

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA



**Effetti elettrocardiografici della terapia medica
dell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione
ridotta**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Italo Porto

Candidato:

Andrea Mariani

Correlatori:

Chiar.mo Prof. Pietro Ameri, Dott. Matteo Toma

Anno accademico 2025-2026

INDICE GENERALE

ABSTRACT	6
1. INTRODUZIONE.....	8
1.1 Epidemiologia e impatto clinico dello scompenso cardiaco	8
1.2 Scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF)	8
1.3 Stratificazione del rischio nello scompenso cardiaco	9
1.4 Ruolo dell'elettrocardiogramma nella valutazione prognostica	9
1.5 Electrical Risk Score (ERS).....	10
1.6 Rimodellamento cardiaco: strutturale ed elettrico	12
2. RAZIONALE DELLO STUDIO	12
3. OBIETTIVI DELLO STUDIO	13
3.1 Obiettivo primario	13
3.2 Obiettivi secondari.....	13
4. MATERIALI E METODI	14
4.1 Disegno dello studio	14
4.2.1 Criteri di inclusione.....	15
4.2.2 Criteri di esclusione.....	15
4.3 Raccolta dei dati	15
4.4 Analisi elettrocardiografica.....	16
4.4.1 Parametri ECG analizzati	16
4.4.2 Calcolo dell'Electrical Risk Score (ERS).....	16
4.5 Endpoint dello studio	17
4.6 Analisi statistica	17
5. RISULTATI.....	19
5.1 Caratteristiche della popolazione	19
5.2 Terapia farmacologica e ottimizzazione terapeutica	20
5.3 Evoluzione dei parametri ecocardiografici	20
5.4 Evoluzione dei parametri elettrocardiografici	21
5.5 Andamento dell'Electrical Risk Score nel tempo	22
5.6 Predittori di riduzione dell'ERS.....	23
5.7 Associazione tra variazione dell'ERS e mortalità.....	24
6. DISCUSSIONE	25
6.1 Principali risultati dello studio	25
6.2 Significato clinico del rimodellamento elettrico	26
6.3 Ruolo della terapia nello scompenso cardiaco.....	27

6.4 Confronto con la letteratura.....	27
6.5 Implicazioni cliniche	28
6.6 Limiti dello studio	28
7. CONSIDERAZIONI PERSONALI	29
8. CONCLUSIONI.....	30
9. BIBLIOGRAFIA	31

ABSTRACT

Background: L'Electrical Risk Score (ERS) è un predittore consolidato di esiti avversi nell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF). Tuttavia, l'evoluzione temporale ed il significato prognostico delle variazioni dell'ERS nei pazienti con HFrEF di nuova diagnosi sono meno studiati.

Metodi: Abbiamo condotto uno studio retrospettivo includendo pazienti con HFrEF di nuova insorgenza valutati tra il 1/01/2018 e il 31/12/2023 presso l'Ambulatorio dello Scompenso Cardiaco dell'Azienda Ospedaliera Metropolitana – Plesso IRCCS Ospedale Policlinico San Martino. Sono stati esclusi i pazienti che, all'esecuzione dell'ECG, presentavano fibrillazione atriale (FA) o flutter, blocco di branca, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado, pre-eccitazione, pattern di Brugada o ritmo da pace-maker. Gli ECG sono stati analizzati al basale e dopo 9 ± 3 mesi, con valutazione dell'ERS e delle sue singole componenti. Le variabili associate alla riduzione dell'ERS sono state identificate mediante regressione logistica con penalizzazione LASSO. L'associazione tra mortalità globale e variazioni dell'ERS è stata studiata mediante modelli di Cox a rischi proporzionali, utilizzando *spline* cubiche ristrette, con aggiustamento per il punteggio ERS basale.

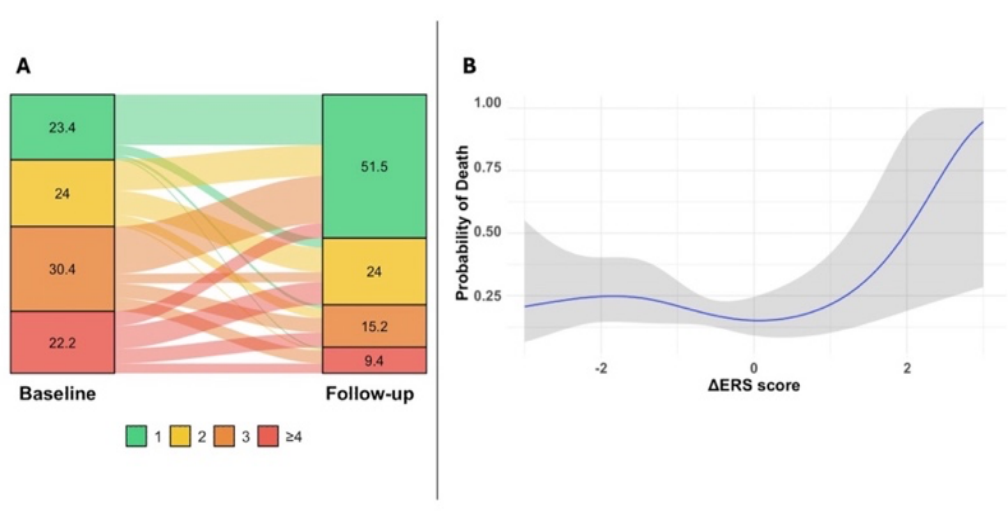
Risultati: Il campione disponibile per l'analisi è consistito in 171 pazienti (età 64 [54–71] anni, 77% maschi). Un'eziologia ischemica era presente nel 45% della coorte e una storia di FA in 27 (16%) pazienti. La frazione di eiezione ventricolare sinistra mediana è aumentata dal 32% al 40% al follow-up. Al basale, il 97% dei pazienti assumeva beta-bloccanti, il 94% inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il 62% antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi e il 13% inibitori SGLT2. Al follow-up, il 15% era in terapia con tutti e quattro queste classi fondamentali di farmaci e il 55% con almeno tre di esse.

L'andamento del punteggio ERS è mostrato in Figura (pannello A). Il valore mediano dell'ERS si è ridotto da 3 a 1 al follow-up, con 99 (58%) pazienti che hanno mostrato una riduzione dell'ERS. Le componenti con la maggiore riduzione numerica sono state la frequenza cardiaca, il Tpeak–Tend e l'intervallo QTc. Dopo penalizzazione LASSO, l'analisi multivariata ha identificato solo il trattamento con tutti e quattro le classi fondamentali di farmaci (OR 2,94; IC 95% 1,1–9,31; $p=0,04$) come predittore

indipendente di riduzione dell'ERS, mentre una storia di FA era inversamente associata (OR 0,40; IC 95% 0,16–0,94; p=0,04).

Durante un follow-up di 7 anni, 22 pazienti (13%) sono deceduti. L'analisi con *spline* (Figura, pannello B) ha mostrato un'associazione a forma di J tra variazione dell'ERS e probabilità di morte, con una mortalità progressivamente più elevata all'aumentare del punteggio ERS.

Conclusioni: La terapia medica con le quattro classi fondamentali di farmaci per HFrEF determina un rimodellamento elettrico cardiaco, oltre che strutturale, che si traduce in un miglioramento della prognosi.



1. INTRODUZIONE

1.1 Epidemiologia e impatto clinico dello scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco rappresenta una delle principali cause di morbidità e mortalità a livello globale. Si stima che oltre 64 milioni di persone nel mondo siano affette da questa condizione, con una prevalenza in costante aumento a causa dell'invecchiamento della popolazione e del miglioramento della sopravvivenza dopo eventi cardiovascolari acuti (1).

In Europa, la prevalenza dello scompenso cardiaco nella popolazione adulta è compresa tra l'1% e il 2%, ma supera il 10% nei soggetti di età superiore ai 70 anni (2). Lo scompenso cardiaco rappresenta inoltre una delle principali cause di ospedalizzazione, soprattutto nella popolazione anziana, ed è caratterizzato da un elevato tasso di riospedalizzazione precoce dopo la dimissione (3).

Nonostante i progressi terapeutici degli ultimi anni, la prognosi rimane sfavorevole. I dati più recenti indicano una mortalità a 5 anni ancora elevata, pari a circa il 50%, rendendo lo scompenso cardiaco comparabile a molte patologie oncologiche in termini di outcome (2).

Dal punto di vista fisiopatologico, lo scompenso cardiaco è una sindrome clinica complessa determinata da alterazioni strutturali e funzionali del cuore, che portano a un'attivazione cronica dei sistemi neuro-ormonali e a un progressivo rimodellamento cardiaco. In questo contesto, un ruolo rilevante è svolto anche dall'instabilità elettrica del miocardio, che aumenta il rischio di aritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa, particolarmente nei pazienti con frazione di eiezione ridotta (4).

Alla luce dell'elevato impatto clinico ed epidemiologico, lo scompenso cardiaco rappresenta una priorità nella pratica clinica, rendendo fondamentale l'identificazione di strumenti prognostici affidabili e facilmente applicabili.

1.2 Scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF)

Lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF) è definito da una frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) inferiore al 40% secondo le linee guida ESC (2). Questa forma di HF è spesso caratterizzata da rimodellamento ventricolare, disfunzione sistolica e aumento del rischio di aritmie ventricolari.

Le cause più comuni di HFrEF includono cardiopatia ischemica, ipertensione cronica e cardiomiopatie primarie. I pazienti con HFrEF presentano sintomi tipici di insufficienza cardiaca, quali dispnea, affaticamento e limitazione dello sforzo, spesso associati a segni di congestione sistemica (2,3).

La prognosi di HFrEF rimane peggiore rispetto alle forme con frazione di eiezione preservata (HFpEF), con un rischio aumentato di morte cardiovascolare, ospedalizzazioni e morte improvvisa (4). La gestione ottimale richiede l'implementazione precoce di terapie farmacologiche e dispositivi, che hanno dimostrato di ridurre mortalità e migliorare la qualità di vita.

1.3 Stratificazione del rischio nello scompenso cardiaco

La stratificazione del rischio nei pazienti con HF è fondamentale per identificare chi beneficia maggiormente di terapie avanzate e dispositivi impiantabili. Gli strumenti tradizionali includono parametri clinici (età, classe NYHA), biomarcatori (NT-proBNP) e valutazioni ecocardiografiche (LVEF, dilatazione ventricolare) (5).

Negli ultimi anni, l'ECG è emerso come strumento utile per la prognosi, grazie alla possibilità di rilevare alterazioni elettriche predittive di aritmie ventricolari e morte improvvisa. Tra i marker più studiati vi sono l'intervallo QTc, l'angolo QRS-T e l'intervallo Tpeak–Tend (TpTe), che riflettono la dispersione della ripolarizzazione e la suscettibilità a eventi aritmici (6).

L'uso combinato di biomarcatori, parametri ecocardiografici e indicatori elettrocardiografici consente di ottenere una stratificazione del rischio più accurata e personalizzata.

1.4 Ruolo dell'elettrocardiogramma nella valutazione prognostica

L'elettrocardiogramma rappresenta un esame semplice e non invasivo, che fornisce informazioni sia sul ritmo cardiaco sia sulla stabilità elettrica del miocardio. Esso rappresenta uno strumento fondamentale nella valutazione del rischio aritmico nei pazienti con scompenso cardiaco, consentendo di identificare alterazioni della depolarizzazione e della ripolarizzazione ventricolare associate a instabilità elettrica.

Diversi parametri ECG sono stati studiati come predittori di eventi aritmici e mortalità.

- L'intervallo QT corretto (QTc) è uno dei marker più utilizzati nella pratica clinica. Il suo prolungamento riflette un'alterata ripolarizzazione ventricolare ed è stato associato a un aumentato rischio di aritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa (8). Tuttavia, il QTc presenta alcune limitazioni, essendo influenzato da fattori quali farmaci e squilibri elettrolitici.
- L'intervallo Tpeak–Tend (TpTe) rappresenta un indice della dispersione transmurale della ripolarizzazione ventricolare. Un aumento del TpTe, così come dei rapporti derivati (TpTe/QT e TpTe/QTc), è stato associato a un incremento del rischio di aritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa in diverse condizioni cardiovascolari, incluso lo scompenso cardiaco (6). Questo parametro ha suscitato crescente interesse per il suo potenziale ruolo nella stratificazione del rischio aritmico.
- L'angolo QRS-T esprime la differenza tra i vettori di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare e rappresenta un indice globale di disomogeneità elettrica miocardica. Un aumento dell'angolo QRS-T è stato associato a un maggior rischio di mortalità cardiovascolare e di eventi aritmici, risultando un parametro utile nella valutazione prognostica dei pazienti con scompenso cardiaco (9).

Nel complesso, ciascuno di questi parametri presenta limitazioni specifiche in termini di riproducibilità e capacità discriminativa isolata; pertanto, una valutazione multiparametrica integrata risulta preferibile per una più accurata stratificazione del rischio aritmico nei pazienti con scompenso cardiaco.

1.5 Electrical Risk Score (ERS)

Studi recenti suggeriscono che la valutazione seriale dell'ECG e dei parametri derivati può rilevare il rimodellamento elettrico nel tempo e identificare pazienti a più alto rischio nonostante una LVEF stabile (7). Questi dati hanno portato alla definizione di punteggi compositi che combinano differenti marker ECG per migliorare la predizione di eventi avversi.

L'Electrical Risk Score (ERS) rappresenta un approccio integrato alla valutazione del rischio aritmico basato sull'analisi combinata di più parametri elettrocardiografici. A differenza dei singoli marker, che presentano limitazioni in termini di sensibilità e

specificità, l'ERS consente di cogliere in maniera più completa la complessità del rimodellamento elettrico miocardico.

L'ERS si basa sull'integrazione di diverse variabili ECG associate a instabilità elettrica, e il punteggio viene calcolato assegnando un valore pari a 1 per ciascuna delle seguenti alterazioni elettrocardiografiche: frequenza cardiaca elevata, ipertrofia ventricolare sinistra secondo criteri di Sokolow-Lyon, transizione tardiva del QRS nelle derivazioni precordiali, aumento dell'angolo QRS-T, prolungamento dell'intervallo QT corretto (QTc) e incremento dell'intervallo Tpeak-Tend. Il punteggio totale è dato dalla somma delle singole variabili, con valori più elevati indicativi di maggiore disomogeneità elettrica (vedi tabella).

Tabella 1. Calcolo Electrical Risk Score

Parametro	Cut-off	Punteggio
Frequenza cardiaca	>75 bpm	1
Sokolow-Lyon	>35 mm	1
Transizione QRS tardiva	$\geq V5$	1
Angolo QRS-T	>90°	1
QTc (Bazett)	>450 ms (M), >460 ms (F)	1
Tpeak-Tend	>89 ms	1

Sulla base della letteratura, l'accumulo di alterazioni elettrocardiografiche è associato a un incremento progressivo del rischio aritmico. In particolare, la presenza concomitante di più marker di instabilità elettrica, soprattutto con punteggi ERS ≥ 4 si associa a una maggiore probabilità di morte improvvisa e mortalità cardiovascolare (10). Recentemente, è emerso anche il ruolo dinamico dell'ERS: variazioni del punteggio nel tempo possono riflettere modificazioni del substrato elettrico miocardico, legate sia alla progressione della malattia sia all'effetto delle terapie farmacologiche. In questo contesto, la valutazione seriale dell'ERS potrebbe rappresentare uno strumento utile per monitorare il rimodellamento elettrico e la risposta al trattamento nei pazienti con scompenso cardiaco (7).

Nel complesso, l'ERS si configura come uno strumento promettente per una stratificazione del rischio più accurata e personalizzata, integrando informazioni facilmente ottenibili da un esame non invasivo e ampiamente disponibile come l'elettrocardiogramma.

1.6 Rimodellamento cardiaco: strutturale ed elettrico

Il rimodellamento cardiaco rappresenta un processo dinamico che si verifica in risposta a danni miocardici o a condizioni di sovraccarico emodinamico, ed è caratterizzato da modificazioni strutturali, funzionali ed elettriche del cuore. Nel contesto dello scompenso cardiaco, il rimodellamento ventricolare sinistro include dilatazione della cavità, ipertrofia e alterazioni della geometria ventricolare, con conseguente riduzione della funzione sistolica (11).

Parallelamente alle modificazioni strutturali, si sviluppa un rimodellamento elettrico, che coinvolge alterazioni dei canali ionici, della conduzione e della ripolarizzazione miocardica. Questi cambiamenti determinano un aumento della disomogeneità elettrica del tessuto cardiaco, favorendo l'insorgenza di aritmie ventricolari e aumentando il rischio di morte cardiaca improvvisa (12).

Il rimodellamento elettrico si riflette in specifiche alterazioni elettrocardiografiche, tra cui il prolungamento dell'intervallo QTc, l'aumento dell'intervallo Tpeak–Tend e l'incremento dell'angolo QRS-T. Tali parametri rappresentano espressione indiretta della dispersione della ripolarizzazione e della disorganizzazione del substrato elettrico miocardico.

Un aspetto rilevante è rappresentato dalla natura dinamica del rimodellamento cardiaco: le modificazioni strutturali ed elettriche possono evolvere nel tempo in relazione alla progressione della malattia o alla risposta alle terapie. In particolare, il trattamento farmacologico ottimale può determinare un processo di “reverse remodeling”, con miglioramento della funzione ventricolare e riduzione del rischio aritmico (11).

Alla luce di questi elementi, la valutazione integrata del rimodellamento strutturale ed elettrico risulta fondamentale per una corretta stratificazione del rischio nei pazienti con scompenso cardiaco e rappresenta il razionale fisiopatologico alla base dell'utilizzo di marker elettrocardiografici e score compositi, come l'Electrical Risk Score.

2. RAZIONALE DELLO STUDIO

Nonostante i significativi progressi nella stratificazione del rischio nei pazienti con scompenso cardiaco, la maggior parte delle evidenze disponibili deriva da studi che

hanno valutato i parametri elettrocardiografici in maniera statica, limitandosi a misurazioni puntuali. Tuttavia, il rimodellamento elettrico rappresenta un processo intrinsecamente dinamico, suscettibile di variazioni nel tempo in relazione sia alla progressione della malattia sia alla risposta alle terapie instaurate.

Ad oggi, le conoscenze relative all'evoluzione temporale dei parametri ECG, e in particolare dell'Electrical Risk Score, nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta di nuova diagnosi risultano ancora limitate e frammentarie. In questo contesto, è plausibile ipotizzare che le variazioni longitudinali dell'ERS possano riflettere le modificazioni del substrato aritmico, fornendo informazioni prognostiche incrementalmente rispetto alla valutazione basale.

Alla luce di tali considerazioni, è stato pertanto disegnato uno studio osservazionale finalizzato a valutare l'andamento temporale dell'ERS nei pazienti con HFrEF di nuova diagnosi, con l'obiettivo di esplorarne il potenziale ruolo nella stratificazione dinamica del rischio aritmico e nella ottimizzazione della gestione clinica.

3. OBIETTIVI DELLO STUDIO

3.1 Obiettivo primario

L'obiettivo primario del presente studio è valutare l'andamento nel tempo dell'Electrical Risk Score nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta.

In particolare, lo studio si propone di:

- descrivere l'evoluzione del punteggio ERS durante il follow-up;
- analizzare le caratteristiche cliniche, laboratoristiche ed elettrocardiografiche dei pazienti in relazione all'andamento dell'ERS;
- identificare i fattori associati a una riduzione del punteggio ERS nel tempo.

3.2 Obiettivi secondari

Gli obiettivi secondari dello studio includono:

- valutare l'associazione tra le variazioni dell'Electrical Risk Score durante il follow-up e la mortalità per tutte le cause;

- determinare il valore prognostico della variazione dell'ERS rispetto alla valutazione basale;
- esplorare il ruolo dell'ERS come strumento di stratificazione del rischio nei pazienti con scompenso cardiaco.

4. MATERIALI E METODI

4.1 Disegno dello studio

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico su pazienti con diagnosi di scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta seguiti presso l'Ambulatorio Scompenso Cardiaco dell'Azienda Ospedaliera Metropolitana – Plesso IRCCS Ospedale Policlinico San Martino nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2018 e il 31 dicembre 2023.

Lo studio ha previsto l'analisi di dati clinici, laboratoristici ed elettrocardiografici raccolti routinariamente nella pratica clinica. Ai fini dell'inclusione, sono stati selezionati esclusivamente pazienti con disponibilità completa di informazioni cliniche ed elettrocardiografiche in due momenti temporali: al baseline, coincidente con la diagnosi di HFrEF, e al follow-up, effettuato dopo un intervallo di 9 ± 3 mesi. Tale finestra temporale è stata scelta in quanto rappresentativa della pratica clinica routinaria, corrispondente alla fase di ottimizzazione e titolazione della terapia dello scompenso cardiaco e alla valutazione dei suoi effetti. Per ciascun paziente sono stati pertanto analizzati due elettrocardiogrammi, uno al baseline e uno al follow-up, al fine di valutare le variazioni temporali dei parametri elettrocardiografici e dell'Electrical Risk Score (ERS)..

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'andamento nel tempo dell'Electrical Risk Score nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta. Lo studio è stato condotto in conformità ai principi della Dichiarazione di Helsinki e nel rispetto della normativa vigente in materia di protezione dei dati personali.

4.2.1 Criteri di inclusione

Sono stati inclusi nello studio i pazienti che soddisfacevano tutti i seguenti criteri:

- diagnosi di scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (LVEF < 40%), documentata mediante ecocardiografia;
- disponibilità di un elettrocardiogramma al baseline e di un ECG di follow-up eseguito dopo 9 ± 3 mesi;
- disponibilità dei principali dati clinici e laboratoristici necessari per l'analisi.

4.2.2 Criteri di esclusione

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che presentavano condizioni in grado di interferire con la corretta valutazione dei parametri elettrocardiografici, in particolare:

- fibrillazione atriale o flutter atriale;
- blocco di branca sinistro o destro;
- blocchi atrioventricolari di secondo o terzo grado;
- pre-eccitazione ventricolare;
- pattern di Brugada;
- ritmo da pacemaker o da resincronizzatore biventricolare (CRT).

Sono stati inoltre esclusi i pazienti con dati clinici o elettrocardiografici incompleti, nonché i soggetti portatori di defibrillatore impiantabile al baseline, al fine di evitare l'inclusione di pazienti non in fase di nuova diagnosi e potenzialmente caratterizzati da un diverso profilo di rischio e da alterazioni elettrocardiografiche secondarie.

4.3 Raccolta dei dati

I dati clinici, laboratoristici ed elettrocardiografici sono stati raccolti retrospettivamente mediante revisione delle cartelle cliniche dei pazienti inclusi nello studio, disponibili in formato sia cartaceo sia elettronico. Per ciascun paziente sono state registrate le principali caratteristiche demografiche e cliniche al baseline.

I dati sono stati anonimizzati prima dell'analisi e gestiti nel rispetto della normativa vigente in materia di protezione dei dati personali.

4.4 Analisi elettrocardiografica

4.4.1 Parametri ECG analizzati

Per quanto riguarda la valutazione elettrocardiografica, sono stati analizzati gli ECG eseguiti al momento del baseline e al follow-up (9 ± 3 mesi). Tutti i tracciati sono stati riesaminati in modo sistematico al fine di garantire una valutazione uniforme dei parametri di interesse.

Sono stati valutati i principali parametri associati al rischio aritmico, quali:

- **intervallo QT e intervallo QT corretto (QTc)**, calcolato utilizzando la formula di Bazett;
- **intervallo Tpeak–Tend (TpTe)**, misurato come intervallo tra il picco dell'onda T e la sua fine;
- **angolo QRS-T**, definito come differenza tra i vettori di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare;
- **indice di Sokolow-Lyon**, utilizzato per la valutazione dell'ipertrofia ventricolare sinistra;
- **delayed QRS transition zone**, definita come transizione tardiva del complesso QRS nelle derivazioni precordiali;
- **frequenza cardiaca**.

Le misurazioni sono state effettuate su derivazioni standard, selezionando il tracciato più rappresentativo e di migliore qualità sia al basale sia al follow-up. Nei casi di difficile interpretazione, è stata privilegiata la derivazione con migliore definizione dell'onda T.

4.4.2 Calcolo dell'Electrical Risk Score (ERS)

L'Electrical Risk Score (ERS) è stato calcolato per ciascun paziente al baseline e al follow-up, sulla base della presenza di specifiche alterazioni elettrocardiografiche associate a un aumentato rischio aritmico.

Per ciascun parametro ECG considerato, è stato assegnato un punteggio binario (presenza/assenza) in base al superamento di soglie predefinite quali:

- **intervallo QT e intervallo QT corretto (QTc)**, calcolato utilizzando la formula di Bazett (>450 ms (M), >460 ms (F));
- **intervallo Tpeak–Tend (TpTe)**, misurato come intervallo tra il picco dell'onda T e la sua fine (>89 ms);

- **angolo QRS-T**, definito come differenza tra i vettori di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare ($>90^\circ$);
- **indice di Sokolow-Lyon**, utilizzato per la valutazione dell'ipertrofia ventricolare sinistra (>35 mm);
- **delayed QRS transition zone**, definita come transizione tardiva del complesso QRS nelle derivazioni precordiali ($\geq V5$);
- **frequenza cardiaca** (>75 bpm).

Il punteggio totale è stato ottenuto come somma dei singoli parametri, riflettendo il grado complessivo di instabilità elettrica miocardica.

Successivamente, è stata valutata la variazione dell'ERS tra baseline e follow-up (Δ ERS), al fine di analizzare l'evoluzione temporale del rischio elettrico nei pazienti inclusi nello studio.

4.5 Endpoint dello studio

L'endpoint primario dello studio è rappresentato dalla variazione dell'Electrical Risk Score (ERS) tra baseline e follow-up (Δ ERS), considerata come espressione dell'evoluzione del rischio elettrico nel tempo nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta.

In particolare, sono stati valutati sia la modifica del punteggio complessivo sia l'andamento delle sue singole componenti elettrocardiografiche nel corso del follow-up.

È stata inoltre valutata la mortalità per tutte le cause durante il follow-up, al fine di analizzare il valore prognostico delle modificazioni dell'ERS.

4.6 Analisi statistica

Le variabili categoriche sono state espresse come frequenze assolute e percentuali, mentre le variabili continue sono state riportate come mediane e intervalli interquartili (IQR), in considerazione della distribuzione non normale dei dati. Il confronto tra gruppi è stato effettuato utilizzando il test del chi-quadro per le variabili categoriali e il test di Mann–Whitney U per le variabili continue.

Le variazioni delle categorie dell'Electrical Risk Score (ERS) tra baseline e follow-up sono state analizzate mediante il test di Stuart–Maxwell per dati appaiati.

I fattori associati alla riduzione del punteggio ERS durante il follow-up sono stati identificati mediante regressione logistica con penalizzazione LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator), al fine di selezionare le variabili più rilevanti e ridurre il rischio di overfitting. In tale analisi sono state considerate anche variabili cliniche e terapeutiche.

L'associazione tra le variazioni dell'ERS (Δ ERS) e la mortalità per tutte le cause è stata valutata mediante modelli di regressione di Cox a rischi proporzionali. I modelli sono stati aggiustati per il valore basale dell'ERS. Per esplorare eventuali relazioni non lineari tra Δ ERS e rischio di mortalità, sono state utilizzate spline cubiche ristrette (restricted cubic splines).

Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando software statistici standard.

5. RISULTATI

5.1 Caratteristiche della popolazione

Sono stati inclusi 171 pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF). L'età mediana era di 64 anni (IQR 54–71) e il 77% della popolazione era di sesso maschile. L'eziologia ischemica era presente nel 45% dei pazienti, mentre una storia di fibrillazione atriale nel 16%. La maggior parte dei pazienti si collocava in classe NYHA I–II (89%), mentre segni clinici di congestione erano presenti nel 12% dei casi.

Dal punto di vista laboratoristico, i valori mediani erano: emoglobina 13.4 g/dL (IQR 12.1–14.8), creatinina 1.07 mg/dL (IQR 0.90–1.30) e NT-proBNP 1923 pg/mL (IQR 721–4041). All'ecocardiogramma, la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) mediana era pari al 32% (IQR 27–35).

Al follow-up (9 ± 3 mesi), si osservava un miglioramento significativo della funzione ventricolare sinistra, con LVEF pari a 40% (IQR 30–45), accompagnato da una marcata riduzione dei livelli di NT-proBNP (485 pg/mL; IQR 191–1378), indicativa di miglioramento emodinamico.

Tabella 2. *Caratteristiche cliniche, laboratoristiche ed ecocardiografiche della popolazione al baseline e al follow-up:*

Variabile	Baseline (N=171)	Follow-up (N=171)
Età (anni)	64 [54–71]	—
Maschi	132 (77%)	—
Ipertensione	90 (53%)	—
Dislipidemia	65 (38%)	—
Diabete	51 (30%)	—
BPCO	30 (18%)	—
Eziologia ischemica	77 (45%)	—
Fibrillazione atriale	27 (16%)	—
NYHA I–II	152 (89%)	—
Congestione	21 (12%)	—
Emoglobina (g/dL)	13.4 [12.1–14.8]	—
Creatinina (mg/dL)	1.07 [0.90–1.30]	—

Variabile	Baseline (N=171)	Follow-up (N=171)
NT-proBNP (pg/mL)	1923 [721–4041]	485 [191–1378]
LVEF (%)	32 [27–35]	40 [30–45]

5.2 Terapia farmacologica e ottimizzazione terapeutica

Al baseline, la quasi totalità dei pazienti era in trattamento con beta-bloccanti (97%) e inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (94%), mentre il 62% assumeva antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi e il 13% inibitori di SGLT2.

Durante il follow-up si osservava un miglioramento dell'aderenza alle raccomandazioni delle linee guida, con un incremento dell'utilizzo degli inibitori di SGLT2 (21%) e una maggiore diffusione della terapia combinata. In particolare, il 15% dei pazienti risultava in trattamento con tutti e quattro i pilastri terapeutici, mentre il 55% assumeva almeno tre classi farmacologiche.

Questi dati documentano un processo di ottimizzazione terapeutica progressiva, che rappresenta un elemento chiave nell'interpretazione delle modificazioni dei parametri elettrici osservate nel tempo.

5.3 Evoluzione dei parametri ecocardiografici

L'analisi longitudinale dei parametri ecocardiografici evidenziava un rimodellamento cardiaco favorevole nel corso del follow-up. In particolare, la LVEF aumentava da un valore mediano da 32% a 40%, mentre i livelli di NT-proBNP si riducevano significativamente.

La variazione della LVEF mostrava una mediana di incremento pari a +3% (IQR 0–10). Tuttavia, non è stata osservata una correlazione lineare significativa tra la variazione della LVEF e la variazione dell'Electrical Risk Score (ERS), suggerendo che il rimodellamento elettrico possa rappresentare un fenomeno almeno in parte indipendente dal recupero della funzione sistolica.

5.4 Evoluzione dei parametri elettrocardiografici

Durante il follow-up si osservava un miglioramento significativo di diversi parametri elettrocardiografici associati al rischio aritmico.

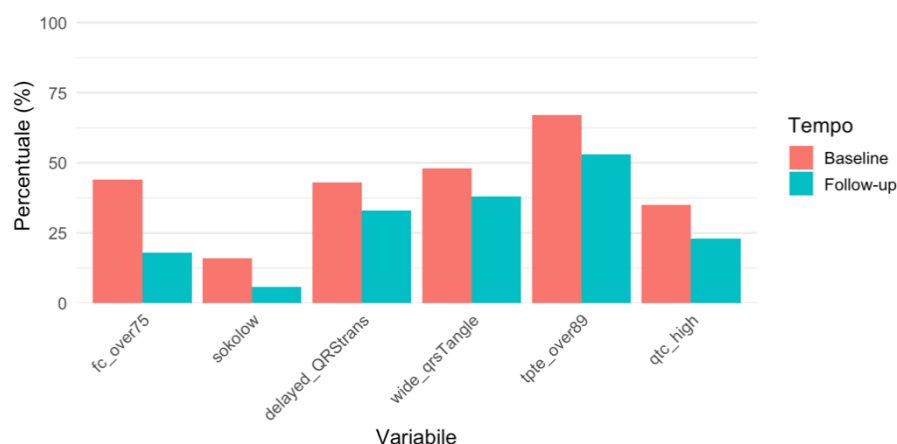
La frequenza cardiaca mediana si riduceva da 73 bpm (IQR 62–87) a 64 bpm (IQR 58–73), con una significativa diminuzione della proporzione di pazienti con frequenza cardiaca >75 bpm (44% vs 18%, $p<0.001$). Analogamente, si osservava una riduzione della prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra secondo criteri di Sokolow–Lyon (16% vs 5.8%, $p=0.001$), della transizione tardiva del QRS (43% vs 33%, $p=0.03$) e dell'angolo QRS-T >90° (48% vs 38%, $p=0.02$).

Anche i marker di ripolarizzazione mostravano un miglioramento significativo: la proporzione di pazienti con Tpeak-Tend >89 ms si riduceva dal 67% al 53% ($p=0.001$), mentre il QTc prolungato passava dal 35% al 23% ($p=0.007$).

Tabella 3. Confronto dei parametri elettrocardiografici tra baseline e follow-up:

Variabile	Baseline	Follow-up	p
FC >75 bpm	75 (44%)	31 (18%)	<0.001
LVH (Sokolow)	28 (16%)	10 (5.8%)	0.001
QRS transition $\geq$ V5	73 (43%)	57 (33%)	0.03
QRS-T angle >90°	82 (48%)	64 (38%)	0.02
TpTe >89 ms	115 (67%)	90 (53%)	0.001
QTc elevato	60 (35%)	39 (23%)	0.007

Figura 1. *Variazione dei principali parametri elettrocardiografici tra baseline e follow-up:*



5.5 Andamento dell'Electrical Risk Score nel tempo

L'Electrical Risk Score (ERS) ha mostrato una significativa riduzione nel corso del follow-up. Il valore mediano del punteggio si riduceva da 3 al baseline a 1 al follow-up, con 99 pazienti (58%) che presentavano una diminuzione del punteggio complessivo.

L'analisi per categorie evidenziava un marcato spostamento verso classi di rischio più basse. In particolare, la proporzione di pazienti appartenenti alla categoria ERS = 1 aumentava dal 23% al 51%, mentre la quota di soggetti con ERS ≥ 4 si riduceva dal 22% al 9.4%.

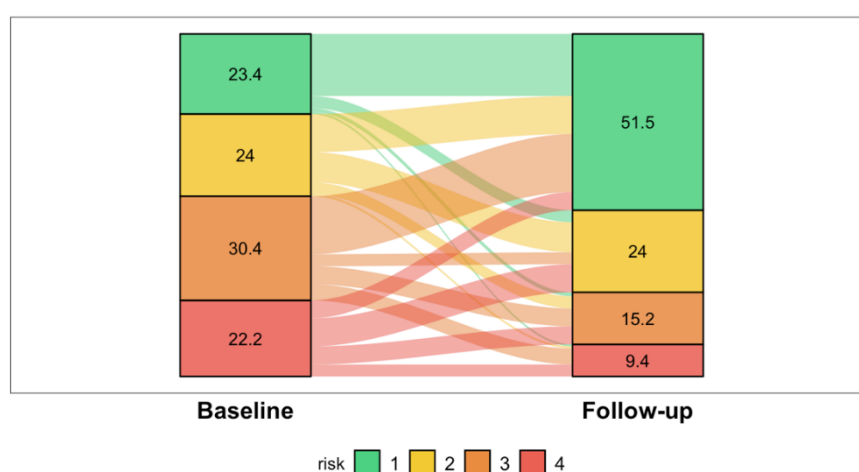
La distribuzione delle variazioni individuali del punteggio mostrava che il 11% dei pazienti presentava una riduzione di 3 punti, il 23% una riduzione di 2 punti e il 25% una riduzione di 1 punto. Il 27% dei pazienti manteneva un punteggio stabile, mentre solo una minoranza mostrava un incremento dell'ERS durante il follow-up.

Il test di Stuart-Maxwell confermava una modifica significativa della distribuzione delle categorie di rischio tra baseline e follow-up ($p < 0.001$), a supporto di un generale miglioramento del profilo elettrico nella popolazione studiata.

Tabella 4. Distribuzione delle categorie di ERS al baseline e al follow-up:

Categoria ERS	Baseline	Follow-up
1	40 (23%)	88 (51%)
2	41 (24%)	41 (24%)
3	52 (30%)	26 (15%)
≥4	38 (22%)	16 (9.4%)

Figura 2. Sankey diagram della variazione dell'ERS tra baseline e follow-up:



5.6 Predittori di riduzione dell'ERS

Per identificare i fattori associati alla riduzione dell'ERS durante il follow-up è stata effettuata un'analisi di regressione logistica con penalizzazione LASSO, escludendo le variabili con percentuale di dati mancanti superiore al 10%.

Dopo selezione delle variabili, sono emersi come principali determinanti della riduzione dell'ERS la dislipidemia, la storia di fibrillazione atriale e il raggiungimento dei quattro pilastri terapeutici al follow-up. All'analisi multivariata, la storia di fibrillazione atriale risultava inversamente associata alla probabilità di riduzione del punteggio (OR 0.40, IC 95% 0.16–0.94; $p=0.04$), mentre il trattamento con tutti e quattro i pilastri della terapia farmacologica dello scompenso risultava associato a una

maggiore probabilità di miglioramento dell'ERS (OR 2.94, IC 95% 1.10–9.31; $p=0.04$).

Questi risultati suggeriscono che l'ottimizzazione della terapia guideline-directed sia associata a un rimodellamento elettrico favorevole, mentre la presenza di fibrillazione atriale rappresenta un fattore sfavorevole rispetto alla probabilità di miglioramento del profilo elettrico.

Tabella 5. Analisi di regressione logistica per i predittori di riduzione dell'ERS:

Variabile	OR	IC 95%	p
Fibrillazione atriale	0.40	0.16–0.94	0.04
Terapia con 4 pilastri	2.94	1.10–9.31	0.04

5.7 Associazione tra variazione dell'ERS e mortalità

Durante un follow-up mediano di circa 7 anni, si sono verificati 22 decessi (13%). L'associazione tra variazione dell'ERS (Δ ERS) e mortalità è stata analizzata mediante modello di Cox con spline cubiche ristrette, aggiustato per ERS basale.

L'analisi ha evidenziato una relazione non lineare di tipo J-shaped tra Δ ERS e rischio di morte. I pazienti con riduzione dell'ERS (Δ ERS < 0) presentavano il rischio più basso, mentre il rischio aumentava progressivamente nei pazienti con ERS stabile o in aumento, con un incremento particolarmente marcato per Δ ERS $\geq +2$.

Figura 3. Associazione tra Δ ERS e probabilità di morte (modello di Cox con spline):

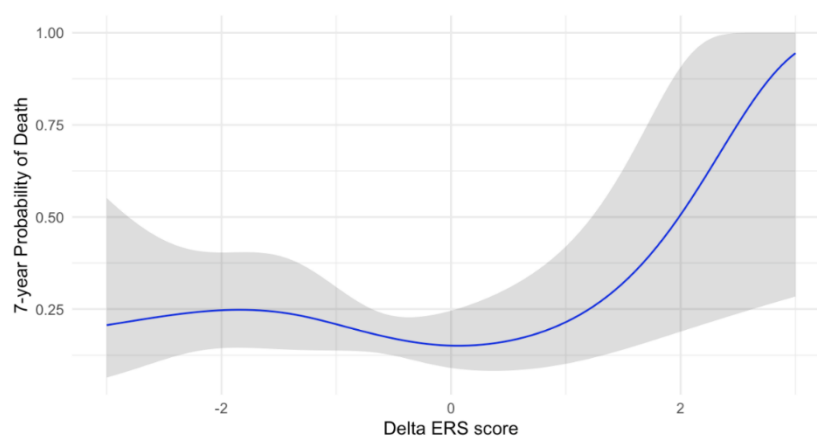
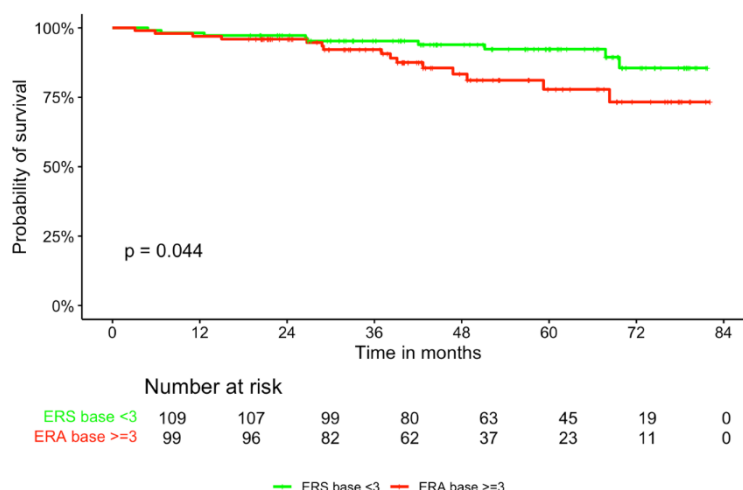


Figura 4. Curve di Kaplan-Meier sulla base dell'ERS al baseline:



6. DISCUSSIONE

6.1 Principali risultati dello studio

Il presente studio dimostra che nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF) di nuova diagnosi si osserva un significativo miglioramento del profilo elettrico nel corso del follow-up, valutato mediante Electrical Risk Score (ERS). In particolare, il punteggio ERS si riduceva in oltre la metà dei pazienti (58%), con una marcata redistribuzione verso classi di rischio più basse.

Parallelamente, si evidenziava un miglioramento dei principali parametri elettrocardiografici associati al rischio aritmico, tra cui la frequenza cardiaca, l'intervallo Tpeak-Tend e il QTc. Questo miglioramento si associava a un rimodellamento strutturale favorevole, documentato dall'aumento della LVEF e dalla riduzione dei livelli di NT-proBNP.

Dal punto di vista prognostico, la variazione dell'ERS si associava in modo significativo alla mortalità, con una relazione non lineare di tipo J-shaped. I pazienti con riduzione del punteggio presentavano il rischio più basso, mentre un peggioramento dell'ERS identificava soggetti a prognosi sfavorevole.

Infine, il raggiungimento della terapia ottimale con i quattro pilastri dello scompenso cardiaco risultava un predittore indipendente di miglioramento dell'ERS, mentre la presenza di fibrillazione atriale si associava negativamente a tale miglioramento.

6.2 Significato clinico del rimodellamento elettrico

I risultati del presente studio supportano il concetto di **rimodellamento elettrico dinamico** nello scompenso cardiaco. Tradizionalmente, il rischio aritmico nei pazienti con HFrEF è stato valutato prevalentemente sulla base della funzione sistolica (LVEF), ma evidenze crescenti indicano come le alterazioni elettrocardiografiche riflettano in maniera più diretta l'instabilità elettrica miocardica.

Parametri quali il QTc, l'intervallo Tpeak-Tend e l'angolo QRS-T rappresentano marker consolidati di dispersione della ripolarizzazione e sono stati associati a un aumentato rischio di aritmie ventricolari e morte improvvisa (13) (14) (15). In particolare, l'intervallo Tpeak-Tend è considerato un indice di dispersione transmurale della ripolarizzazione ed è stato correlato a eventi aritmici in diverse popolazioni con cardiopatia strutturale (13) (14).

Il QTc prolungato rappresenta un noto predittore di mortalità cardiovascolare e morte improvvisa (15).

Nel presente studio, la riduzione significativa di tali parametri suggerisce che il miglioramento clinico e terapeutico si accompagna a una stabilizzazione elettrica del miocardio. Inoltre, l'assenza di una forte correlazione tra variazione della LVEF e variazione dell'ERS evidenzia come il rimodellamento elettrico rappresenti un fenomeno parzialmente indipendente da quello meccanico.

Questo dato è coerente con il concetto secondo cui il substrato aritmico nello scompenso cardiaco è multifattoriale e non esclusivamente dipendente dalla funzione sistolica (16).

6.3 Ruolo della terapia nello scompenso cardiaco

Un risultato centrale dello studio è il ruolo determinante della terapia farmacologica nel modulare il rimodellamento elettrico. Il raggiungimento della terapia completa con i quattro pilastri si associava a una maggiore probabilità di riduzione dell'ERS.

Questo dato è coerente con le linee guida della European Society of Cardiology, che raccomandano una terapia combinata precoce nei pazienti con HFrEF, dimostrata in grado di migliorare sopravvivenza, ospedalizzazioni e rimodellamento cardiaco (2).

I beta-bloccanti riducono l'attività simpatica e il rischio aritmico, mentre gli inibitori del sistema RAAS e gli ARNI favoriscono il reverse remodeling strutturale. Gli SGLT2 inibitori hanno dimostrato benefici prognostici indipendenti dalla funzione glicemica, con possibili effetti anche sul substrato elettrico (17) (18).

Nel complesso, i risultati suggeriscono che la terapia guideline-directed contribuisca non solo al rimodellamento strutturale, ma anche a una stabilizzazione elettrica del miocardio.

6.4 Confronto con la letteratura

Diversi studi hanno evidenziato il valore prognostico dei parametri elettrocardiografici nello scompenso cardiaco. In particolare, QTc prolungato, TpTe aumentato e angolo QRS-T ampio sono stati associati a un aumentato rischio di aritmie ventricolari e mortalità (13) (14) (15).

L'Electrical Risk Score rappresenta un approccio integrato che combina tali parametri, migliorando la stratificazione del rischio rispetto ai singoli indici. Tuttavia, mentre studi precedenti si sono concentrati prevalentemente sul valore prognostico statico dell'ERS, i dati sulla sua evoluzione nel tempo erano limitati.

Il presente studio aggiunge un contributo originale dimostrando che l'ERS è un parametro dinamico e modificabile, e che la sua variazione nel tempo ha un impatto prognostico rilevante. Questo è in linea con il concetto di reverse remodeling, già

descritto per i parametri strutturali e recentemente esteso anche alla dimensione elettrica (19).

6.5 Implicazioni cliniche

I risultati di questo studio hanno diverse implicazioni cliniche.

In primo luogo, suggeriscono che la valutazione seriale dell'ERS possa rappresentare uno strumento utile per il monitoraggio del rischio aritmico nei pazienti con HFrEF. In particolare, la mancata riduzione o l'aumento del punteggio potrebbe identificare pazienti ad alto rischio.

In secondo luogo, i dati supportano l'importanza dell'ottimizzazione precoce della terapia farmacologica, non solo per migliorare la funzione ventricolare, ma anche per ridurre il rischio aritmico.

Infine, l'integrazione dell'ERS nei modelli di stratificazione del rischio potrebbe contribuire a una migliore selezione dei pazienti candidati a dispositivi impiantabili, superando i limiti della sola LVEF, già evidenziati in studi recenti (4).

6.6 Limiti dello studio

Il presente studio presenta alcune limitazioni.

In primo luogo, si tratta di uno studio retrospettivo monocentrico, con possibile bias di selezione. In secondo luogo, la presenza di dati mancanti per alcune variabili riflette la natura osservazionale dello studio.

Il numero relativamente limitato di eventi (22 decessi) ha inoltre ridotto la possibilità di eseguire analisi multivariate robuste, in linea con quanto noto in letteratura riguardo al rapporto eventi/variabili nei modelli di sopravvivenza (20).

Infine, l'assenza di endpoint aritmici specifici rappresenta un limite importante, così come la necessità di validazione prospettica dell'ERS in studi multicentrici.

7. CONSIDERAZIONI PERSONALI

Lo sviluppo del presente lavoro ha rappresentato un'importante opportunità per approfondire il ruolo dell'elettrofisiologia nello scompenso cardiaco, un ambito spesso meno valorizzato rispetto agli aspetti clinici ed emodinamici.

Uno degli elementi più rilevanti emersi è la possibilità di integrare parametri elettrocardiografici nella valutazione complessiva del paziente con HFrEF. In particolare, l'utilizzo di uno score composito come l'Electrical Risk Score consente di sintetizzare informazioni complesse in un indicatore facilmente interpretabile, potenzialmente utile nella pratica clinica quotidiana.

Un aspetto che ha suscitato particolare interesse è il legame tra gestione terapeutica e stabilità elettrica miocardica. I risultati suggeriscono che l'ottimizzazione del trattamento non si limiti a migliorare la funzione ventricolare, ma contribuisca anche a una maggiore omogeneità elettrica, con possibili implicazioni sul rischio aritmico.

Dal punto di vista metodologico, questo lavoro ha rappresentato un'importante esperienza nella gestione e interpretazione di dati clinici complessi. L'utilizzo di modelli statistici avanzati ha evidenziato il valore di approcci analitici più sofisticati nella ricerca clinica, soprattutto in presenza di molteplici variabili potenzialmente interconnesse.

Infine, la natura osservazionale dello studio ha rafforzato la consapevolezza della necessità di un'interpretazione critica dei risultati e dell'importanza di ulteriori conferme attraverso studi prospettici e multicentrici.

8. CONCLUSIONI

Il presente studio evidenzia che, nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta, l'Electrical Risk Score rappresenta uno strumento utile per descrivere l'evoluzione del rischio elettrico nel tempo.

Le modificazioni del punteggio si associano a un diverso profilo prognostico, consentendo di identificare sottogruppi di pazienti con rischio più favorevole o più elevato. In questo contesto, la variazione dell'ERS fornisce informazioni aggiuntive rispetto alla sola valutazione basale.

L'ottimizzazione della terapia farmacologica emerge come un elemento centrale, associato a un miglioramento del profilo elettrico e a una potenziale riduzione del rischio di eventi avversi.

Nel complesso, questi risultati supportano l'integrazione dell'ERS nella valutazione longitudinale dei pazienti con HFrEF, come possibile strumento per una stratificazione del rischio più accurata e per un monitoraggio più mirato.

Ulteriori studi prospettici saranno necessari per confermare questi dati e per definire il ruolo dell'ERS nella pratica clinica.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023 Jan 18;118(17):3272–87. doi:10.1093/cvr/cvac013
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
3. Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Feb 21;147(8). doi:10.1161/CIR.0000000000001123
4. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2018 Sep 25;138(13). doi:10.1161/CIR.0000000000000549
5. Ostrominski JW, DeFilippis EM, Bansal K, Riello RJ, Bozkurt B, Heidenreich PA, et al. Contemporary American and European Guidelines for Heart Failure Management. *JACC Heart Fail*. 2024 May;12(5):810–25. doi:10.1016/j.jchf.2024.02.020
6. Antzelevitch C, Di Diego JM. Tpeak-Tend interval as a marker of arrhythmic risk. *Heart Rhythm*. 2019 Jun;16(6):954–5. doi:10.1016/j.hrthm.2019.01.017
7. Pham HN, Holmstrom L, Chugh H, Uy-Evanado A, Nakamura K, Zhang Z, et al. Dynamic electrocardiogram changes are a novel risk marker for sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2024 Mar 7;45(10):809–19. doi:10.1093/eurheartj/ehad770
8. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is "normal". *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006 Mar;17(3):333–6. doi: 10.1111/j.1540-8167.2006.00408.x. PMID: 16643414.
9. Rautaharju PM, Kooperberg C, Larson JC, LaCroix A. Electrocardiographic predictors of incident congestive heart failure and all-cause mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2006 Jan 31;113(4):481–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537415. PMID: 16449727.
10. Aro AL, Reinier K, Rusinaru C, Uy-Evanado A, Darouian N, Phan D, Mack WJ, Jui J, Soliman EZ, Tereshchenko LG, Chugh SS. Electrical risk score beyond the left ventricular ejection fraction: prediction of sudden cardiac death in the Oregon Sudden Unexpected Death Study and the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J*. 2017 Oct 21;38(40):3017–3025. doi: 10.1093/eurheartj/ehx331. PMID: 28662567; PMCID: PMC5837238.

11. Heusch G, Libby P, Gersh B, Yellon D, Böhm M, Lopaschuk G, Opie L. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure. *Lancet*. 2014 May 31;383(9932):1933-43. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60107-0. Epub 2014 May 13. PMID: 24831770; PMCID: PMC4330973.
12. Nattel S, Maguy A, Le Bouter S, Yeh YH. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. *Physiol Rev*. 2007 Apr;87(2):425-56. doi: 10.1152/physrev.00014.2006. PMID: 17429037.
13. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, Gunson K, Jui J, Chugh SS. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011 Aug;4(4):441-7. doi: 10.1161/CIRCEP.110.960658. Epub 2011 May 18. PMID: 21593198; PMCID: PMC3157547.
14. Gotsman I, Keren A, Hellman Y, Banker J, Lotan C, Zwas DR. Usefulness of electrocardiographic frontal QRS-T angle to predict increased morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2013 May 15;111(10):1452-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.01.294. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23453457.
15. Rezuş C, Moga VD, Ouatu A, Floria M. QT interval variations and mortality risk: is there any relationship? *Anatol J Cardiol*. 2015 Mar;15(3):255-8. doi: 10.5152/akd.2015.5875. PMID: 25880179; PMCID: PMC5337065.
16. Tomaselli GF, Zipes DP. What causes sudden death in heart failure? *Circ Res*. 2004 Oct 15;95(8):754-63. doi: 10.1161/01.RES.0000145047.14691.db. PMID: 15486322.
17. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
18. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31535829.
19. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005 May 31;111(21):2837-49. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.500546. Erratum in: *Circulation*. 2005 Jul 26;112(4):e75. PMID: 15927992.

20. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol.* 1995 Dec;48(12):1503-10. doi: 10.1016/0895-4356(95)00048-8. PMID: 8543964.