально сформированных рубцовых зон, чаще всего располагающихся в базальных отделах желудочков. Возникшие у этой категории больных ЖТ часто носят полиморфный характер.

Изопротеренол применялся только в трех включенных в мета-анализ исследованиях. Ранее было показано, что использование изопротеренола в качестве фармакологической провокации ЖТ может существенно улучшить диагностическую ценность ЭФИ [41, 42]. В реальной практике использование этого препарата в протоколе ЭФИ ограничено желанием оператора [43] либо наличием разрешительных документов на применение медикамента в конкретной стране. Возможно, отсутствие в работах унифицированного протокола проведения ЭФИ могло оказаться фактором, повышающим риск систематической ошибки.

Протокол наблюдения

Сроки мониторинга возникновения ЖТ после проведения программируемой желудочковой стимуляции дискуссионны и, безусловно, могут оказать влияние на оценку диагностической ценности метода. Исследуемые пациенты находились под наблюдением достаточно большое время, в среднем, около 2-х лет. Интересно, что самым продолжительным (41,5 (29-58) месяцев) оказалось исследование с максимальными значениями чувствительности и специфичности ЭФИ (84% и 92% соответственно) [33]. Однако, есть вероятность, что при таком длительном наблюдении

имеющиеся на момент проведения ЭФИ проаритмогенные, анатомические и электрофизиологические условия могут существенно измениться. В этой связи, возможно, прогнозирование вероятности ЖТ в ближайший период (1-2 года) будет представлять больший клинический интерес.

Регистрация конечных точек в большинстве работ проводилась без использования средств длительного ЭКГ мониторингирования, которые могли бы значительно улучшить выявление эпизодов ЖТ [44]. Только в трёх исследованиях наличие у больных ИКД позволило проводить непрерывный мониторинг сердечного ритма, при этом в одном из них для этих целей программировали только одну зону детекции желудочковых аритмий, что существенно снижало диагностический потенциал имплантированного устройства [45].

Место ЭФИ в стратификации риска желудочковых тахикардий у больных с неишемической ХСНнФВ

Стоит признать, что современное отношение врачебного сообщества к использованию программируемой желудочковой стимуляции во время ЭФИ у изучаемой нами категории больных крайне скептическое [15, 43]. Это связано прежде всего с отсутствием указаний на это исследование в действующих клинических рекомендациях [7, 8]. Согласно существующим рекомендациям по первичной профилактике ВСС, проведение ЭФИ не показано для стратификации риска групп больных, имеющих показания к имплантации ИКД, в том числе больным с ФВ ЛЖ менее 35% (класс III, уровень доказательности - В) [8].

Решение о нецелесообразности использования ЭФИ для стратификации риска ЖТ у больных с неишемической ХСНнФВ казалось неоспоримым, учитывая доказанное влияние величины ФВ ЛЖ на будущий аритмический риск. По мере разочарования в таком однофакторном подходе начали предприниматься попытки поиска новых предикторов желудочковых аритмий [46], одним из которых может стать ЭФИ [47]. Особенно пер-

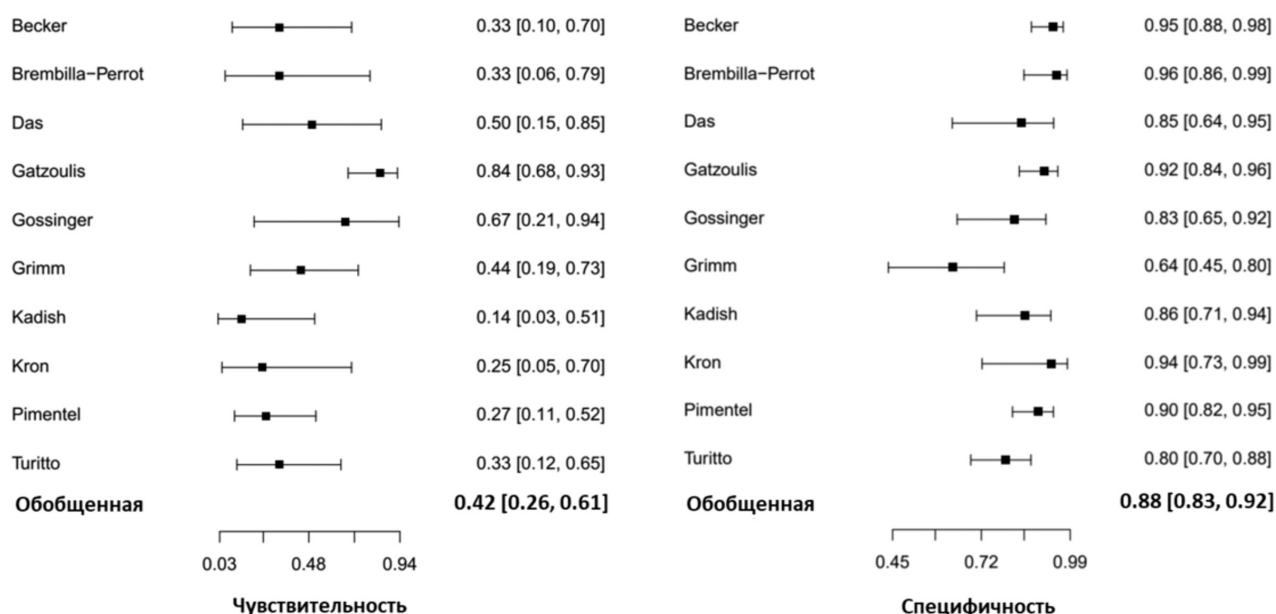


Рис. 3. Анализ чувствительности и специфичности применения ЭФИ для прогноза будущих клинически значимых желудочковых нарушений ритма сердца.

спективным может оказаться применение результатов программируемой желудочковой стимуляции с одновременным выявлением неинвазивных маркеров электрической нестабильности миокарда, миокардиального фиброза, генетических и биохимических маркеров ВСС [6].

Доказать или опровергнуть такие возможности ЭФИ могут лишь новые крупные клинические исследования, проведенные с единым протоколом программируемой желудочковой стимуляции и возможностями длительного мониторинга сердечного ритма. В этой связи стоит упомянуть исследование ReCONSIDER (Arrhythmic risk stratification in nonischemic dilated cardiomyopathy), стартовавшее в 2020 году (идентификатор в регистре clinicaltrials.gov: NCT04246450). В ходе этого многоцентрового (17 центров в Греции) проспективного обсервационного исследования будет дана оценка прогностическим неинвазивным предикторам ВСС, включая магнитно-резонансную томографию сердца с гадолинием и результатам программируемой желудочковой стимуляции во время инвазивного ЭФИ. Ожидается, что это значительно улучшит стратификацию риска возникновения ЖТ и повысит выживаемость больных ХСНнФВ [48].

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Большинство включенных в данный мета-анализ работ были проведены в 20 веке, что может принести определенное смещение результатов, связанное с разницей в медикаментозной терапии ХСН и с недостаточным использованием устройств для ресинхронизирующей терапии - факторами, способными значительно снизить риск ЖТ [49, 50].

Одним из ограничений широкого использования ЭФИ является инвазивный характер процедуры и риск возникновения нежелательных событий, включая нанесение электроимпульсной терапии, развитие острой сердечной недостаточности и связанное с этим пребывание в отделении интенсивной терапии. К сожалению, данных о профиле безопасности ЭФИ в большинстве работ представлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный систематический обзор показал, что в настоящее время оценка прогностической роли

ЭФИ у больных ХСНнФВ неишемического генеза, не имеющих клинико-анамнестических указаний на перенесенный ранее эпизод ЖТ или ВСС, основывается на результатах крайне небольшого числа клинических исследований, большая часть из которых была проведена ещё в прошлом веке.

Высокая специфичность ЭФИ, подтвержденная результатами мета-анализа, позволяет использовать методику для выявления пациентов с низким риском возникновения ЖТ. Невысокая чувствительность методики может существенно измениться при внедрении унифицированного протокола проведения и интерпретации результатов программируемой желудочковой стимуляции, а также в случае регистрации аритмических конечных точек с использованием средств непрерывной записи сердечного ритма.

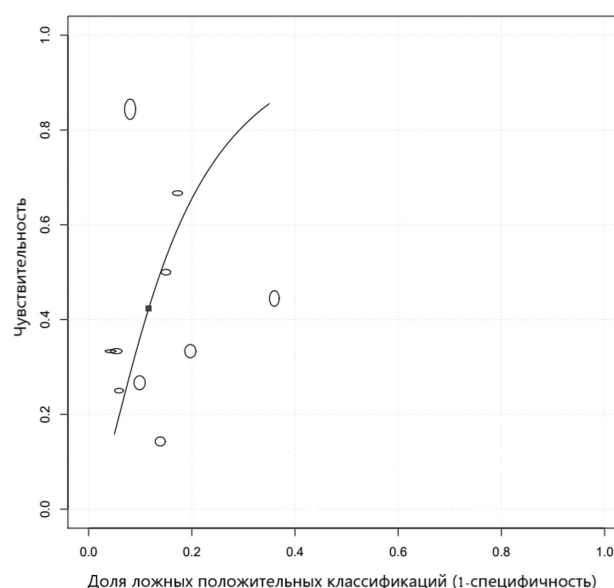


Рис. 4. Кривая иерархических сводных рабочих характеристик приемника (HSROC). Оригинальные исследования ($n=10$) представлены в виде овалов, размер которых пропорционален изученной когорте больных. Синяя точка на графике показывает обобщенную чувствительность и специфичность, рассчитанные при построении двумерной регрессионной модели со случайными эффектами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* 2014;1: 4-25. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12005>.
2. Мареев ЮВ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечения. Кардиология. 2018;58(6S): 8-164 [Mareev VY, Fomin OV, Ageev FT, et al. Russian heart failure society, Russian society of cardiology. Russian scientific medical society of internal medicine guidelines for heart failure: Chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya.* 2018;58(6S): 8-164. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
3. Vaduganathan M, Patel RB, Michel A, et al. Mode of Death in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(5): 556-569. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.078>.
4. Packer M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? *Eur Heart J.* 2020;41: 1757-63. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz553>.
5. Chung FP, Lin CY, Lin YJ, et al. Ventricular arrhythmias in nonischemic cardiomyopathy. *J Arrhythmia.* 2018;34: 336-46. <https://doi.org/10.1002/joa3.12028>.
6. Zaman S, Goldberger JJ, Kovoor P. Sudden Death Risk-Stratification in 2018-2019: The Old and the New. *Hear Lung Circ.* 2019;28: 57-64. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.08.027>.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC

- Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8): 891-975. <https://doi.org/10.1002/ehf.592>.
8. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary. *Circulation.* 2018;138(13): e210-e271. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000548>.
9. Amara N, Boveda S, Defaye P, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy among patients with non-ischaemic vs. ischaemic cardiomyopathy for primary prevention of sudden cardiac death. *EP Europace.* 2017;20: 65-72. <https://doi.org/10.1093/europace/euw379>.
10. Meng F, Zhang Z, Hou X, et al. Machine learning for prediction of sudden cardiac death in heart failure patients with low left ventricular ejection fraction: study protocol for a retrospective multicentre registry in China. *BMJ Open.* 2019;9: e023724. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023724>.
11. Hashimoto K, Amino M, Yoshioka K, et al. Combined evaluation of ambulatory-based late potentials and nonsustained ventricular tachycardia to predict arrhythmic events in patients with previous myocardial infarction: A Japanese noninvasive electrocardiographic risk stratification of sudden cardiac death (JANIES) substudy. *Ann Non-invasive Electrocardiol.* 2020: 1-11. <https://doi.org/10.1111/anec.12803>.
12. Голухова ЕЗ, Громова ОИ, Булаева НИ, и др. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: от механизмов к клинической практике. *Кардиология.* 2017;57(12):73-81 [Golukhova EZ, Gromova OI, Bulaeva NI, et al. Sudden cardiac death in patients with ischemic heart disease: From mechanisms to clinical practice. *Kardiologiya.* 2017;57: 73-81. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.12.10069>.
13. Masarone D, Limongelli G, Ammendola E, et al. Risk Stratification of Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Failure: An update. *J Clin Med.* 2018;7: 436. <https://doi.org/10.3390/jcm7110436>.
14. Disertori M, Masè M, Ravelli F. Myocardial fibrosis predicts ventricular tachyarrhythmias. *Trends in Cardiovasc Med.* 2017;27: 363-72. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.01.011>.
15. Илов НН, Пальникова ОВ, Стомпель ДР, и др. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка? Российский кардиологический журнал. 2021;26(1): 3959 [Ilov NN, Palnikova OV, Stompel DR, et al. Risk stratification of sudden cardiac death in heart failure patients: is left ventricular ejection fraction alone sufficient? *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(1): 3959. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3959>.
16. Adhyapak SM, Parachuri VR. Is programmed electrical stimulation mandatory for recognition of ventricular arrhythmogenicity in heart failure? *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;36: 52-5. <https://doi.org/10.1007/s12055-019-00839-6>.
17. Buxton AE, Lee KL, Dicarlo L, et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. *N Engl J Med.* 2000;342: 1937-45. <https://doi.org/10.1056/NEJM200006293422602>.
18. El-Sherif N, Boutjdir M, Turitto G. Sudden Cardiac Death in Ischemic Heart Disease: Pathophysiology and Risk Stratification. *Card Electrophysiol Clin.* 2017;9: 681-91. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2017.08.003>.
19. Kumar S, Sivagangabalan G, Zaman S, et al. Electrophysiology-guided defibrillator implantation early after ST-elevation myocardial infarction. *Heart Rhythm.* 2010;7: 1589-97. doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.07.019.
20. Burke AP, Virmani R. Pathophysiology of Acute Myocardial Infarction. *Med Clin of North Am.* 2007;91: 553-72. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2007.03.005>.
21. Poll DS, Marchlinski FE, Buxton AE, et al. Usefulness of programmed stimulation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1986;58: 992-7. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(86\)80025-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(86)80025-X).
22. Manolis A. The Diminished Role of an Electrophysiology Study in the Current Guidelines for Sudden Cardiac Death. *Rhythm.* 2018;13: 1-5.
23. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10): e1-34. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006>.
24. Реброва ОЮ, Федяева ВК. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016;14-19 [Rebrova OYu, Fediayeva VK. The Questionnaire to Assess the Risk of Systematic Bias in Non-Randomized Comparative Studies: the Russian-Language Version of the Newcastle-Ottawa Scale. *Medical Technology. Evaluation and Selection.* 2016;14-19. (In Russ.)].
25. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7: 177-88. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(86\)90046-2](https://doi.org/10.1016/0197-2456(86)90046-2).
26. Freeman SC, Kerby CR, Patel A, et al. Development of an interactive web-based tool to conduct and interrogate meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: MetaD-TA. *BMC Med Res Methodol.* 2019;19: 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0724-x>.
27. Piers S, Androulakis A, Yim K, et al. Non-sustained ventricular tachycardia in nonischemic dilated cardiomyopathy: results from a nonischemic cardiomyopathy study. *EP Europace.* 2020;22(1): euaa162.006. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa162.006>.
28. Kadish A, Schmaltz S, Calkins H, et al. Management of Nonsustained Ventricular Tachycardia Guided By Electrophysiological Testing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993;16: 1037-50. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1993.tb04578.x>.
29. Brembilla-Perrot B, Donetti J, Terrier de la Chaise A, et al. Diagnostic value of ventricular stimulation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am*

- Heart J.* 1991;121: 1124-31. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90672-5](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90672-5).
30. Becker R, Haass M, Ick D, et al. Role of nonsustained ventricular tachycardia and programmed ventricular stimulation for risk stratification in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol.* 2003;98: 259-66. <https://doi.org/10.1007/s00395-003-0398-7>.
 31. Das SK, Morady F, DiCarlo L, et al. Prognostic usefulness of programmed ventricular stimulation in idiopathic dilated cardiomyopathy without symptomatic ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol.* 1986;58: 998-1000. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(86\)80026-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(86)80026-1).
 32. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, et al. Programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk prediction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32: 739-45. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00306-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00306-4).
 33. Gatzoulis KA, Vouliotis AI, Tsiachris D, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in a nonischemic dilated cardiomyopathy population reappraisal of the role of programmed ventricular stimulation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2013;6: 504-12. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000216>.
 34. Gössinger HD, Jung M, Wagner L, et al. Prognostic role of inducible ventricular tachycardia in patients with dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia. *Int J Cardiol.* 1990;29: 215-20. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(90\)90224-S](https://doi.org/10.1016/0167-5273(90)90224-S).
 35. Kron J, Hart M, Schual-Berke S, et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy. Role of programmed electrical stimulation and holter monitoring in predicting those at risk of sudden death. *Chest.* 1988;93: 85-90. <https://doi.org/10.1378/chest.93.1.85>.
 36. Turitto G, Ahuja RK, Caref EB, et al. Risk stratification for arrhythmic events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia: Role of programmed ventricular stimulation and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24: 1523-8. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90149-X](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90149-X).
 37. Pimentel M, Zimmerman A, Chemello D, et al. Predictors of serious arrhythmic events in patients with nonischemic heart failure. *J Interv Card Electrophysiol.* 2017;48: 131-9. <https://doi.org/10.1007/s10840-016-0213-7>.
 38. Disertori M, Masè M, Rigoni M, et al. Ventricular tachycardia-inducibility predicts arrhythmic events in post-myocardial infarction patients with low ejection fraction. A systematic review and meta-analysis. *IJC Hear Vasc.* 2018;20: 7-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2018.06.002>.
 39. Zaman S, Kumar S, Narayan A, et al. Induction of ventricular tachycardia with the fourth extrastimulus and its relationship to risk of arrhythmic events in patients with post-myocardial infarct left ventricular dysfunction. *EP Eur.* 2012;14: 1771-7. <https://doi.org/10.1093/europace/eus199>.
 40. Hummel JD, Strickberger SA, Daoud E, et al. Results and efficiency of programmed ventricular stimulation with four extrastimuli compared with one, two, and three extrastimuli. *Circulation.* 1994;90: 2827-32. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.90.6.2827>.
 41. Reddy CP, Gettes LS. Use of isoproterenol as an aid to electric induction of chronic recurrent ventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 1979;44: 705-13. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(79\)90291-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(79)90291-1).
 42. Stevenson WG, Kanagasundram A. VT Ablation: It Is Not Always About the Scar* *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2020;6(2): 231-240. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.09.010>.
 43. Yokoshiki H, Shimizu A, Mitsuhashi T, et al. Current status and role of programmed ventricular stimulation in patients without sustained ventricular arrhythmias and reduced ejection fraction: Analysis of the Japan cardiac device treatment registry database. *J Arrhythmia.* 2021;37: 148-56. <https://doi.org/10.1002/joa3.12468>.
 44. Locati ET. New directions for ambulatory monitoring following 2017 HRS-ISHNE expert consensus. *J Electrocardiol.* 2017;50: 828-32. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2017.08.009>.
 45. Stiles MK, Fauchier L, Morillo CA, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS focused update to 2015 expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020;59: 135-44. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00662-4>.
 46. Notaristefano F, Ambrosio G. Defibrillator and non-ischaemic dilated cardiomyopathy: A never ending story. *Eur Hear Journal.* 2019;S21: B5-6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz005>.
 47. Gatzoulis KA, Sideris A, Kanoupakis E, et al. Arrhythmic risk stratification in heart failure: Time for the next step? *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2017;22: e12430. <https://doi.org/10.1111/anec.12430>.
 48. Gatzoulis KA, Dilaveris P, Arsenos P, et al. Arrhythmic risk stratification in nonischemic dilated cardiomyopathy: The ReCONSIDER study design - A two-step, multifactorial, electrophysiology-inclusive approach. *Hell J Cardiol.* 2021;62(2): 169-172. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.03.008>.
 49. Al-Gobari M, Al-Aqeel S, Gueyffier F, et al. Effectiveness of drug interventions to prevent sudden cardiac death in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an overview of systematic reviews. *BMJ Open.* 2018;8(7): e021108. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021108>.
 50. Stockburger M, Moss AJ, Olshansky B, et al. Time-dependent risk reduction of ventricular tachyarrhythmias in cardiac resynchronization therapy patients: a MADIT-RIT sub-study. *Europace.* 2015;17: 1085.1-1091. <https://doi.org/10.1093/europace/euv008>.