

心不全患者の心事故予測における 脳性ナトリウム利尿ペプチド値と QRS間隔

Brain Natriuretic Peptide and QRS Duration as a Predictor for Cardiac Events in Patients With Heart Failure

谷口 琢也*
川崎 達也
宮井 伸幸
神谷 匡昭
川崎 信吾
杉原 洋樹

Takuya TANIGUCHI, MD*
Tatsuya KAWASAKI, MD
Nobuyuki MIYAI, MD
Tadaaki KAMITANI, MD
Shingo KAWASAKI, MD
Hiroki SUGIHARA, MD

Abstract

Objectives. Brain natriuretic peptide (BNP) and QRS duration have been reported as independent predictors for cardiac events in patients with heart failure. The present study investigated the relationships between BNP and QRS duration to assess the prognostic value in patients with heart failure.

Methods. We prospectively examined 93 patients presenting to our emergency department with heart failure between April 2000 and April 2003 (age 69 ± 13 years, 53 males, 40 females). BNP level and QRS duration were measured after treatment for heart failure. The efficacy end point was the composite incidence of sudden death, death for progressive heart failure, or readmission for worsening heart failure.

Results. During the mean follow-up period of 720 ± 470 days, cardiac events occurred in 35 patients (sudden death in 6, death for progressive heart failure in 9, and readmission for worsening heart failure in 20). BNP level was almost equally higher in the three groups with cardiac events (mean \pm SEM; sudden death: 348 ± 128 pg/ml, death for progressive heart failure: 390 ± 97 pg/ml, readmission for worsening heart failure: 354 ± 79 pg/ml) than in patients without cardiac events (213 ± 34 pg/ml). In contrast, QRS duration was exclusively prolonged in patients with sudden death (mean \pm SEM, 125 ± 10 msec) compared with the remaining three groups (death for progressive heart failure: 100 ± 5 msec, readmission for worsening heart failure: 103 ± 4 msec, no cardiac events: 108 ± 3 msec). No relationship was found between BNP level and QRS duration in all patients with heart failure (Spearman $r = 0.13$, $p = 0.22$).

Conclusions. Increased BNP level was associated with poor prognosis irrespective of mode of cardiac events, and prolonged QRS duration was related to sudden death in our cohort with heart failure. The combination of BNP level and QRS duration may have adjunctive value in predicting the prognosis in patients with heart failure.

J Cardiol 2006 Jun; 47(6): 277-283

Key Words

■Electrocardiography (QRS duration) ■Heart failure ■Prognosis
■Natriuretic peptides, brain ■Sudden death

はじめに

心不全は各種心疾患の代償不全状態であり、一般に

その予後は不良である^{1,2)}。近年、心不全と多様な神経体液性因子の関連が検討され³⁾、脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP) の臨床的意

松下記念病院 循環器科: 〒570-8540 大阪府守口市外島町5-55; *(現)京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器病態制御学: 〒602-8566 京都市上京区梶井町465

Department of Cardiology, Matsushita Memorial Hospital, Osaka; *(present) Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto

Address for correspondence: TANIGUCHI T, MD, Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kajii-cho 465, Kamigyo-ku, Kyoto 602-8566; E-mail: cytokine@nike.eonet.ne.jp

Manuscript received March 29, 2005; revised February 17, 2006; accepted March 13, 2006

義が注目されるようになった。BNP値は、心不全の診断⁴⁾だけでなく、重症度判定⁵⁾、治療指針⁶⁾、予後予測⁷⁾にも活用され、臨床医に極めて重要な情報を提供する。

心不全患者における心電図と予後との関係は従来から多数検討されている⁸⁾。その中でも、QRS間隔が心不全患者の独立した予後規定因子として注目されている⁹⁻¹¹⁾。QRS間隔は、主に心室の脱分極時間を反映し、その延長は左室収縮非同期の一因となる¹²⁾。さらに近年、両心室ペーシングを用いた心臓再同期療法によるQRS間隔の短縮が、心不全例の運動耐容能の向上¹³⁾や予後の改善¹⁴⁾につながることを報告されている。心電図とBNP測定はともに広く臨床応用されているが、心不全例において両者の関係を直接比較した検討は少ない¹⁵⁾。本研究では、心不全患者の予後予測におけるBNP値とQRS間隔との関係を検討した。

対象と方法

1. 対象

2000年4月 - 2003年4月に当院に緊急入院となった心不全124例を対象とした。心不全の診断は、胸部X線写真で明らかな肺うっ血の存在と、Framingham研究における心不全の診断基準¹⁶⁾に基づいて、2名の循環器科医により行われた。124例中、入院中に死亡した18例、血液透析を施行中の5例、他院に転院した3例を除外した。さらに心不全の改善後に、冠動脈バイパス手術を施行した2例、僧帽弁形成術を施行した1例、ペースメーカー植え込み術を施行した1例を除外した。最終的に、退院が可能であった94例が本研究に登録された(平均年齢69 ± 13歳、33 - 91歳、男性56%)。

2. 方法

肺うっ血が改善した退院前に、BNP値とQRS間隔を同時期に測定した。BNP値の測定には、市販キット(シオノリア、塩野義製薬製)を利用した。検体は、早朝空腹時に安静臥位で末梢静脈から採血したのち、3℃で10分間3,000回転の遠心分離を行い、得られた血漿を-20℃で凍結保管したものをを用いた。QRS間隔の測定には、CARDIO-PRO FCP-426(フクダ電子製)を用いて記録した安静臥床の標準12誘導心電図から自動算出される値を採用した。本装置は、10秒間

の12誘導波形を取り込み、原波形の微分処理および絶対値処理からQRS波形を認識し、異常心拍を除いたのち、時間分解能2 msecで、全12誘導の平均QRS間隔を算出するシステムである。

突然死、心不全死、心不全の増悪による再入院をエンドポイントとし、退院後の予後を前向きに追跡した。突然死は、目撃者の存在する突然の心停止による死亡、急性の症状が出現してから1時間以内の死亡、あるいは24時間以内に状態が安定していることが確認されていた目撃者の存在しない予期せぬ死亡と定義した¹⁷⁾。心室細動などの致死的不整脈からの蘇生例は、突然死群に分類した。心不全の再発は、明らかな肺うっ血が認められ、血管拡張薬・強心薬・利尿薬の静脈内投与、あるいは人工呼吸管理・機械的補助装置を要した症例とした。

名義変数は絶対数(相対%)で示し、²検定で比較した。連続変数は平均 ± 標準偏差で示し、一元配置分散分析を用いた。BNP値、QRS間隔は、平均 ± 標準偏差で示し、2群間の比較にはMann-WhitneyのU検定を、4群間の比較にはKruskal-Wallis検定を用いた。一元配置分散分析あるいはKruskal-Wallis検定が有意であった場合、個々の有意差はScheffe検定を用いて調べた。BNP値とQRS間隔の相関関係の検定には、Spearmanの順位相関係数を用いて評価した。いずれも $p < 0.05$ を有意差の判定とした。予後予測におけるBNP値とQRS間隔の分割値は受診者動作特性(receiver operating characteristics: ROC)分析により決定した。

結 果

1. 心 事 故

退院後に血液疾患で死亡した1例を除く93例(男性53例、女性40例)を解析対象とした。平均720 ± 470(4 - 1,377)日の観察期間中、35例に心事故が発生した。その内訳は突然死6例(心室細動からの蘇生例1例を含む)、心不全死9例、心不全の増悪による再入院20例であった。心筋梗塞の発症はなかった。各群における患者背景をTable 1に示す。

2. BNP値と心事故

全対象のBNP値は平均269 ± 30(6 - 1,500) pg/mlであった。全心事故群のBNP値は363 ± 55(6 - 1,500) pg/mlで、非心事故群のBNP値の213 ± 34(13 - 1,430)

Table 1 Patient characteristics and cardiac events

	All (n = 93)	Cardiac events			No cardiac events (n = 58)
		Sudden death (n = 6)	Heart failure death (n = 9)	Heart failure hospitalization (n = 20)	
Age(yr, mean \pm SD)	69 \pm 13	72 \pm 6	74 \pm 10	68 \pm 14	69 \pm 14
Male	53(57)	2(33)	5(56)	13(65)	33(57)
Body mass index(kg/m ² , mean \pm SD)	23.1 \pm 4.4	21.2 \pm 4.2	20.3 \pm 3.7	23.5 \pm 5.5	23.9 \pm 3.5
Ischemic heart disease	35(38)	2(33)	5(56)	8(40)	20(35)
Atrial fibrillation	35(38)	3(50)	3(33)	9(45)	20(35)
Complete LBBB	4(4)	2(33)	0	0	2(3)
Complete RBBB	11(12)	1(17)	1(11)	1(5)	8(14)
Coronary risk factors					
Hypertension	41(44)	3(50)	2(22)	10(50)	26(45)
Hyperlipidemia	25(27)	3(50)	1(11)	5(25)	16(28)
Diabetes mellitus	19(20)	2(33)	3(33)	4(20)	10(17)
Current smoking	26(28)	1(17)	3(33)	7(35)	15(26)
Medications					
Beta blocker	36(39)	1(17)	1(11)	7(35)	27(47)
ACE inhibitor/ARB	55(59)	3(50)	2(22)	16(80)	37(64)
Diuretic	75(81)	4(67)	8(89)	16(80)	47(81)
Aldosterone antagonist	32(34)	3(50)	5(56)	7(35)	17(29)
Digoxin	43(46)	4(67)	4(44)	9(45)	26(45)
NYHA class / on admission	78(83)	6(100)	9(100)	18(90)	46(79)

() %.

LBBB = left bundle branch block; RBBB = right bundle branch block; ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor AT₁ blocker; NYHA = New York Heart Association.

pg/mlより高値であった($p = 0.004$). 各心事故群のBNP値は、突然死群が $348 \pm 128(6 - 880)$ pg/ml, 心不全死群が $390 \pm 97(63 - 1,005)$ pg/ml, 再入院群が $354 \pm 79(45 - 1,500)$ pg/mlで、非心事故群と比較して心事故群で一律に高値であった(Fig. 1). ROC分析によるBNP値の最適な分割値は210 pg/mlで、そのときの心事故予測に対する感度は63%, 特異度は67%であった(Fig. 2).

3. QRS間隔と心事故

全対象のQRS間隔は平均 $107 \pm 2(76 - 180)$ msecであった. 全心事故群のQRS間隔は $106 \pm 3(76 - 159)$ msecで、非心事故群のQRS間隔の $108 \pm 3(81 - 180)$ msecと比較して、有意差が認められなかった($p = 0.91$). 各心事故群のQRS間隔は、突然死群が $125 \pm 10(89 - 159)$ msecで、心不全死群の $100 \pm 5(82 - 128)$ msec, 再入院群の $103 \pm 4(76 - 139)$ msecより有意に高

値であった. 突然死群は非心事故群と比較しても有意に高値であった(Fig. 3). 脚ブロック症例を除外したQRS間隔の検討では、突然死群が 106 ± 8 msec, 心不全死群が 99 ± 5 msec, 再入院群が 101 ± 3 msec, 非心事故群が 99 ± 2 msecであった. ROC分析によるQRS間隔の最適な分割値は117 msecで、そのときの突然死予測に対する感度は50%, 特異度は80%であった(Fig. 4).

4. BNP値とQRS間隔の関係

全対象におけるBNP値とQRS間隔の間に、有意な相関関係は認められなかった(Spearman $r = 0.13$, $p = 0.22$; Fig. 5). 各群におけるBNP値とQRS間隔の相関関係も、いずれも有意ではなかった(心事故群: Spearman $r = 0.12$, $p = 0.49$, 突然死群: Spearman $r = 0.60$, $p = 0.18$, 心不全死群: Spearman $r = 0.03$, $p = 0.92$, 再入院群: Spearman $r = -0.10$, $p = 0.66$; 非心

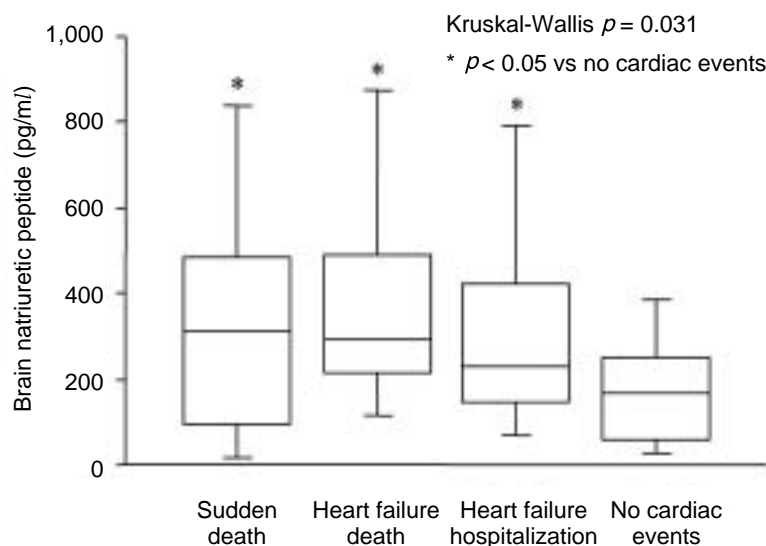


Fig. 1 Plasma brain natriuretic peptide concentrations and cardiac events

The plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients with cardiac events were higher than those in patients without cardiac events; the value did not differ irrespective of the mode of cardiac events. Medians and 10th, 25th, 75th and 90th centiles are shown.

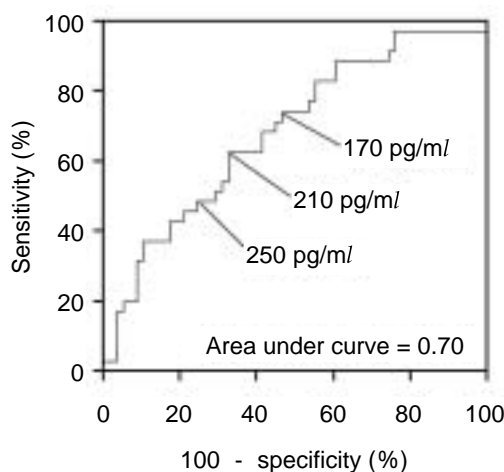


Fig. 2 Receiver operator characteristics curve for the detection of cardiac events obtained from plasma brain natriuretic peptide concentrations

The optimal cutoff point was 210 pg/ml.

事故群: Spearman $r = 0.06$, $p = 0.65$).

考 察

本検討における心不全患者で、BNP値は心事故群で高値であった。しかし、上昇したBNP値は、心事故の形態(突然死、心不全死、心不全による再入院)と関連しなかった。一方、QRS間隔は、突然死群のみで延長していた。さらに、BNP値とQRS間隔の間に有意な相関関係は認められなかった。これらの結果から、BNP値およびQRS間隔は、ともに心事故と関連するが、予後予測におけるその臨床的意義が異なる

と推定された。

上昇したBNP値が心不全死あるいは心不全による再入院の危険因子であることは、従来から報告されている^{5-7,18}。しかし、突然死を予測しうるか否かは見解が一致していない。本検討では、突然死群のBNP値は、非心事故群より高値であった。同様にBergerら¹⁹)は、左室駆出率が35%以下の慢性心不全452例の検討で、BNP値は突然死の独立した予測因子であることを報告している。しかし、彼らの検討では、心不全死群より突然死群でBNP値は有意に低く、本結果と若干の相違が認められる。一方、Vrtovecら²⁰)は、New York Heart Associationの心機能分類 度あるいは度かつBNP値が400 pg/ml以上の心不全連続241例を検討し、BNP値は突然死を予測しえなかったと報告している。これらの研究の結果が異なる理由は明らかではないが、対象の差異が影響した可能性が考えられる。本研究やBergerら¹⁹)の研究対象は、虚血性心疾患がそれぞれ38%、31%であるが、Vrtovecら²⁰)の対象は66%と高率であった。また、BNP値は、Bergerら¹⁹)やVrtovecら²⁰)の研究では心不全状態時に測定しているが、本研究では肺うっ血が改善した退院前に測定している。これらの対象および方法論の違いが結果に及ぼす影響の解明は、今後の検討課題と考えられる。

本対象では、QRS間隔は突然死群で延長していた。同様にGangら²¹)は、症候性心不全986例を検討し、QRS間隔は突然死群で 112 ± 23 msec、心臓死群で

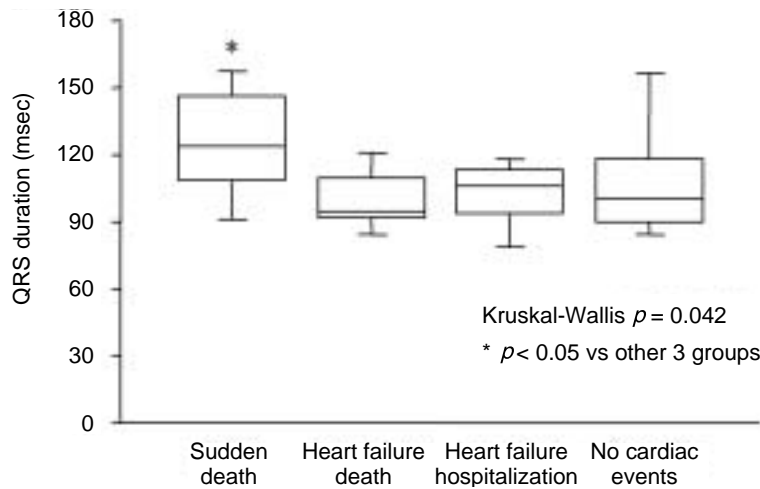


Fig. 3 QRS duration and cardiac events

QRS duration was prolonged exclusively in patients with sudden death. Medians and 10th, 25th, 75th and 90th centiles are shown.

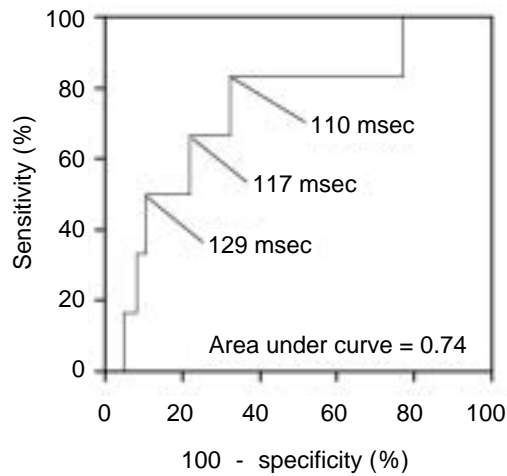


Fig. 4 Receiver operator characteristics curve for the detection of sudden death obtained from QRS duration

The optimal cutoff point was 117 msec.

107 ± 24 msec, 生存群で99 ± 24 msecであり, QRS間隔100 msec以上が突然死の独立した予測因子であることを報告している. Iulianoら²²⁾による左室駆出率が40%未満の心不全669例の検討でも, QRS間隔が120 msec以上の症例で有意に突然死が多かった.

一般に, 脚ブロックの存在はQRS間隔の延長に繋がる. Baldasseroniら²³⁾は, 心不全5,517例の1年後の予後を検討し, 左脚ブロック症例は, 右脚ブロック症例や脚ブロックが認められない症例より, 突然死の頻度が高率であることを報告している. 一方, Iulianoら²²⁾の研究では, 左脚ブロックは突然死の独立した予測因子ではなかった. 本対象で突然死した脚ブロック症例は左脚ブロック2例と右脚ブロック1例であり, 事故形態との関連を統計学的に検討することは困難で

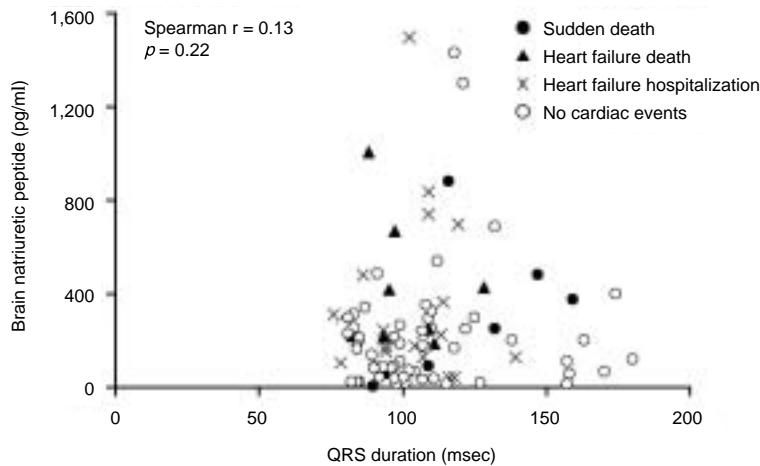


Fig. 5 Correlation between plasma brain natriuretic peptide concentrations and QRS duration

There was no significant correlation between brain natriuretic peptide concentrations and QRS duration.

あった。脚ブロックが、心不全患者における心事故の形態とQRS間隔の関係に及ぼす影響を解明するには、さらなる臨床研究が必要と考えられた。

本研究の限界

本研究は観察研究であるため、BNP値とQRS間隔の予後予測における役割が異なった機序を解明できない。標準12誘導心電図における各誘導のQRS間隔は微妙に異なるが²⁴⁾、本研究ではQRS dispersionは測定されていない。退院の可否は主治医の判断に任せられた。

ため、退院時のBNP値が比較的高値であった症例が存在した。

結 論

本対象の心不全患者において、BNP値は心事故の形態(突然死、心不全死、心不全による再入院)と関係なく一律に高値であったが、QRS間隔は突然死群のみで延長していた。BNP値とQRS間隔の組み合わせは、心不全患者の予後予測に付加的な意義を与える可能性が示唆された。

要 約

目 的: 心不全患者における脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)値とQRS間隔は、ともに独立した予後規定因子であると報告されている。当院の心不全患者における予後予測因子としてのBNP値とQRS間隔の関係を検討した。

方 法: 2000年4月-2003年4月に肺うっ血で当科に緊急入院し、退院が可能であった心不全93例(平均年齢 69 ± 13 歳, 男性53例, 女性40例)を対象とした。肺うっ血が改善した退院前に、末梢静脈血中のBNP値と心電図のQRS間隔を同時期に測定した。突然死、心不全死、心不全の増悪による再入院をエンドポイントとし、退院後の予後を前向きに追跡した。

結 果: 平均 720 ± 470 日の観察期間中、35例に心事故が発生した(突然死6例, 心不全死9例, 再入院20例)。BNP値は非心事故群(平均 \pm 標準誤差, 213 ± 34 pg/ml)と比較して、心事故群で一律に高値であった(突然死群: 348 ± 128 pg/ml, 心不全死群: 390 ± 97 pg/ml, 再入院群: 354 ± 79 pg/ml)。一方、突然死群のQRS間隔(平均 \pm 標準誤差, 125 ± 10 msec)は他群より有意に延長していた(心不全死群: 100 ± 5 msec, 再入院群: 103 ± 4 msec, 非心事故群: 108 ± 3 msec)。BNP値とQRS間隔の間に有意な相関関係は認められなかった(Spearman $r = 0.13$, $p = 0.22$)。

結 論: 本対象の心不全患者において、BNP値は心事故群で一律に高値であったが、QRS間隔は突然死群のみで延長していた。BNP値とQRS間隔の組み合わせは、心不全患者の予後予測に付加的な意義を与える可能性が示唆された。

J Cardiol 2006 Jun; 47(6): 277-283

文 献

- 1) Bonneux L, Barendregt JJ, Meeter K, Bonsel GJ, van der Maas PJ: Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: The future rise of the heart failure. *Am J Public Health* 1994; **84**: 20-28
- 2) Jessup M, Brozena S: Heart failure. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2007-2018
- 3) Schrier RW, Abraham WT: Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; **341**: 577-585
- 4) Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, for the Breathing Not Properly Multinational Study Investigators: Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; **347**: 161-167
- 5) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, Ohnishi M, Sugimoto Y, Kinoshita M: Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: Prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; **96**: 509-516
- 6) Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM: Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; **355**: 1126-1130
- 7) Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS: Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N*

- Engl J Med 2004; **350**: 655 - 663
- 8) Hombach V: Electrocardiogram of the failing heart. *Card Electrophysiol Rev* 2002; **6**: 209 - 214
 - 9) Kashani A, Barold SS: Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 2183 - 2192
 - 10) Shamim W, Yousufuddin M, Cicoria M, Gibson DG, Coats AJ, Henein MY: Incremental changes in QRS duration in serial ECGs over time identify high risk elderly patients with heart failure. *Heart* 2002; **88**: 47 - 51
 - 11) Amiya E, Tanabe K, Ikari Y, Nakajima Y, Hara K: Prolonged QRS duration and severity of mitral regurgitation are unfavorable prognostic markers of heart failure in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2006; **70**: 57 - 62
 - 12) Bader H, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jaïs P, Haïssaguerre M, Bonnet J, Clementy J, Roudant R: Intra-left ventricular electromechanical asynchrony: A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 248 - 256
 - 13) Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J, for the MIRACLE Study Group: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1845 - 1853
 - 14) Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, for the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1539 - 1549
 - 15) Krüger S, Filzmaier K, Graf J, Kunz D, Stickel T, Hoffmann R, Hanrath P, Janssens U: QRS prolongation on surface ECG and brain natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *J Int Med* 2004; **255**: 206 - 212
 - 16) McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB: The natural history of congestive heart failure: The Framingham study. *N Engl J Med* 1971; **285**: 1441 - 1446
 - 17) Kim SG, Fogoros RN, Furman S, Connolly SJ, Kuck KH, Moss AJ: Standardized reporting of ICD patient outcome: The report of a North American Society of Pacing and Electrophysiology Policy Conference, February 9 - 10, 1993. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; **16**: 1358 - 1362
 - 18) Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, Bouvier E, Solal AC: Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 635 - 641
 - 19) Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, Pacher R: B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; **105**: 2392 - 2397
 - 20) Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, Thomas CD, Richartz BM, Radovancevic B: Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; **107**: 1764 - 1769
 - 21) Gang Y, Ono T, Hnatkova K, Hashimoto K, Camm AJ, Pitt B, Poole-Wilson PA, Malik M, for the ELITE investigators: QT dispersion has no prognostic value in patients with symptomatic heart failure: An ELITE substudy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; **26**: 394 - 400
 - 22) Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN, for the Department of Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure: QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; **143**: 1085 - 1091
 - 23) Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, Perini G, Deorsola A, Masotti G, Tavazzi L, Maggioni AP, for the Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators: Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: A report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; **143**: 398 - 405
 - 24) Kearney MT, Fox KA, Lee AJ, Brooksby WP, Shah AM, Flapan A, Prescott RJ, Andrews R, Batin PD, Eckberg DL, Gall N, Zaman AG, Lindsay HS, Nolan J: Predicting sudden death in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Heart* 2004; **90**: 1137 - 1143