

# Następstwa stymulacji wierzchołka prawej komory — czas na sformułowanie praktycznych wniosków?

## Right ventricular apical pacing sequelae — time for conclusions?

Andrzej Kutarski

Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Lublinie

### Abstract

*Results of MOST and DAVID trials, which showed higher morbidity and mortality in pts paced DDD mode at ventricular apical in comparison to atrially paced patients, restored interest in the effects of (standard) right ventricular apex pacing. Review of literature shows that this pacing mode causes a lot of unfavorable effects. Abnormal activation makes earlier activated fibers (septum) contract mainly during isovolumic contraction period and this contraction minimally increases during ejection period with subsequent premature relaxation. The opposite takes place at late activated regions (basal postero-lateral left ventricular wall); initially myocardial fibers stay significantly expanded so that to redouble contraction with later delayed relaxation which adversely influences ventricular filling. Modified activation changes ventricular contraction patterns: prolongs isovolumic contraction leaving less time for ejection. Mitral regurgitation, caused by premature septal contraction, when papillary muscles are not contracted due to slow muscular conduction, contributes to unfavorable effect of right ventricular apical pacing. Asynchronous contraction of septal and lateral wall aside depresses the pump function, leads to (post pacing) remodeling of the left ventricle (asymmetric hypertrophy and later dilatation with myofibres disarray). Abnormal sequence of activation increases heart catecholamine concentration and impairs myocardial blood flow as well. Results of experimental research and clinical observations were confirmed also by findings of other trials (Danish Pacemaker Study, Pacemaker Selection in the Elderly, A Randomized Comparison of Atrial and Dual-chamber Pacing) and confirm the significance of the range of the problem (right ventricular apex remains a standard site of ventricular pacing). Another, alternative, less unfavourable ventricular pacing modes are searched. Just now in pts. with sinus node disease and DDD unit, AAI pacing or long AV delay (using AV hysteresis) programming should be considered, enabling native conduction and avoidance of unnecessary ventricular pacing. In patients with heart failure or low ejection fraction demanding permanent ventricular pacing, another ventricular pacing mode (right ventricle output tract pacing, dual site right ventricle pacing, biventricular pacing or single site left ventricle pacing) should be considered. (Folia Cardiol. 2005; 12: 613–626)*

**apical pacing, right ventricular pacing, ventricular asynchrony, post pacing cardiomyopathy**

Adres dla korespondencji: Dr hab. med. Andrzej Kutarski  
 Katedra i Klinika Kardiologii AM  
 ul. Dr K. Jaczewskiego 8, 20–090 Lublin  
 faks (0 81) 724 41 51, e-mail: a\_kutarski@yahoo.com  
 Nadesłano: 3.02.2005 r. Przyjęto do druku: 5.05.2005 r.

## Wstęp

Droga do współczesnego rozwoju i rozpozszechnienia stymulacji serca oznaczona jest licznymi przełomowymi dokonaniem, do których należą: przezskórna śródmięśniowa stymulacja serca w 1952 r. [1], stymulacja epikardialna w 1957 r. [2], stymulacja endokawitarna elektrodą wprowadzoną przez układ żylny w 1958 r. [3], stymulacja serca z implantowanego na stałe układu stymulującego w 1958 r. [4] i drogą epikardialną w 1960 r. [5] oraz wprowadzenie najpopularniejszej obecnie metody stałej stymulacji serca — wewnątrzsercowej stymulacji koniuszka prawej komory za pomocą elektrody wprowadzonej drogą przezżylną w latach 1962–1963 [6]. W latach 1964–1970 stymulacja ta, dzięki ograniczonej do minimum inwazyjności, prawie całkowicie wyparła epikardialną stymulację lewej komory serca.

W pierwszych dekadach rozwoju stymulacji serca uwagę poświęcano problemom technicznym (warunki sterowania i stymulacji), a następnie zachowaniu lub przywróceniu prawidłowej sekwencji pobudzeń przedsionków i komór oraz zapewnieniu częstości stymulacji adekwatnej do zapotrzebowania tlenowego organizmu [7]. Dopiero w ostatnim dziesięcioleciu większą uwagę zwrócono na hemodynamiczne następstwa stymulacji, zwłaszcza w aspekcie sekwencji i synchronii aktywacji oraz skurczu komór [7].

Pojęcie asynergii wprowadzono na stałe do nazewnictwa oraz zastosowano w sposobie rozumienia mechanizmów niewydolności serca w drugiej połowie lat 60. XX wieku, gdy Harrison [8] oraz Herman i wsp. [9] na podstawie wentrikulogramów sprecyzowali 5 typów zaburzeń kurczliwości serca (hipokineza, asynereza, akineza, dyskineza i asynchronia). Ostatni typ zaburzeń skurczu może być spowodowany stymulacją prawokomorową, natomiast poddaje się korekcji za pomocą stymulacji resynchronizującej. Proces depolaryzacji komór serca u psów trwa tylko 60 ms przy stymulacji przedsionkowej i aż 140 ms przy stymulacji komorowej. Już w latach 70. XX wieku tak znaczący asynchronizm początków skurczu poszczególnych obszarów serca uznano za jeden z głównych mechanizmów rozwoju niekorzystnych następstw hemodynamicznych stymulacji komorowej [10].

Rosnąca liczba doniesień wskazuje jednoznacznie, że konwencjonalna stymulacja komorowa, prowadzona z koniuszka (wierzchołka) prawej komory (RV, *right ventricular*), powoduje nie tylko wiele patologicznych zmian w sercu [11, 12], lecz zwiększa chorobowość i śmiertelność w porównaniu ze

stymulacjami preferującymi przewodzenie natywne bądź też z alternatywnymi sposobami stymulacji komór [13–18].

W większości prac dotyczących następstw stymulacji komór powraca się do zapomnianych na wiele lat fundamentalnych badań Kocha i Wiggersa [19, 20] z lat 20. ubiegłego stulecia. W 1920 r. Koch zauważył, że stymulacja komorowa, inicjując nieprawidłowy (w porównaniu z przewodzeniem natywnym) front depolaryzacji, powoduje asynchroniczny skurcz komór serca [19]. Natomiast Wiggers w 1925 r., a więc już 80 lat temu wykazał, że epikardialna stymulacja komory serca (w porównaniu ze stymulacją przedsionkową) powoduje obniżenie ciśnienia skurczowego oraz jego pierwszej pochodnej ( $dP/dt$ ) w lewej komorze (LF, *left ventricular*), a także przedłuża trwanie skurczu mechanicznego [20]. Obaj autorzy znali już i doceniali również hemodynamiczne znaczenie prawidłowej funkcji przedsionków.

## Zaburzenia przewodzenia śródkomorowego

W prawidłowych warunkach pobudzenie rozprzestrzeniające się poprzez pęczek Hisa, jego odnogi i gałęzie (całkowicie odizolowane od mięśnia komór) dociera do jego zakończeń w dolnej 1/3 prawej i dolnej 1/4 części lewej komory, czyli do miejsc najwcześniej aktywowanych [21]. Pobudzenie przegrody oraz wolnych ścian komór przebiega od koniuszka w kierunku podstawy serca i od wsierdzia do osierdzia, a najpóźniej aktywowana jest przypadkowo-tylna część lewej komory; całkowita aktywacja komór trwa 62–80 ms, co odpowiada czasowi trwania zespołu QRS wynoszącemu 70–80 ms [22].

Do nieprawidłowości pobudzenia komór (zaburzenia synchronii i sekwencji aktywacji) [7] dochodzi w następstwie: upośledzenia przewodzenia w odnogach i gałązkach pęczka Hisa [23], obecności dodatkowych dróg przewodzących, jak również przy rytmach komorowych i w następstwie stymulacji komorowej [24]; sekwencja aktywacji komór jest podobna przy bloku lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB, *left bundle branch block*) i stymulacji wierzchołka prawej komory [25]. Jak podsumował Prinzen [7], asynchronia i sekwencja aktywacji w następstwie stymulacji komorowej w bardzo niewielkim stopniu są determinowane przez stan czynnościowy układu przewodzącego (niewielki w przypadku endokawitarnej stymulacji okolic wierzchołków komór, znikomy lub żaden w pozostałych przypadkach). Pobudzenie przewodzone drogą mięśniową może wnikać do układu przewodzącego jedynie przez zakończenia włókien Purkiniego w przyko-

nieszukowych obszarach komór [21], dlatego dominującą rolę odgrywa (4-krotnie wolniejsze) przewodzenie mięśniowe. Powoduje to opóźnienie aktywacji niektórych obszarów i nasila asynchronię. Wiadomo również, że przewodzenie wzdłuż włókien mięśniowych jest 2-krotnie szybsze niż w kierunku prostopadłym do ich przebiegu i dlatego front wystymulowanego pobudzenia ma kształt eliptyczny. Jednak ponieważ wiązki mięśniowe w różnych warstwach LV krzyżują się pod kątem ponad 90°, przestrzenny (trójwymiarowy) front fali pobudzenia ma kształt spirali. Na tor aktywacji komór wpływa też fakt, że włókna podwierzchołkowe przewodzą nieco szybciej od włókien nasierdżiowych [26]. Stymulacja komorowa podwaja więc czas aktywacji komór; podczas stymulacji wierzchołka RV najpóźniej aktywowana jest tylna-podstawna część lewej komory [7]. Zwykle stymulacja taka relatywnie mniej przedłuża czas trwania wystymulowanego QRS niż stymulacja wolnej ściany LV; najwyższe wartości czasu trwania QRS stwierdza się przy stymulacji tylna-podstawnej części lewej komory [27].

### Zaburzenia mechaniki skurczu komór w następstwie stymulacji oraz ich skutki metaboliczne

Do badań rozpoczętych w okresie międzywojennym przez Kocha i Wiggersa powrócono na początku lat 70. XX wieku. Prawdopodobnie Boerth i Corell [28] jako pierwsi — w celu zbadania hemodynamicznych następstw asynchronicznego skurczu komór przy stymulacji komorowej — przeprowadzili bardzo dobrze zaplanowane badania eksperymentalne na odnerwionych sercach psów z zastosowaniem specjalnie zmodyfikowanego krążenia pozaustrojowego (zapewniającego stałe obciążenie wstępne). W tych obserwacjach wykazano ewidentne obniżenie wartości ciśnienia skurczowego i pierwszej pochodnej jego narastania w LV, podczas włączania komorowej stymulacji nasierdżiowej w miejsce stymulacji przedsionkowej. Dziesięć lat później Badke i wsp. [29] również przeprowadzili u psów pełne badania hemodynamiczne wzbogacone o badanie kurczliwości odcinkowej (czynnościowe i aktualne skracanie) przedniej i tylnej ściany oraz koniuszka lewej komory. Wykazali oni, że każda stymulacja komorowa w porównaniu ze stymulacją przedsionkową zawsze powoduje zaburzenia skracania odcinkowego, redukcję szybkości narastania ciśnienia w początkowym okresie skurczu oraz bardzo wyraźne zaburzenia geometrii skurczu (względem osi długiej serca), co uwidoczniło na wentrykuloqramach. Wszystkie odmiany stymulacji komorowej

powodowały redukcję efektywności skurczu serca aż o 20%. W cytowanych pracach podkreślono, że interakcja między asynchronicznie kurczącymi się segmentami, poprzez zaburzenia mechaniki skurczu komór jako całości — w rezultacie redukcja skracania części obszarów w czasie wyrzutu krwi (koniec skurczu może nastąpić aż w okresie napełniania) — stanowi główny mechanizm zaburzeń hemodynamicznych wywołanych stymulacją komorową. W 1985 r. Park i wsp. [30] opublikowali wyniki badań hemodynamicznych u psów, z których wynika, że stymulacja wolnej ściany LV bardziej zaburza czynność skurczową i rozkurczową LV niż stymulacja wierzchołka i wolnej ściany RV; w żadnej stymulacji komorowej nie osiągnięto parametrów ( $dP/dt_{max}$ ,  $dP/dt_{min}$ , LVEDV, LVEDP, LVSP i inne) notowanych podczas stymulacji przedsionkowej. W kolejnym badaniu przeprowadzonym na izolowanych sercach psów wykazano upośledzenie czynności skurczowej LV — największe podczas stymulacji RV, a najmniejsze podczas stymulacji LV; upośledzeniu czynności skurczowej towarzyszyło mniejsze zużycie tlenu [31]. W 1986 r. Zile i wsp. [32] wykazali, że sekwencyjna stymulacja przedsionkowo-prawokomorowa znacznie upośledza proces relaksacji; zaburzenia te objawiają się już po 15 s i ustępują równie szybko po zmianie trybu stymulacji na przedsionkową. W 1989 r. Grines i wsp. [33] przedstawili dokładną analizę hemodynamicznych następstw izolowanego LBBB u pacjentów oraz opisali szczegółowo zjawisko asynchronii na podstawie badania polikardiograficznego, echokardiograficznego (*M-mode*) oraz izotopowej wentrykulografii. Wykazano dobitnie, że LBBB przedłuża czas relaksacji i skraca czas napełniania LV oraz powoduje utratę efektywnego skurczu przegrody międzykomorowej. W efekcie jego obecność obniża frakcję wyrzutową (EF, *ejection fraction*) o kilkanaście procent [33]. W 1990 r. Bedotto i wsp. [34] podczas diagnostycznego cewnikowania serca wykazali, że włączenie stymulacji sekwencyjnej w miejsce przedsionkowej upośledza zarówno czynność rozkurczową ( $-dP/dt$ ), jak i skurczową ( $+dP/dt$ ), a nasilenie zmian jest większe u osób z obniżoną frakcją wyrzutową [34]. W 1993 r. Saxon i wsp. [35] udowodnili, że u pacjentów z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem (ICD, *implantable cardioverter defibrillator*) i niewydolnością serca ryzyko zgonu z powodu niewydolności serca w okresie roku jest 2–3-krotnie wyższe niż u osób niewymagających stymulacji (reprezentatywna, odpowiednio dobrana grupa kontrolna). Stwierdzono, że odpowiada za to zjawisko asynchronii powstałe w następstwie stymulacji prawokomorowej [35].

Jak kilkanaście lat temu wykazali Prinzen i Peschar [7], stymulacja komorowa powoduje, że pobudzenie (i podążająca za nim fala skurczu) rozchodzą się od miejsca stymulacji aż do miejsc, do których docierają najpóźniej. Udział układu przewodzącego jest mniej lub bardziej znikomy i zależy od możliwości wejścia pobudzenia do jego zakończeń, a więc od miejsca stymulacji [7]. Włókna w obszarze wcześniej aktywowanym skracają się o 10% w okresie skurczu izowolumetrycznego; skurcz ten minimalnie pogłębia się w okresie wyrzucania z następową przedwczesną relaksacją. Odwrotnie zjawiska zachodzą w obszarach najpóźniej aktywowanych — początkowo włókna zostają rozciągnięte (aż o 15%), by później podwoić głębokość skurczu z następową opóźnioną relaksacją [36, 37]. Zatem stymulacja komorowa głęboko ingeruje w mechanikę skurczu serca. W późniejszych badaniach dotyczących odkształcania się epikardium z wykorzystaniem sonomikrometrów [29], epikardialnych znaczników video [38], rezonansu magnetycznego [39], angiokardiografii izotopowej [40] i badań z użyciem doplera tkankowego [41] potwierdzono i ugruntowano wiedzę na temat zaburzeń mechaniki skurczu serca spowodowanego stymulacją komorową. Podłoże mechanizmu tych zaburzeń stanowią lokalne różnice rozciągnięcia włókien we wczesnym okresie skurczu, czyli różnice dotyczące regionalnych różnic efektywnego obciążenia wstępnego [42].

Delhaas i wsp. [43] wykazali, że regionalne różnice w ruchu i odkształcaniu ścian serca odzwierciedlają regionalne różnice w jego pracy. Autor stworzył lokalne diagramy naprężenia na podstawie wartości ciśnienia w LV, zmiany objętości i wartości lokalnych naprężeń, a pracę zewnętrzną liczono jako powierzchnia diagramów [43]. W pobliżu miejsca stymulacji powierzchnia pętli była mała, natomiast praca zewnętrzna — zerowa lub ujemna; w rejonach odległych od miejsca stymulacji praca zewnętrzna włókien (powierzchnia pod krzywą napięcie/długość) była bardzo zwiększona. Całkowita praca serca, czyli suma pracy zewnętrznej i potencjalnej energii (z pętli ciśnienie objętość dla całej LV) była zmniejszona o 50% w rejonach aktywowanych najwcześniej i zwiększona o 50% w tych rejonach, do których fala pobudzenia docierała najpóźniej [37, 43]. Informacje te pozwalają łatwiej zrozumieć mechanizm przebudowy (remodelingu) serca, do którego dochodzi w następstwie długotrwałej stymulacji [7].

Dowodzono też, że istnieją regionalne różnice w przepływie wieńcowym (obejmujących zarówno przegrodę międzykomorową, jak i wolną ścianę LV) [44], zużyciu glukozy, zapotrzebowaniu

tenowym podczas natywnej aktywacji komór i stymulacji komorowej; różnice te korelowały z obciążeniem pracą mechaniczną [7]. W porównaniu z naturalną aktywacją komór, przepływ wieńcowy i zużycie tlenu były o 30% mniejsze we wcześniej aktywowanych obszarach i o 30% większe w później pobudzonych regionach serca [36, 43]. Potwierdza to koncepcję, że regionalne różnice w przepływie krwi i zużyciu tlenu spowodowane są regionalnymi różnicami w obciążeniu pracą. Zaobserwowany w tych badaniach brak spadku wydzielania mleczanów i brak wzrostu ekstrakcji tlenu świadczy o regionalnej adaptacji do zmienionego obciążenia pracą [43]. Zatem ważnym następstwem stymulacji komorowej okazał się jej wpływ na zużycie tlenu; wykazano bowiem u psów, że stymulacja koniuszka RV w porównaniu ze stymulacją przedsionkową obniża objętość wyrzutową przy niezmienionym [45] lub nieznacznie podwyższonym [46] zużyciu tlenu. Oznacza to, że efektywność serca zmniejszyła się o 20–30% i ta niekorzystna zmiana relacji metabolizmu do energii tłoczącej może mieć znaczenie u pacjentów z upośledzonym przepływem wieńcowym [7, 25]. Warto wspomnieć, że przeprowadzono wiele badań, w których oceniano wpływ miejsca stymulacji komory na perfuzję wieńcową — wierzchołek prawej komory okazał się najmniej korzystnym miejscem również i w tym aspekcie [47]. Wykazano również, że ubytki perfuzji w scyntygrafii talowej notowane u 65% osób poddanych długotrwałej stymulacji z wierzchołka RV najczęściej dotyczyły ściany dolnej (78%), okolicy koniuszka (67%), przegrody (21%) oraz ściany przedniej i bocznej (po kilka procent); ich obecność wskazywała na obniżenie EF, a jednocześnie nie towarzyszyły im nieprawidłowości w naczyniach wieńcowych [48]. Podobne wnioski sformułowano na podstawie badań przeprowadzonych za pomocą pozytronowej tomografii emisyjnej. Wykazano, że u pacjentów z chorobą węzła zatokowego 22-miesięczna stymulacja DDD (stymulacja komorowa z wierzchołka RV) redukuje perfuzję w zakresie ściany dolnej i przegrody oraz zmniejsza całkowitą perfuzję LV oraz wartości EF; podczas czasowej stymulacji przedsionkowej ten wskaźnik kurczliwości powracał do wartości wyjściowych [49].

### **Wpływ stymulacji komorowej na funkcję serca jako pompy. Znaczenie niefizjologicznej aktywacji komór**

Chociaż znaczenie prawidłowej aktywacji komór dla zachowania optymalnej funkcji serca jako pompy wykazał już w 1925 r. Wiggers [20], do-

piero po 70 latach to stwierdzenie wzbudziło większe zainteresowanie. Zaobserwowana poprawa efektywności pracy serca jako pompy po wprowadzeniu w miejsce prostej stymulacji — stymulacji przedsionkowo-komorowej, pozwalającej wykorzystać funkcję przedsionków pod koniec lat 70. XX wieku — odsunęło na dalszy plan zagadnienie synchronii aktywacji komór. Niemniej już w latach 70. informowano o większych wartościach rzutu serca podczas stymulacji koniuszka LV niż podczas stymulacji innych miejsc w RV [50]. Już w 1968 r. Kosowsky i wsp. [51], porównując stymulację koniuszkową ze stymulacją pęczka Hisa, wykazali, że zachowanie synchronii przedsionkowo-komorowej jest równie ważne jak zachowanie prawidłowej aktywacji komór; obserwacje te potwierdzono po latach podczas badań przeprowadzonych u zwierząt i ludzi [34, 52].

Należy zauważyć, że w następnych latach opublikowano wyniki kilku badań dotyczących psów [53, 54] oraz ludzi [55], kwestionujących hemodynamiczne znaczenie miejsca stymulacji komory serca. W badaniach Fletchera i wsp. [54] przeprowadzonych podczas cewnikowania serca porównywano efekt hemodynamiczny wewnątrzsercowej stymulacji prawego przedsionka, 3 miejsc RV i LV. Stwierdzono w większości nieistotnie statystycznie (bardzo małe grupy) korzystniejsze wyniki ciśnień w prawych i lewych jamach serca oraz objętości wyrzutowej i wskaźnika sercowego przy stymulacji przedsionkowej w porównaniu ze stymulacją komorową; najmniej korzystne wyniki uzyskano, stymulując drogę napływu prawej komory.

W kilku badaniach eksperymentalnych, w których stosowano stymulację 1-jamową, nie potwierdzono znaczenia sposobu aktywacji komór [54, 56], chociaż wyniki innych obserwacji, w których wykorzystano stymulację 1-jamową [57, 59] i 2-jamową [27, 38, 59], wykazały znaczący wpływ miejsca stymulacji na hemodynamikę. Prinzen i wsp. [7] uważają, że na negatywne wyniki pierwszych badań, w których stosowano stymulację 1-jamową, wpłynęło rozkojarzenie przedsionkowo-komorowe oraz niefizjologiczna częstość stymulacji (dla wytłumienia rytmu zatokowego), maskując efekt hemodynamiczny zmiany sposobu stymulacji.

### **Wpływ stymulacji na skurczową i rozkurczową czynność lewej komory**

Hemodynamiczny efekt zmiany stymulacji przedsionkowej na komorową był odmienny w wielu badaniach, choć ich wyniki wskazują, że zmiana sposobu stymulacji wiązała się z upośledzeniem czynności skurczowej i rozkurczowej. Najczulszym

wskaźnikiem upośledzenia czynności skurczowej okazała się maksymalna szybkość narastania ciśnienia w LV ( $LV\ dP/dt_{max}$ ), gdyż wartości tego parametru bardzo zmieniały się podczas zmian trybu stymulacji [27, 30, 60]. Sposób aktywacji komór bardziej wpływał na wartości objętości wyrzutowej niż wartości ciśnienia w LV [27, 30, 36, 60]. Wyraźniejsze zmiany objętości wyrzutowej tłumaczy się faktem, że na skutek modyfikacji aktywacji zmieniają się wartości podokresów skurczu; faza izowolumetryczna trwa dłużej, pozostawiając mniej czasu na wyrzut krwi [30]. Sugerowano też, że być może praca wyrzutowa (*stroke work*) jeszcze lepiej odzwierciedla efekty stymulacji, ponieważ zmiany ciśnienia skurczowego zachodzą równolegle do zmian objętości wyrzutowej [61]. Interpretując efekty hemodynamiczne stymulacji w aspekcie objętości wyrzutowej, należy pamiętać, że komorowa, a szczególnie wierzchołkowa stymulacja RV powoduje niedomykalność zastawki mitralnej zarówno u zwierząt [61], jak i u ludzi [62]. Niestety, we wszystkich badaniach zaprezentowano jedynie ocenę jakościową tego zjawiska. Dlatego też nie można określić, jaka część objętości wyrzutowej cofa się do lewego przedsionka [7].

Stymulacja komorowa ingeruje również głęboko w fazę rozkurczu serca. Na proces relaksacji LV wpływa bowiem wielkość obciążenia wstępnego i następczego oraz synchronia skurczu i rozkurczu [63]. Stymulacja komorowa, zwiększając niehomogenność skurczu i rozkurczu, wpływa na proces relaksacji, co potwierdza zachowanie się wartości lewo-komorowego  $dP/dt_{min}$  [27, 32, 61, 64] oraz (mniej wyrażone) zwolnione narastanie objętości wyrzutowej [32]. Wpływ stymulacji komorowej na relaksację wynika z niehomogenności skurczu i rozkurczu (zakładając niezmienny czas trwania skurczu poszczególnych obszarów serca) oraz ze zmiany objętości wyrzutowej (prawidłowa sekwencja aktywacji skurczu redukuje obciążenie późnorozkurczowe, a przez to zwiększa szybkość relaksacji) [63].

Do połowy lat 80. XX wieku w klinicznych obserwacjach hemodynamicznych następstw stymulacji serca prowadzono głównie badania eksperymentalne dotyczące przede wszystkim psów; w późniejszych latach przeprowadzono więcej badań u pacjentów — podczas prób hemodynamicznych, elektrofizjologicznych bądź operacji kardiochirurgicznych. Raichlen i wsp. [65], porównując efekt czasowej stymulacji niaserdziowej 2-jamowej i komorowej (u osób poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym), stwierdzili zdecydowaną przewagę znaczenia wykorzystania roli przedsionka nad lokalizacją niaserdziowej elektrody komorowej; u pacjentów z ciężkim

zweżeniem gałęzi zstępującej lewej tętnicy wieńcowej korzystniejsza okazała się nasierdziowa stymulacja drogi odpływu prawej komory, a u pozostałych — stymulacja koniuszka lewej komory.

W badaniach nad efektami stymulacji komorowej i przedsionkowo-komorowej technikami echokardiograficznymi Altieri i wsp. [66] stwierdzili paradoksalny ruch przegrody u 10 pacjentów i spłaszczony u 7 spośród 18 badanych, wnioskując, że krzywe ciśnień w LV zależą również od hemodynamiki RV i konfiguracji przegrody międzykomorowej (koncepcja Elzinga opublikowana w 1974 r.). Stymulacja z wierzchołka RV, powodując zmiany konfiguracji przegrody międzykomorowej, zmienia hemodynamikę LV, przyczyniając się do obniżenia EF; niekorzystne zmiany są bardziej nasilone u osób starszych. Od tego czasu publikuje się wyniki badań nad stymulacją prawokomorową u ludzi z wykorzystaniem coraz doskonalszych technik echokardiograficznych (3D ECHO). Wykazano w nich, że ten typ stymulacji upośledza regionalną i całkowitą efektywność skurczu poprzez upośledzenie odkształcania ściany tylnobocznej i opóźnienie szczytowego momentu wyrzutu, połączonych ze wzrostem objętości późnorozkurczowej, późnoskurczowej i obniżeniem frakcji wyrzutowej [67]. W ubiegłym roku przedstawiono wstępne wyniki wieloosrodkowego badania WHERE (*cross-over study*), z których wynika, że 6-miesięczna stymulacja komorowa powoduje istotny wzrost późnorozkurczowego wymiaru LV, zmniejszenie wartości frakcji skracania oraz obniżenie jakości życia zarówno w porównaniu z wartościami początkowymi, jak i po 6-miesięcznym okresie bez stymulacji komorowej [68].

Wprowadzenie izotopowej bramkowej angiografii (wentrykulografii) pozwoliło uzupełnić wiedzę w zakresie asynchronii skurczu serca przy stymulacji komorowej u ludzi. Już w 1985 r. Verna i wsp. [69] stwierdzili istotnie niższą EF przy stymulacji VAT (56%) i DVI (51%) niż przy stymulacji przedsionkowej lub rytmie zatokowym (62%). Udowodniono, że włączenie stymulacji komorowej powoduje bardzo istotne zaburzenia kurczliwości obu komór (asynchronia) poprzez wzajemną mechaniczną interakcję przeciwstawnych regionów serca będących w innym stanie podczas skurczu. W tym samym roku ukazało się również doniesienie Reynoldsa i wsp. [70], w którym porównano hemodynamiczne następstwa czasowej przedsionkowej i sekwencyjnej stymulacji u pacjentów poddawanych badaniu hemodynamicznemu; korzystniejsza okazała się stymulacja przedsionkowa, chociaż różnice wyników nie wszystkich parametrów były istotne. Jednocześnie autorzy ci zasugerowali wyłączenie

stymulacji komorowej, gdy nie jest ona niezbędna. W 1986 r. Verena i wsp. [71] przedstawili wyniki dalszych badań nad zastosowaniem technik izotopowych w ocenie kurczliwości serca u pacjentów wymagających stymulacji; okazały się zbliżone do uzyskanych we wcześniej cytowanym doniesieniu (redukcja EF o 9% przy przełączeniu stymulacji z przedsionkowej na tryb VAT i o 16% przy przełączeniu na tryb DVI). U wszystkich pacjentów przy włączeniu stymulacji komorowej występowały znaczne zaburzenia kurczliwości (asynchronia). Verena i wsp. [71] postulują próbę określenia specyficznego miejsca w LV, którego stymulacja powodowałaby bardziej synchroniczne skurcze lub podejmowanie prób stymulacji pęczka Hisa. Podobne badania, również z użyciem technik izotopowych, przeprowadzili później także inni autorzy, uzyskując zbliżone efekty [72]. Korzystając z tej techniki, Szili-Torok i wsp. [73, 74] w tym samym roku wykazali, że po 3 miesiącach stymulacji wierzchołka RV u pacjentów po ablacji łącza przedsionkowo-komorowego następuje obniżenie wartości EF mimo ustąpienia tachyarytmii i miarowej akcji serca; pogorszenie czynności LV autorzy wiąźali z następstwami stymulacji konwencjonalnej.

### **Przyczyny upośledzenia czynności serca jako pompy przez stymulację komorową**

Jednym z istotniejszych mechanizmów odpowiedzialnych za niekorzystny efekt stymulacji komorowej jest niedomykalność zastawki mitralnej [75, 76] spowodowana skurczem i ruchem przegrody międzykomorowej w czasie, gdy mięśnie brodawkowate nie zostały jeszcze napięte w efekcie wolnego przewodzenia mięśniowego. Drugim zasadniczym czynnikiem jest asynchroniczny skurcz różnych obszarów serca, włącznie z paradoksalnym ruchem przegrody [77], których następstwa opisano wcześniej. Warto zaznaczyć, że chociaż czas trwania zespołów QRS koreluje z nasileniem asynchronii [31, 78], nie zawsze związek ten ma charakter wyraźnej współzależności [27, 61]. Do ciekawych konkluzji prowadzą echokardiograficzne badania Sassone i wsp. [79] — konwencjonalna stymulacja DDD powoduje niedomykalność mitralną u 1/3 pacjentów, a do jej wystąpienia predysponuje głównie płeć żeńska, ze względu na nieco odmienną anatomię aparatu mitralnego. Należy zaznaczyć, że już wcześniej opublikowano doniesienia na temat wystąpienia ciężkiej, objawowej niedomykalności mitralnej w następstwie implantacji konwencjonalnego układu stymulującego [80, 81].

W badaniach Prinzena i wsp. [37], oceniających kolejność skurczu wielu obszarów LV (mapowanie skurczu LV) z wykorzystaniem techniki rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) wykazano, że liczba obszarów o obniżonej kurczliwości (o 50% niższej niż przy stymulacji przedsionkowej) była istotnie większa podczas stymulacji wierzchołka RV niż podczas stymulacji przypadkowej części LV, co wskazuje na większe upośledzenie czynności LV przy stymulacji prawokomorowej, mimo że szerokość zespołów QRS była mniejsza. Autorzy tłumaczą to faktem, że podczas stymulacji wierzchołka RV potencjał wnika do układu Purkiniego prawej odnogi, powodując wcześniejszą aktywację większego obszaru przegrody międzykomorowej. Znacząco opóźniona aktywacja wolnej ściany LV na skutek wolnego przewodzenia śródmięśniowego wywołuje typową 2-fazową formę skurczu mechanicznego [7]. Zmieniona sekwencja aktywacji i skurczu poszczególnych obszarów LV i zmieniony wektor naprężenia powodują adaptacyjną zmianę układu przestrzennego włókien mięśniowych (*myofibrillar disarray*) [12], stanowiący (poza kompensacyjnym przerostem włókien w jednych i zanikiem w innych obszarach) jeden z elementów remodelingu poststymulacyjnego serca [82]. Natomiast stymulacja podstawy LV wywołuje bardziej jednorodny skurcz dużego obszaru lewej komory, chociaż w odniesieniu do całego serca asynchronia i czas trwania zespołów QRS są większe [39]; jednocześnie dzięki mniejszej liczbie przedwcześnie aktywowanych obszarów czynność LV jest mniej zaburzona [37]. Nieco inne wytłumaczenie różnic następstw stymulacji lewo- i prawokomorowej przedstawili Little i wsp. [59], wykazując, że wcześniejsza aktywacja RV powoduje przedwczesny wzrost ciśnienia w RV, prowadząc do paradoksalnego ruchu przegrody ze wszystkimi jego konsekwencjami. Niezależnie od znaczenia właściwej synchronii skurczu obu komór również bardzo ważne jest zachowanie kierunku aktywacji i skurczu — od koniuszka w kierunku podstawy. Spośród wielu miejsc stymulacji koniuszek LV okazał się punktem najbardziej korzystnym [27, 57]. Stymulacja z dodatkowych miejsc raczej pogarsza niż poprawia efekt hemodynamiczny [27], co potwierdza znaczenie zagadnienia kierunku aktywacji i fali skurczu. W tym ujęciu korzystna sekwencja może mieć nawet większe znaczenie niż poprawa synchronii. Do powyższych ustaleń dobrze nawiązują opublikowane przed kilkoma miesiącami wyniki badań dokonanych podczas zabiegów kardiochirurgicznych u dzieci, w których porównano efekt hemodynamiczny stymulacji wierzchołka RV, wolnej

ściany i koniuszka LV. Tylko stymulacja ostatniego miejsca powodowała najmniejszą asynchronię skurczu LV (nie komór, lecz tylko LV), wyrażającą się najwyższymi wartościami ciśnienia tętna (*pulse pressure*) [84]. W ogromnej większości badań nad stymulacją wierzchołka RV koncentrowano się na jej wpływie na czynność lewej komory. Zauważono jednak, że ten typ stymulacji po dłuższym czasie prowadzi również do powiększenia prawej komory i prawego przedsionka, stanowiących następstwo niedomykalności zastawki trójdzielnej [85].

### **Badania nad stymulacją komorową u zwierząt z niewydolnością serca i zaburzeniami przewodzenia**

Większość wcześniej cytowanych badań wykonano u zwierząt bez patologii w sercu lub jedynie z blokiem przedsionkowo-komorowym wywołanym w celu uniknięcia pobudzeń fuzyjnych podczas stymulacji komorowej bądź przedsionkowo-komorowej. Jedynie dwa z nich [86, 87] przeprowadzono u zwierząt z wywołaną niewydolnością serca. Wyniki badań nad zwierzętami bez zaburzeń przewodzenia śródkomorowego okazały się podobne — stymulacja lewokomorowa była korzystniejsza od stymulacji prawokomorowej (wyższe wartości rzutu serca i  $dP/dt_{max}$  w LV), a w porównaniu ze stymulacją przedsionkową, stymulacja lewokomorowa powodowała mniejsze upośledzenie czynności serca. Jednoczesna stymulacja wierzchołków obu komór nie poprawiała efektów stymulacji w porównaniu ze stymulacją lewokomorową i prawidłową natywną aktywacją komór, choć preekscytacja LV o 20 ms (podczas stymulacji 2-komorowej) pozwoliła uzyskać lepsze wartości parametrów hemodynamicznych niż podczas rytmu zatokowego z natywną aktywacją komór. Również jednoczesna stymulacja podstawy RV z 2-ogniskową stymulacją (podstawa i wierzchołek) LV dawała większy rzut serca i większe  $dP/dt_{max}$  oraz  $dP/dt_{min}$  w LV w porównaniu z 1-ogniskową stymulacją wierzchołka LV [86, 87].

Kolejne doniesienia dotyczą już badań u psów z wywołanym ablacją blokiem lewej odnogi pęczka Hisa [88–90]. Jego efekt hemodynamiczny był identyczny z następstwami stymulacji wierzchołka RV, a zmiana miejsca stymulacji na wierzchołek LV znacząco poprawiała czynność serca. W analizie pętli ciśnienie/objętość (P/V) wykazano wzrost objętości wyrzutowej i pracy skurczowej głównie przy stymulacji wierzchołka lewej komory. Dołączenie dodatkowych miejsc stymulacji nie przyniosło dalszej poprawy [88–90]. Dodatkowym efektem badań było stwierdzenie, że stopień poprawy hemodynamiki

nie korelował z czasem trwania zespołów QRS, co według Prinzena i Peschowa [7] oznacza, że stymulacja lewokomorowa działa bardziej poprzez poprawę sekwencji aktywacji i skurczu niż przez polepszenie synchronii aktywacji.

Efekty stymulacji lewokomorowej u zwierząt z LBBB okazały się bardzo zbliżone do uzyskanych u pacjentów z niewydolnością serca i zaburzeniami przewodzenia śródkomorowego. Stymulacja endokardialna [91] bądź epikardialna [92] wolnej ściany LV były korzystniejsze niż stymulacja wierzchołkowa RV i natywna, lecz nieprawidłowa (w następstwie bloku odnogi) aktywacja komórek. Ponadto stymulacja lewokomorowa powodowała zbliżone efekty do stymulacji 2-komorowej, mimo wyraźnej różnicy czasu trwania zespołów QRS [92]. Sugeruje to, że 1-ogniskowa stymulacja lewokomorowa koryguje asynchronię skurczu spowodowaną blokiem lewej odnogi pęczka Hisa.

### **Badania nad następstwami komorowej stymulacji rosnącego serca**

Karpawich i wsp. [93] kilkanaście lat temu badali wpływ zaburzeń kurczliwości spowodowanych stymulacją komorową na rozwój młodego serca w aspekcie potencjalnych następstw morfologicznych stałej stymulacji serca u dzieci i młodzieży. Po badaniu hemodynamicznym i wywołaniu bloku całkowitego 3–4-miesięcznym szczeniętom wszczepiano epikardialny układ stymulujący typu komorowego zaprogramowany na fizjologiczną częstość rytmu. Po 4 miesiącach stwierdzono podwyższone wartości ciśnień w prawej jamie serca i tętnicy płucnej oraz dysfunkcję węzła zatokowego ze skłonnością do utrzymywania się wywołanego sztucznie trzepotania przedsionków. Autopsja wykazała umiarkowaną kardiomegalię z rozstrzenią RV, badanie mikroskopowe — zdeorganizowany układ komórek serca z ogniskami dystrofii i wapnienia, a badanie pod mikroskopem elektronowym — mitochondria różnej wielkości, często powiększone z nietypowym ułożeniem w komórce. Autorzy uznali powyższy obraz za kardiomiopatię postymulacyjną (*a primary pacing induced cardiomyopathy*), sugerując jak najwcześniejsze stosowanie możliwie najbardziej fizjologicznych metod stymulacji u dzieci i młodzieży [93]. W szczegółowych badaniach echokardiograficznych, obejmujących m.in. ocenę kurczliwości odcinkowej oraz doplerowskie wskaźniki wydolności mięśnia LV, przeprowadzone u młodzieży po średnio 10-letniej stymulacji komorowej, wykazano wyraźne upośledzenie zarówno czynności skurczowej, jak i rozkurczowej lewej komory. Zmiany korelo-

wały z wiekiem badanych i czasem trwania stymulowanych zespołów komorowych; autorzy postulują stosowanie stymulacji 2-komorowej u dzieci wymagających długotrwałej stałej stymulacji serca [82]. Podobne obserwacje poczynili Thambo i wsp. [94] u 21 młodych osób, którym w wieku kilkunastu lat implantowano ICD z powodu wrodzonego bloku całkowitego; okres stymulacji wynosił średnio 8 lat. Opóźnienie międzykomorowe było równe 60 ms, a śródkomorowe (przegroda-ściana tylna) — średnio 87 ms. Stwierdzono wyraźne opóźnienie skurczu LV wzdłuż osi długiej oraz zmieniony (w porównaniu z okresem przed zabiegiem i z osobami zdrowymi) stosunek grubości przegrody międzykomorowej do grubości ściany tylnej, a u 62% pacjentów doszło do znaczącego powiększenia wymiaru lewej komory [94]. Autorzy, podobnie jak i inni badacze, postulują stosowanie alternatywnych sposobów stymulacji u młodzieży wymagającej stałej stymulacji serca.

### **Kliniczne następstwa stymulacji wierzchołka prawej komory w świetle wyników uzyskanych w prospektywnych, wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych**

Jak wynika z przedstawionej analizy piśmiennictwa, już 10 lat temu istniało sporo danych dotyczących niekorzystnych następstw klasycznej stymulacji wierzchołka prawej komory. Stan wiedzy na ten temat autor niniejszego opracowania przedstawił w 2 pracach poglądowych [95, 96]. Ostatnio opublikowano kilka dużych artykułów poglądowych prezentujących aktualne informacje i podających jednoznaczną konkluzję dotyczącą niekorzystnych następstw konwencjonalnej stymulacji wierzchołkowej [7, 25]. Jednak dopiero po opublikowaniu wyników kilku ostatnich badań klinicznych szerzej doceniono znaczenie problemu.

W jednym z pierwszych badań randomizowanych, porównujących efekty stymulacji AAI i VVI w chorobie węzła zatokowego (*Danish Pacemaker Study*), wykazano lepszą przeżywalność chorych i rzadsze występowanie niewydolności serca, migotania przedsionków oraz niższy odsetek zatorów przy stymulacji AAI niż VVI. Autorzy łączyli to głównie z zachowaniem naturalnej sekwencji przedsionkowo-komorowej. Obecnie wiadomo, że istotną rolę odegrało zachowanie korzystniejszego (natywnego) sposobu aktywacji komórek [97].

Już wiele lat temu ze zdziwieniem zaobserwowano, że zastosowanie stymulacji fizjologicznej (DDD) nie zmienia zasadniczo przebiegu klinicznego choro-



by węzła zatokowego w porównaniu z zastosowaniem niefizjologicznej stymulacji komorowej. Interpretując te niepodważalne wyniki, należy uwzględnić również niekorzystne efekty elektrofizjologiczne konwencjonalnej stymulacji uszka prawego przedsionka. Ponadto u pacjentów ze stymulatorem DDD nie planowano programowania urządzenia na stymulację wyłącznie przedsionkową (program AAI); nie stosowano rutynowo nowoczesnych stymulatorów posiadających wiele algorytmów preferujących natywne przewodzenie przedsionkowo-komorowe (histereza opóźnienia przedsionkowo-komorowego ze skanowaniem wartości). Dlatego u większość pacjentów w przedstawianych poniżej badaniach stymulowano RV przez znaczącą część doby (zwykle około 60%). Z kolei nawet najprostszy stymulator 1-jamowy (SSI) można zaprogramować na względnie wolny rytm podstawowy oraz włączyć funkcję histerezy częstości rytmu. Takie najprostsze rozwiązanie powoduje, że odsetek stymulowanych pobudeń u większości pacjentów jest niewielki, a stymulator zapobiega skutecznie następstwom klinicznym gwałtowniejszych objawów niewydolności węzła zatokowego; ten typ stymulacji w zasadzie nie powoduje (u chorych bez ciężkiej niewydolności chronotropowej, a więc u znaczącego odsetka pacjentów z chorobą węzła zatokowego) niekorzystnych efektów stymulacji uszka prawego przedsionka i stymulacji RV z okolicy jej wierzchołka. Uwzględniając przedstawione informacje, należy przestrzec przed uproszczonym wnioskowaniem, że stymulacja VVI jest równie dobra jak stymulacja DDD i obie można bezpiecznie stosować u pacjentów z chorobą węzła zatokowego. Trzeba jednak wziąć pod uwagę niedoskonałości stymulacji DDD, konieczność powszechnej weryfikacji rozumienia pojęcia stymulacji fizjologicznej i poszukiwania alternatywnych sposobów stymulacji przedsionka i komory.

W dużym, obejmującym 2010 pacjentów prospektywnym, randomizowanym, trwającym 6 lat badaniu MOST (*MOde Selection Trial*), mającym na celu porównanie efektów stymulacji komorowej i przedsionkowo-komorowej w chorobie węzła zatokowego, udowodniono, że stymulacja uznana za fizjologiczną nie zmniejsza ryzyka zatorów, a jedynie nieznacznie redukuje odsetek występowania migotania przedsionków i niewydolności serca [13]. Dalsza analiza badania MOST, której celem było wyjaśnienie przyczyn braku istotnych różnic efektów stymulacji komorowej i przedsionkowo-komorowej w chorobie węzła zatokowego, wykazała, że częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca nie zależała od trybu stymulacji, lecz jedynie od odsetka stymulacji komorowej w ciągu doby. Stymula-

cja DDD powodowała wzrost ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, gdy odsetek stymulacji komorowej w okresie doby przekraczał 40% (hazard względny 2,99; 95%), a ryzyko wystąpienia migotania przedsionków wzrastało równoległe do odsetka stymulacji komorowej w ciągu doby [14].

Wbrew oczekiwaniom, w randomizowanym badaniu obejmującym 407 pacjentów, porównującym efektywność stymulacji VVI i DDD (*Pacemaker Selection in the Elderly*) nie wykazano różnic w jakości życia (QoL, *quality of life*) oraz umieralności [98]. Zbliżone wyniki przyniosło podobnie zaplanowane, lecz dotyczące znacznie większej liczby osób badanie CTOPP; nie wykazano w nim istotnych różnic w aspekcie występowania migotania przedsionków, zatorów oraz zgonów z przyczyn kardiogennych u 1474 pacjentów losowo włączonych do stymulacji VVI lub DDD [99].

Duże znaczenie miało opublikowanie wyników badania DAVID, którym objęto 506 pacjentów z EF wynoszącą poniżej 40%, zakwalifikowanych do implantacji ICD (VVI lub DDD). Wykazano w nim nieoczekiwanie niższą przeżywalność jednego roku (83,9% i 73,3%) oraz niższy odsetek hospitalizacji z powodu niewydolności serca (13,3% i 22,6%) u pacjentów z 1-jamowym ICD zaprogramowanym na częstość podstawową 40/min. Ryzyko wystąpienia zgonu lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca było wyższe u pacjentów z układem DDD niż VVI. Wyższy odsetek stymulacji komór w okresie doby (60%) obserwowano przy stymulacji DDDR — 70/min. Dowodzi to, że stymulacja RV może być wręcz szkodliwa u pacjentów z niewydolną lewą komorą [15]. Pogłębiona i rozszerzona analiza badania DAVID, w której wykazano wyższy odsetek złożonego kryterium oceny (zgon lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca) u pacjentów z DDD (22,6%) niż VVI (13,3%), wykazała, że odsetek stymulacji komór wynosił 3% w jednostkach VVI i 60% w jednostkach DDD. Autorzy jednoznacznie łączą gorsze efekty kliniczne u chorych z ICD ze stymulacją DDD z asynchronią komorową spowodowaną stymulacją komorową i sugerują stosowanie ICD z funkcją stymulacji AAI, które stymulację komory włączają jedynie w przypadku zaawansowanego bloku przedsionkowo-komorowego (planowane badanie DAVID II) lub ICD, które pozwolą na stymulację lewej komory [16].

W kolejnym prospektywnym randomizowanym badaniu porównującym stymulację AAI i DDD u osób z chorobą węzła zatokowego wykazano, że podczas średnio 3-letniego okresu obserwacji u pacjentów stymulowanych w trybie DDD dochodzi do znaczącego powiększenia lewego przedsionka

i obniżenia EF; u chorych poddanych stymulacji w trybie AAI nie obserwowano podobnych zmian [17]. Analizując dokładniej wyniki badań wykonanych w ramach cytowanej wcześniej próby, stwierdzono rzadsze występowanie migotania przedsionków (7% vs. 23%) u pacjentów z niewydolnością węzła zatokowego stymulowanych w trybie AAI w porównaniu z DDD [18].

### Podsumowanie

Wyniki wielu wcześniej cytowanych badań wykazały, że niekorzystne następstwa stymulacji komorowej są najbardziej nasilone przy stymulacji wierzchołka RV, co ma ogromne znaczenie, ponieważ właśnie to miejsce jest standardowe dla stymulacji komór u ludzi. Równie ważne jest stwierdzenie, że oprócz upośledzenia czynności tłoczącej [7] (co wykazano w eksperymentach), długotrwała stymulacja komorowa prowadzi do niekorzystnych zmian, takich jak asymetryczny przerost LV [100, 101], jej rozstrzeni [100, 102], zaburzeń układu włókien mięśniowych [11, 12], zwiększenia stężenia katecholamin w sercu [44] i zaburzeń perfuzji [44, 48, 49]. Połączenie niekorzystnego efektu hemodynamicznego z wymienionymi odległymi następstwami stymulacji [25] może wiązać się z wyższą chorobowością i śmiertelnością pacjentów ze stymulacją komorową w porównaniu z chorymi ze stymulacją przedsionkową [13–18, 97–99]. Dlatego od wielu lat poszukuje się alternatywnych, mniej niekorzystnych sposobów stymulacji komorowej (stymulacja drogi odpływu RV, 2-punktowa stymulacja RV, stymulacja 2-komorowa, 1-ogniskowa stymulacja LV, stymulacja pęczka Hisa, 2-miejscowa stymulacja LV).

Na podstawie przedstawionej analizy piśmiennictwa, w którym jednoznacznie potwierdzono niekorzystny efekt stałej stymulacji wierzchołka RV

(niezależnie od trybu stymulacji) i hemodynamiczną przewagę stymulacji przedsionkowej nad przedsionkowo-komorową u pacjentów bez ewidentnych zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego, można sformułować następujące wnioski o charakterze praktycznym:

1. u pacjentów z chorobą węzła zatokowego (35–45% osób kwalifikowanych do stałej elektrostymulacji) i implantowanym układem przedsionkowo-komorowym, jeżeli tylko jest to możliwe, warto podjąć próby zmiany trybu stymulacji (programu) na przedsionkową (wyłączając na czas nieokreślony kanał komorowy) lub tak zaprogramować opóźnienie przedsionkowo-komorowe, korzystając z histerezy opóźnienia przedsionkowo-komorowej, by w miarę możliwości komory były pobudzane w sposób naturalny;
2. u pacjentów wymagających stałej stymulacji komorowej z powodu znaczących zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego, zwłaszcza u osób z objawami niewydolności serca lub obniżoną EF, należy rozważyć alternatywne sposoby stymulacji komorowej (stymulacja drogi odpływu RV, 2-punktowa stymulacja RV, stymulacja 2-komorowa, 1-ogniskowa stymulacja LV);
3. uwzględniając większą świadomość niekorzystnego działania stymulacji wierzchołka RV i liczbę doniesień dotyczących jej efektów hemodynamicznych, morfologicznych i klinicznych oraz jednośrodkowych doświadczeń z alternatywnymi sposobami stymulacji prawokomorowej (stymulacja drogi odpływu RV, 2-punktowa stymulacja RV, 1-ogniskowa stymulacja LV), należy się spodziewać przeprowadzenia dużych, prospektywnych, wielośrodkowych, randomizowanych badań, a po opublikowaniu ich wyników — zmiany zaleceń autorytatywnych towarzystw kardiologicznych.

### Streszczenie

*Wyniki badań MOST i DAVID, które wykazały wyższą chorobowość i śmiertelność pacjentów stymulowanych z wierzchołka prawej komory w porównaniu z osobami ze stymulacją przedsionkową, przywróciły zainteresowanie rezultatami badań nad następstwami stymulacji z tego standardowego miejsca. Stymulacja taka powoduje, że włókna w obszarze wcześniej aktywowanym (przegroda międzykomorowa) skracają się głównie w okresie skurczu izowolumetrycznego i skurcz ten jedynie minimalnie pogłębia się w okresie wyrzucania, z następową przedwczesną relaksacją. Odwrotne zjawiska zachodzą w obszarach najpóźniej aktywowanych (przy podstawna część ściany tylnobocznej); włókna początkowo zostają znacząco rozciągnięte, by później podwoić głębokość skurczu z następową opóźnioną relaksacją, zaburzającą napełnianie.*

*Na skutek modyfikacji aktywacji zmieniają się wartości podokresów skurczu, a faza izowolumetryczna trwa dłużej, pozostawiając mniej czasu na wyrzut krwi. Istotnym mechanizmem odpowiedzialnym również za niekorzystny efekt stymulacji komorowej jest niedomykalność zastawki mitralnej, spowodowana skurczem i ruchem przegrody międzykomorowej w czasie, gdy mięśnie brodawkowate nie zostały jeszcze napięte w efekcie wolnego przewodzenia mięśniowego. Asynchroniczny skurcz dużych obszarów lewej komory, oprócz upośledzenia funkcji tłoczącej, prowadzi do przebudowy (remodeling poststimulacyjny) lewej komory (asymetryczny przerost a później jej rozstrzeń z zaburzeniem układu włókien mięśniowych). Powoduje on również wzrost stężenia katecholamin w sercu i zaburza perfuzję. Wyniki badań eksperymentalnych i wnioski z obserwacji klinicznych także potwierdzono w innych badaniach, takich jak Danish Pacemaker Study, Pacemaker Selection in the Elderly, A Randomized Comparison of Atrial and Dual-chamber Pacing, i uświadomili znaczenie problemu. Poszukuje się więc alternatywnych, mniej niekorzystnych sposobów stymulacji komorowej. Już dziś u pacjentów z chorobą węzła zatokowego i stymulatorem DDD warto podjąć próby zmiany trybu stymulacji (programu) na przedsionkową (wylączając na czas nieokreślony kanał komorowy) lub tak zaprogramować opóźnienie przedsionkowo-komorowe (korzystając z histerezy opóźnienia przedsionkowo-komorowego), by komory były pobudzane w sposób naturalny. U chorych wymagających stałej stymulacji komorowej, z objawami niewydolności serca lub obniżoną frakcją wyrzutową, należy rozważyć alternatywne sposoby stymulacji komorowej (stymulacja drogi odpływu prawej komory, dwupunktowa stymulacja prawej komory, stymulacja dwukomorowa, lub jednoogniskowa stymulacja lewej komory). (Folia Cardiol. 2005; 12: 613–626)*

**stymulacja wierzchołkowa, stymulacja prawej komory, asynchronia komorowa, kardiomiopatia poststimulacyjna**

## Piśmiennictwo

- Zoll P.M. Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electric stimulation. *N. Engl. J. Med.* 1952; 247: 768–771.
- Weirich W.L., Gott V.L., Lillehei C.W. The treatment of complete heart block by the combined use of a myocardial electrode and artificial pacemaker. *Surg. Forum* 1958; 8: 360–362.
- Furman S., Robinson G. The use of intracardiac pacemaker in the correction of total heart block. *Surg. Forum* 1958; 9: 245–248.
- Elmgvist A., Senning A. Implantable pacemaker for the heart. W: Thomas Ch.C. red. *Medical Electronics*. Illinois 1960; 253.
- Chardack W., Gage A.D., Greabath W. A transistorised self — contained, implantable pacemaker for the long-term correction of complete heart block. *Surgery* 1960; 48: 643–654.
- Lagergren H., Johansson L. Intracardiac stimulation for complete heart block. *Acta Chir. Scand.* 1963; 125: 562–566.
- Prinzen F.W., Peschar M. Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals. *PACE* 2002; 25: 484–498.
- Harrison T.R. Some unanswered questions concerning enlargement and failure of heart. *Am. Heart. J.* 1965; 69: 100–115.
- Herman M.V., Heinle R.A., Klein M.D., Gorlin R. Localised disorders in myocardial contraction. *N. Engl. J. Med.* 1967; 277: 222–232.
- Hotta S. Sequence mechanical activation of the ventricle. *Jpn. Circ. J.* 1967; 31: 1568–1575.
- Karpawich P.P., Justice C.D., Cavitt D.L., Chang C.H. Developmental sequelae of fixed-rate ventricular pacing in the immature canine heart: An electrophysiologic, hemodynamic and histopathologic evaluation. *Eur. Heart J.* 1990; 119: 1077–1083.
- Adomian G.E., Beazell J. Myofibrillar disarray produced in normal hearts by chronic electrical pacing. *Am. Heart J.* 1986; 112: 79–83.
- Lamas G.A., Lee K.L., Sweeney M.O. i wsp. Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1854–1862.
- Sweeney M.O., Hellkamp A.S., Ellenbogen K.A. i wsp. MOde Selection Trial Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2932–2937.
- Wilkoff B.L., Cook J.R., Epstein A.E. i wsp. Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular

- backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288: 3115–3123.
16. Wilkoff B.L. Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator trial investigators. The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial: rationale, design, results, clinical implications and lessons for future trials. *Card. Electrophysiol. Rev.* 2003; 7: 468–472.
  17. Nielsen J.C., Kristensen L., Andersen H.R., Mortensen P.T., Pedersen O.L., Pedersen A.K. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 614–623.
  18. Kristensen L., Nielsen J.C., Mortensen P.T., Pedersen O.L., Pedersen A.K., Andersen H.R. Incidence of atrial fibrillation and thromboembolism in a randomised trial of atrial versus dual chamber pacing in 177 patients with sick sinus syndrome. *Heart* 2004; 90: 661–666.
  19. Koch E. Der Kontraktionsablauf an der Kammer des Froschherzens und die Form der entsprechenden Suspensionscurve, mit besonderen Ausführungen über das-Alles-oder-nichts-Gesetz, die Extrasystole und den Herzalternans. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.* 1920; 181: 106–114.
  20. Wiggers C.J. Muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am. J. Physiol.* 1925; 73: 345–378.
  21. Myerburg R.J., Nilsson K., Gelband H. Physiology of canine intraventricular conduction and endocardial excitation. *Circ. Res.* 1972; 30: 217–243.
  22. Durrer D., van Dam R.T., Freud G.E., Janse M.J., Meijler F.L., Arzbaecher R.C. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation* 1970; 41: 899–912.
  23. Vassallo J.A., Cassidy D.M., Marchlinski F.E. i wsp. Endocardial activation of left bundle branch block. *Circulation* 1984; 69: 914–923.
  24. Vassallo J.A., Cassidy D.M., Miller J.M., Buxton A.E., Marchlinski F.E., Josephson M.E. Left ventricular endocardial activation during right ventricular pacing: Effect of underlying heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986; 7: 1228–1233.
  25. Vernooy K., Verbeek X.A., Peschar M., Prinzen F.W. Relation between abnormal ventricular impulse conduction and heart failure. *J. Interv. Cardiol.* 2003; 16: 557–562.
  26. Frazier D.W., Krassowska W., Chen P.-S. i wsp. Transmural activations and stimulus potentials in three dimensional anisotropic canine myocardium. *Circ. Res.* 1988; 63: 135–146.
  27. Prinzen F.W., van Oosterhout M.F.M., Vanagt W.Y., Storm C., Reneman R.S. Optimization of ventricular function by improving the activation sequence during ventricular pacing. *PACE* 1998; 21: 2256–2260.
  28. Boerth R.C., Covell J.W. Mechanical performance and efficiency of the left ventricle during ventricular stimulation. *Am. J. Physiol.* 1971; 221: 1686–1691.
  29. Badke R.F., Boinay P., Covell J.W. Effects of ventricular pacing on regional left ventricular performance in the dog. *Am. J. Physiol.* 1980; 238: H-858–H-867.
  30. Park R.C., Little W.C., O'Rourke R.A. Effect of alteration of left ventricular activation sequence on the left ventricular end-systolic pressure-volume relation in closed-chest dogs. *Circ. Res.* 1985; 57: 706–717.
  31. Burkhoff D., Oikawa R.Y., Sagawa K. Influence of pacing site on left ventricular contraction. *Am. J. Physiol.* 1986; 251: H-428–H-435.
  32. Zile M.R., Blaustein A.S., Shimizu G., Gaasch W.H. Right ventricular pacing reduces the rate of left ventricular relaxation and filling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1987; 10: 702–709.
  33. Grines C.L., Bashore T.M., Boudoulas H., Olson S., Shafer P., Wooley C.F. Functional abnormalities in isolated left bundle block. *Circulation* 1989; 79: 845–853.
  34. Bedotto J.B., Grayburn P.A., Black W.H. i wsp. Alterations in left ventricular relaxation during atrioventricular pacing in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 15: 658–664.
  35. Saxon L.A., Stevenson W.G., Middlekauff H.R., Stevenson L.W. Increased risk of progressive hemodynamic deterioration in advanced heart failure patients requiring permanent pacemakers. *Am. Heart J.* 1993; 125: 1306–1310.
  36. Prinzen F.W., Augustijn C.H., Arts T., Alessie M.A., Reneman R.S. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am. J. Physiol.* 1990; 259: H-300–H-308.
  37. Prinzen F.W., Hunter W.C., Wyman B.T., McVeigh E.R. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: Experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 1735–1742.
  38. Prinzen F.W., Augustijn C.H., Alessie M.A., Arts T., Delhaas T., Reneman R.S. The time sequence of electrical and mechanical activation during spontaneous beating and ectopic stimulation. *Eur. Heart J.* 1992; 13: 535–543.
  39. Wyman B.T., Hunter W.C., Prinzen F.W., McVeigh E.R. Mapping propagation of mechanical activation in the paced heart with MRI tagging. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: H-881–H-891.
  40. Boucher C.A., Pohost G.M., Okada R.D., Levine F.H., Strauss H.W., Harthorne J.W. Effect of ventricular pacing on left ventricular function assessed by radionuclide angiography. *Am. Heart J.* 1983; 106: 1105–1111.
  41. Nagai H., Takata S., Sakagami S. i wsp. Two-dimensional guided M-mode color tissue Doppler echocardiography in artificial preexcitation models. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1999; 12: 582–589.
  42. Ford L.E. Mechanical manifestations of activation in cardiac muscle. *Circ. Res.* 1991; 68: 621–637.
  43. Delhaas T., Arts T., Prinzen F.W., Reneman R.S. Regional fibre stress-fibre strain area as estimate of regional oxygen demand in the canine heart. *J. Physiol.* 1994; 477: 481–496.
  44. Lee M.A., Dae M.W., Langberg J.J. i wsp. Effects of long-term right ventricular apical pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 225–232.
  45. Owen C.H., Esposito D.J., Davis J.W., Glower D.D. The effects of ventricular pacing on left ventricular geometry, function, myocardial oxygen consumption

- and efficiency of contraction in conscious dogs. *PACE* 1998; 21: 1417–1429.
46. Baller D., Wolpers H.-G., Zipfel J., Bretschneider H.J., Hellige G. Comparison of the effects of right atrial, right ventricular apex and atrioventricular sequential pacing on myocardial oxygen consumption and cardiac efficiency: a laboratory investigation. *PACE* 1988; 11: 394–403.
  47. Tse H.F., Yu C., Wong K.K. i wsp. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: The effect of sites of electrical stimulation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1451–1458.
  48. Tse H.F., Lau C.P. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 744–749.
  49. Nielsen J.C., Bottcher M., Nielsen T.T., Pedersen A.K., Andersen H.R. Regional myocardial blood flow in patients with sick sinus syndrome randomized to long-term single chamber atrial or dual chamber pacing: effect of pacing mode and rate. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 1453–1461.
  50. Daggett W.M., Bianco J.A., Powell W.J. Jr., Austen W.G. Relative contributions of the atrial systole — ventricular systole interval and of patterns of ventricular activation to ventricular function during electrical pacing of the dog heart. *Circ. Res.* 1970; 27: 69–79.
  51. Kosowsky B.D., Scherlag B.J., Damato A.N. Re-evaluation of the atrial contribution to ventricular function. *Am. J. Cardiol.* 1968; 21: 518–524.
  52. Tanabe A., Mohri T., Ohga M. i wsp. The effects of pacing-induced left bundle branch block on left ventricular systolic and diastolic performances. *Jpn. Heart J.* 1990; 31: 309–317.
  53. Starzl T.E., Gaertner R.A., Webb R.C. The effects of repetitive electric cardiac stimulation in dogs with normal hearts, heart block and experimental cardiac arrest. *Circulation* 1955; 11: 952–962.
  54. Fletcher F.W., Theilen E.O., Lawrence M.S., Evans J.W. Effect of pacemaker location on cardiac function in complete a-v heart block. *Am. J. Physiol.* 1963; 205: 1232–1234.
  55. Benchimol A., Liggett M.S. Cardiac hemodynamics during stimulation of the right atrium, right ventricle and left ventricle in normal and abnormal hearts. *Circulation* 1966; 33: 933–944.
  56. Grover M., Glantz S.A. Endocardial pacing site affects left ventricular end-diastolic volume and performance in the intact anesthetized dog. *Circ. Res.* 1983; 53: 72–85.
  57. Lister J.W., Klotz D.H., Jomain S.L., Stuckey J.H., Hoffman B.F. Effect of pacemaker site on cardiac output and ventricular activation in dogs with complete heart block. *Am. J. Cardiol.* 1964; 14: 494–503.
  58. Gilmore J.P., Sarnoff S.J., Mitchell J.H., Linden R.J. Synchronicity of ventricular contraction: Observations comparing hemodynamic effects of atrial and ventricular pacing. *Br. Heart J.* 1963; 25: 299–307.
  59. Little W.C., Reeves R.C., Arciniegas J., Katholi R.E., Rogers E.W. Mechanism of abnormal interventricular septal motion during delayed left ventricular activation. *Circ. Res.* 1982; 65: 1486–1490.
  60. Rosenqvist M., Bergfeldt L., Haga Y., Ryden J., Ryden L., Owall A. The effect of ventricular activation sequence on cardiac performance during pacing. *PACE* 1996; 19: 1279–1287.
  61. De Swart H., Prinzen F.W., Peschar M. Pacing site influences contractility of the normal heart. *PACE* 2000; 23: 682 (streszczenie).
  62. Twidale N., Manda V., Holliday R. i wsp. Mitral regurgitation after atrioventricular node catheter ablation for atrial fibrillation and heart failure: Acute hemodynamic features. *Am. Heart J.* 1999; 138: 1166–1175.
  63. Brutsaert D.L., Sys S.U. Relaxation and diastole of the heart. *Physiol. Rev.* 1989; 69: 1228–1301.
  64. Zhou Q., Henein M., Coats A., Gibson D. Different effects of abnormal activation and myocardial disease on left ventricular ejection and filling times. *Heart* 2000; 84: 272–276.
  65. Raichlen J.S., Campbell F.W., Edie R.N., Josephson M.E., Harken A.H. The effect of the site of placement temporary epicardial pacemakers on ventricular function in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 1984; 70: 118–123.
  66. Altieri P.J., Toro J.M., Banchs H. Left ventricular dysfunction during right ventricular pacing. W: Gómez F.P. red. *Cardiac pacing*. Editorial Grouz, Madryt 1985; 542–547.
  67. Sogaard P., Kristensen L., Egeblad H., Andersen H.R. Left ventricular performance during atrial and dual chamber pacing. Late abstracts book of XII Congress on Cardiac Pacing and Electrophysiology. February 19–22, 2003, Hongkong; 24 (streszczenie).
  68. Padeletti I., Santini M., Ravazzi A., Orazi S. The „WHERE” Study: left ventricular performance with RV pacing. *Europace* 2004; 6 (supl. 1): 127 (streszczenie).
  69. Verna R., Cacucci R., Repetto S., Binaghi G. Regional asynchrony of ventricular correction during pacig studied by Fourier analysis of radionuclide angiography. W: Gómez F.P. red. *Cardiac pacing*. Editorial Grouz, Madryt 1985; 529–534.
  70. Reynolds D., Olson E.G., Burrow D.B., Thadani U., Lazzara R. Atrial versus atrio-ventricular pacing: a hemodynamic comparison. *PACE* 1985; 8II: 148 (streszczenie).
  71. Verna E., Casucci R., Repetto S., Binaghi G. Effects of pacing on regional contraction. Consequences of ventricular asynchrony on left ventricular performance. W: Markewitz A., Rödiger W. red. *Advances in physiological pacing*. Medplan, Monachium 1986; 73–77.
  72. Zhi L., Zhang S., Wang F. Effect of right ventricular DDD pacing on cardiac function and ventricular contraction synchrony. *Europace* 2001; 2 (supl. A): 35 (streszczenie).
  73. Szili-Tork T., Kimman G.H., Borghans R., Balk A., Roelandt J.R., Jordaens L.J. Deterioration of left ventricular function following atrio-ventricular node ablation and right ventricular apical pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Europace* 2001; 2 (supl. A): 36 (streszczenie).
  74. Szili-Tork T., Kimman G.H., Theuns D., Poldermans D., Roelandt J.R.T.C., Jordaens L.J. Deterioration of left ventricular function following atrio-ventricular node

- ablation and right ventricular apical pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Europace* 2002; 4: 61–65.
75. Maurer G., Torres M.A., Corday E., Haendchen R.V., Meerbaum S. Two-dimensional echocardiographic contrast assessment of pacing-induced mitral regurgitation: Relation to altered regional left ventricular function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1984; 3: 986–991.
  76. Mark J.B., Chetham P.M. Ventricular pacing can induce hemodynamically significant mitral valve regurgitation. *Anesthesiology* 1991; 4: 375–377.
  77. Nashimura R.A., Gersch B.J., Uliestra R.A., Osbon M.J., Ilstrup D.M., Helmes D.M. Hemodynamic and symptomatic consequences of ventricular pacing. *PACE* 1982; 5: 903–907.
  78. Karpawich P.P., Justice C.D., Chang C.-H., Gause C.Y., Kuhns L.R. Septal ventricular pacing in the immature canine heart: a new perspective. *Am. Heart J.* 1991; 121: 827–833.
  79. Sassone B., De Simone N., Parlangei G., Tortorici R., Biancoli S., Di Pasquale G. Pacemaker-induced mitral regurgitation: prominent role of abnormal ventricular activation sequence versus altered atrioventricular synchrony. *Ital. Heart J.* 2001; 2: 441–448.
  80. Vanderheyden M., Nellens P., Andries E., Goethals M. Pacing induced mitral regurgitation following radiofrequency ablation of the atrioventricular conduction system: case report and potential mechanism. *Chest* 1998; 114: 1776–1779.
  81. Cannan C.R., Higano S.T., Holmes D.R. Jr. Pacemaker induced mitral regurgitation: an alternative form of pacemaker syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1997; 20: 735–738.
  82. Tantengco M.V., Thomas R.L., Karpawich P.P. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 2093–2100.
  83. Tyers G.F.O. Comparison of the effect on cardiac function of single-site and simultaneous multiple site ventricular stimulation after A-V block. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1970; 59: 211–217.
  84. Vanagt W.Y., Verbeek X.A., Delhaas T., Mertens L., Daenen W.J., Prinzen F.W. The left ventricular apex is the optimal site for pediatric pacing: correlation with animal experience. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2004; 27: 837–843.
  85. Krupa W., Kozłowski D., Derejko P., Świątecka G. Pacing-induced remodeling of the right ventricle and atrium. *Progress in Clinical Pacing*, 3–6.12.2002, Rzym, Włochy, 91 (streszczenie).
  86. Fei L., Wroblewski D., Groh W., Vetter A., Duffin E.G., Zipes D.P. Effects of multisite ventricular pacing on cardiac function in normal dogs and dogs with heart failure. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1999; 10: 935–946.
  87. Hill M.R.S., Taepke R.T., Hilpisch K.E. i wsp. Independent pacing of right and left ventricles with biventricular pacing improves hemodynamics in heart failure. *Europace* 2000; 1: D41 (streszczenie).
  88. Prinzen F.W., van Oosterhout M.F.M., Vanagt W.Y.R. i wsp. Optimal sequence rather than minimal synchrony of activation improves ventricular function during ventricular pacing. *Eur. Heart J.* 1999; 20 (supl.): 464 (streszczenie).
  89. Liu L., Belalcazar A., Walcott G.P. i wsp. Heart failure therapies improve left ventricular electromechanical coordination in a canine model of left bundle branch block. *Circulation* 1999; 100 (supl. D): 122 (streszczenie).
  90. Prinzen F.W., Swart H.D., Peschar M. Optimal pacing regime for canine hearts with left bundle branch block. *Europace* 2000; 1: D107.
  91. Blanc J.J., Etienne Y., Gilard M. i wsp. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997; 96: 3273–3277.
  92. Kass D.A., Chen C.-H., Curry C. i wsp. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999; 99: 1567–1573.
  93. Karpawich P.P., Justice Ch.D., Cavitt D.L., Chang Ch.H. Developmental sequale of fixed — rate ventricular pacing in the immature canine heart: an electrophysiologic, hemodynamic and histopatologic evaluation. *Am. Heart J.* 1990; 119: 1077–1083.
  94. Thambo J.B., Bordachar P., Garrigue S. i wsp. Detrimental effects of long-term apical right ventricular pacing, on left ventricular dyssynchrony, morphology and function, in patients with congenital heart block. *Eur. Heart J.* 2004, 25 (supl.): 11 (streszczenie).
  95. Kutarski A. Hemodynamiczne następstwa stymulacji prawej komory serca. *ESS* 1995; 2: 168–173.
  96. Kutarski A. Stymulacja fizjologiczna — nowe spojrzenia i perspektywy. *ESS* 1995; 2: 240–245.
  97. Andersen H.R., Nielsen J.C., Thomsen P.E. i wsp. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1210–1216.
  98. Lamas G.A., Orav E.J., Stambler B.S. i wsp. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1097–1104.
  99. Connolly S.J., Kerr C.R., Gent M. i wsp. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1385–1391.
  100. Van Oosterhout M.F.M., Prinzen F.W., Arts T. i wsp. Asynchronous electrical activation induces inhomogeneous hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation* 1998; 98: 588–595.
  101. Prinzen F.W., Cheriex E.M., Delhaas T. i wsp. Asymmetric thickness of the left ventricular wall resulting from asynchronous electrical activation: a study in patients with left bundle branch block and in dogs with ventricular pacing. *Am. Heart J.* 1995; 130: 1045–1053.
  102. Prinzen F.W., Delhaas T., Arts T., Reneman R.S. Asymmetrical changes in ventricular wall mass by asynchronous electrical activation of the heart. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1993; 346: 257–264.