

# Problem nagłej śmierci sercowej w niewydolności serca

## The issue of sudden cardiac death in heart failure

Andrzej Kutarski

Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Lublinie

Zastoinowa niewydolność serca (CHF, *congestive heart failure*) dotyczy coraz większej populacji (w Europie ponad 6,5 mln) — rejestruje się 580 000 nowych rozpoznań rocznie; wśród hospitalizowanych pacjentów powyżej 65 rż. CHF stanowi najczęstsze rozpoznanie [1–3]. Zanim wprowadzono blokery enzymu konwertazy 90% chorych umierało z przyczyn sercowo-naczyniowych; 49% zgonów było efektem nasilenia niewydolności serca, 22% — arytmii, a 11% następstwem ostrego zawału serca [4]. Pomimo postępów diagnostyki i terapii śmiertelność w tej grupie chorych pozostaje nieakceptowalnie wysoka [5–13]. Roczna śmiertelność wśród pacjentów z CHF zwiększa się wraz z pogarszaniem się czynnościowej klasy krążenia i wynosi 5–15% w II klasie według NYHA, 20–50 w klasie III i 30–70 w klasie IV [7]. Odsetek nagłych śmierci sercowych (SCD, *sudden cardiac death*) zmniejsza się wraz z pogarszaniem się czynnościowej klasy krążenia i wynosi 50–80% w II klasie, do 30–50% w III klasie i 5–30% w klasie IV. W większości opracowań ocenia się, że zaburzenia rytmu stanowią dominującą przyczynę i mechanizm SCD. Powodem tylko niewielkiego odsetka SCD jest mechanizm zatorowy, w tym zator tętnicy płucnej i tętnic mózgowych [7]. Udział ostrego zawału serca jako bezpośredniej przyczyny zgonów chorych z niewydolnością serca ocenia się na około 25–30%, chociaż w niektórych opracowaniach wskazuje się na wyższy odsetek niearytmicznych zgonów [5–13]. Z analizy zgonów pacjentów z kardiomiopatiami

pierwotnymi wynika, że częstszym mechanizmem SCD są bradykardie i rozkojarzenie elektromechaniczne. Rodzaj arytmii wywołującej SCD u osób z CHF pozostaje nieznany; jedynie teoretyczne wyliczenia sugerują, że spośród chorych z CHF na tle kardiomiopatii niedokrwiennej utrwalony monomorficzny częstoskurcz komorowy jest arytmia inicjującą SCD u 20–60%, częstoskurcz polimorficzny bądź migotanie komór — u 20–40%, a bradykardia (niezależnie od rodzaju) — u 5–25%. W kardiomiopatiach nie-niedokrwienych rodzaje zaburzeń rytmu inicjujących SCD pozostają nieznanne. Należy podkreślić, że dotychczas nie znaleziono pewnych specyficznych markerów podwyższonego ryzyka SCD u pacjentów z CHF, choć udowodniono już niekorzystne znaczenie rokownicze poszerzenia zespołów QRS i obniżenia frakcji wyrzutowej [5–13].

Dokładniejsze poznanie patomechanizmów CHF w ostatnim dwudziestolecu spowodowało radykalne zmiany w leczeniu tego stanu patologicznego. Rutyną stało się stosowanie blokerów enzymu konwertazy angiotensyny lub/i blokerów receptora angiotensyny,  $\beta$ -blokerów, antagonistów aldosteronu i oszczędzających wydalanie potasu leków moczopędnych (poza wprowadzonymi wcześniej diuretykami pętlowymi); na znaczeniu straciły zaś glikozydy nasercowe [14]. Istotnym źródłem wiedzy o przyczynach zgonów chorych z CHF są wyniki wielośrodkowych (często międzynarodowych) prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych dotyczących klinicznej efektywności blokerów enzymu konwertazy, blokerów receptora angiotensyny,  $\beta$ -blokerów i antagonistów aldosteronu w leczeniu pacjentów z CHF. Cennym źródłem informacji okazały się też wyniki randomizowanych badań efektywności klinicznej stymulacji dwukomorowej, leczenia za pomocą implantowanego automatycznego kardiowertera-defibrylatora serca

Adres do korespondencji: Dr 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: 26.02.2004 r. Przyjęto do druku: 23.03.2004 r.  
 Praca finansowana z grantu KBN nr: 3 P05B 104 23.

(ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) oraz implantowalnych jednostek spełniających obie funkcje.

Blokery enzymu konwertazy w bardzo dużym stopniu wpływają na zjawisko remodelingu (zmiany funkcji i struktury zarówno miocytów, jak i *interstitium*), będące następstwem uszkodzenia serca i mogące stanowić podłoże arytmii [15]. W prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych (V-HeFT II, SOLVD — enalapril) wykazano ponad 20-procentową redukcję ryzyka zgonu z powodu niewydolności serca, zarówno u pacjentów z ciężką, jak i umiarkowaną jej postacią [16–19]. Analiza 34 badań klinicznych potwierdziła, że stosowanie leków z tej grupy prowadzi do znaczącego zmniejszenia śmiertelności chorych z CHF; co najważniejsze, zaobserwowano pewną tendencję do redukcji częstości nagłych zgonów [20]. W jednym z doniesień, opierając się na monitorowaniu holterowskim, wykazano, że enalapril zmniejszał częstość występowania nieutralnego częstoskurczu komorowego aż o 27% (w porównaniu z chorymi leczonymi dihydrałazyną) [17], choć obserwacji tej nie potwierdzono w innym badaniu [21]. Ocena działania antyarytmicznego blokerów enzymu konwertazy u chorych z CHF za pomocą standardowych metod jest niemożliwa. Uważa się, że zapobiegają one niekorzystnemu remodelingowi poprzez blokowanie mitogennego działania angiotensyny II i przez to zmniejszają ryzyko niedokrwienia [12]. Tę hipotezę potwierdzają wyniki badań eksperymentalnych prowadzonych na zwierzętach [22]. Nie bez znaczenia pozostaje korzystny wpływ tych leków na zjawisko przerostu. Być może w większym stopniu jest to efekt zmniejszenia utraty potasu, zmniejszenia hipersympatykotonii, pewnego działania  $\beta$ -blokującego bądź też innych, nieznanych jeszcze mechanizmów [15]. Warto zaznaczyć, że również w prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych nad efektami stosowania blokerów enzymu konwertazy u pacjentów po zawale serca i z obniżoną frakcją wyrzutową (SAVE [23], TRACE [24] i AIRE [25]) potwierdzono, poza znaczącą redukcją śmiertelności (o 20–30%), ewidentną tendencję do redukcji częstości nagłych zgonów. Stosowanie tych leków stanowi od kilku lat obowiązujący schemat leczenia niewydolności serca, co potwierdziły wyniki bardzo wielu badań [14].

Antagoniści angiotensyny II wywierają podobny efekt do blokerów enzymu konwertazy, jednak z pewnymi różnicami (m.in. nie wpływają na rozkład bradykininy) [13]. W badaniu ELITE (z zastosowaniem losartanu) wykazano podobny wpływ losartanu i kaptoprilu na redukcję śmiertelności u chorych z niewydolnością serca (o ok. 30%), jednak

zmniejszenie liczby nagłych zgonów sercowych było większe w grupie otrzymującej losartan [26]. Tego ostatniego spostrzeżenia nie potwierdził kolejny program ELITE II [27]. W ostatnim badaniu HeFT wykazano, że dodanie losartanu do standardowego leczenia niewydolności serca istotnie zmniejsza jedynie częstość występowania łącznego kryterium oceny (zgon lub resuscytacja, lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, lub konieczność zastosowania dożyłnej terapii lekami zwiększającymi kurczliwość serca) — o 13%; w wynikach tego badania nie ma informacji o częstości nagłych zgonów sercowych [28].

Wtórny hiperaldosteronizm, stanowiący stały element CHF, może sprzyjać występowaniu arytmii (utrata magnezu, potasu, nasilenie procesów włóknienia, aktywacja układu współczulnego i hamowanie przywspółczulnego) [5, 6, 8–12, 29]. W często cytowanym badaniu RALES [157] wykazano, że u pacjentów zaliczonych do IV klasy według klasyfikacji NYHA dołączenie niewielkiej dawki spironolaktonu do blokera enzymu konwertazy wpływa na zmniejszenie śmiertelności z powodów sercowych aż o 31% (łącznie ze zgonami z powodu progresji niewydolności serca i SCD). Należy podkreślić, że efekt ten stanowił wzmocnienie rezultatów klasycznego leczenia, a korzystne działanie tego leku tłumaczono bardziej działaniem cytoprotekcyjnym niż zapobieganiem hipokalemii [30].

Korzystne cytoprotekcyjne i antyarytmiczne działanie  $\beta$ -blokerów znane jest od 25 lat i wynika z wpływu tych leków na czynniki wywołujące niestabilność elektryczną, np. niedokrwienie, pobudzenie układu adrenergicznego i zahamowanie układu przywspółczulnego [12]. W 25 badaniach klinicznych obejmujących blisko 25 000 pacjentów wykazano, że  $\beta$ -blokery redukują śmiertelność o 23%, a częstość nagłych zgonów nawet o 32% [31] — działanie to tłumaczy się zapobieganiem najgroźniejszym arytmiom komorowym.

Karwedilol (nieselektywny  $\beta$ - i  $\alpha_1$ -bloker, wykazujący również działanie antyoksydacyjne) staje się lekiem stosowanym najczęściej [12–14]. W randomizowanym badaniu klinicznym (US *Carvedilol Study*) wykazano, że dołączenie tego leku do klasycznej terapii farmakologicznej niewydolności serca przyczynia się do zmniejszenia częstości zgonów aż o 65%, a częstości nagłych zgonów o 55% [32]. Korzystne efekty działania karwedilolu potwierdzono w badaniach przeprowadzonych u chorych z obniżoną frakcją wyrzutową po zawale serca (CAPRICORN) [33] i niewydolnością serca w IV klasie według NYHA (COPERNICUS), chociaż w tym ostatnim nie analizowano częstości występowania

SCD [34]. Równie korzystne efekty u pacjentów zaliczanych do III i IV klasy według NYHA przyniosło stosowanie bisoprololu w badaniu CIBIS-II *Study* — redukcja ryzyka zgonu o 32% i redukcja ryzyka SCD o 42%, chociaż efekt ten był istotny jedynie u chorych z kardiomiopatią niedokrwienną. W badaniu tym stwierdzono też bardzo dużą redukcję liczby hospitalizacji z powodu arytmii komorowych u chorych leczonych bisoprololem [35]. Zbliżone efekty uzyskano, stosując metoprolol — w randomizowanym badaniu klinicznym MERIT-HF wykazano redukcję ryzyka zgonu o 34% i redukcję ryzyka wystąpienia SCD o 41% [36]. Choć teoretycznie można się było spodziewać lepszych efektów w następstwie zastosowania pełnej  $\beta$ -blokady (receptorów  $\beta_1$  i  $\beta_2$ ), to jednak badania CIBIS-II i MERIT-HF nie potwierdziły tej hipotezy. Warto wspomnieć, że w retrospektywnej metaanalizie dwu dużych programów oceniających wartość profilaktycznego stosowania amiodaronu u chorych po zawale serca (EMIAT i CAMIAT) potwierdzono korzystne synergistyczne działanie skojarzenia tego leku z  $\beta$ -blokerem [37].

Od lat trwały próby zapobiegania groźnym arytmiom komorowym u chorych z CHF za pomocą leków antyarytmicznych, które przyniosły wyniki niezadowalające bądź odwrotne od oczekiwanych. W badaniu ESVEM u chorych z CHF oceniono efektywność antyarytmiczną dl-sotalolu, korzystając z monitorowania holterowskiego i elektrofizjologicznego. Stwierdzono redukcję śmiertelności i odsetka zgonów z przyczyn arytmicznych w porównaniu z lekami antyarytmicznymi z grupy Ia i Ic [38], lecz efekt antyarytmiczny dl-sotalolu tłumaczono głównie  $\beta$ -blokującym działaniem tego leku [39]. Przydatność D-sotalolu (pozbawionego działania  $\beta$ -blokującego) oceniono (negatywnie) u chorych po zawale serca z obniżoną frakcją wyrzutową (badanie SWORD), bowiem śmiertelność wśród chorych leczonych tym preparatem była nawet nieco większa; potwierdziło to decydujące znaczenie efektu  $\beta$ -blokującego [40]. Dofetilid jest również lekiem III klasy, blokującym kanał potasowy (część szybkiego późnego prądu potasowego), pozbawionym niekorzystnych działań hemodynamicznych. Preparat ten można stosować w leczeniu arytmii przedsionkowych u chorych z CHF. W badaniu DIAMOND-CHF potwierdzono, że dofetilid, pozwalając utrzymać rytm zatokowy, zmniejsza częstość hospitalizacji z powodu nasilenia niewydolności serca, nie wpływając na występowanie arytmii komorowych oraz śmiertelność w okresie obserwacji [41]. Również stosowanie azimilidu (blokującego wczesny i późny szybki prąd potasowy) u chorych

po zawale serca i z niską frakcją wyrzutową nie powodował istotnego zmniejszenia śmiertelności [42].

Najstarszym lekiem z III grupy jest amiodaron, działający na kanał potasowy, sodowy i wapniowy oraz posiadający pewne właściwości  $\beta$ -blokujące. W dwóch programach przeprowadzonych u 2500 chorych po zawale serca (CAMIAT i EMIAT) wykazano redukcję ryzyka SCD o 48% i 35% [43, 44]. Jednak w 2 kolejnych badaniach przeprowadzonych u pacjentów z CHF i niską frakcją wyrzutową (STAT-CHF i GESICA) [45, 46] nie stwierdzono istotnej statystycznie (jedynie wyraźną tendencję) redukcji częstości występowania SCD u chorych przyjmujących amiodaron, chociaż efekt był wyraźniejszy w podgrupie z nie-niedokrwienną kardiomiopatią oraz u pacjentów z akcją serca powyżej 90/min [46]. Jednocześnie w programach tych wykazano bezpieczeństwo leczenia amiodaronem i niski odsetek objawów niepożądanych; pozwoliło to rekomendować stosowanie tego leku w zapobieganiu arytmiom przedsionkowym u tych chorych.

Na podstawie wyników przedstawionych badań klinicznych stwierdzono, że terapia diuretykiem pętlowym lub oszczędzającym potas, blokerem enzymu konwertazy lub/i (kojarzenie akceptowane) antagonistą angiotensyny, selektywnym  $\beta$ -blokerem lub karwedilolem, antagonistą aldosteronu i — w przypadku współistnienia arytmii komorowych — amiodaronem, a nadkomorowych — amiodaronem bądź dofetilidem stanowi referencyjną metodę leczenia farmakologicznego niewydolności serca [14]. Mimo że wyniki terapii są obecnie znacząco lepsze niż przed kilkunastoma laty, to nadal zbyt wielu pacjentów z niewydolnością serca umiera w wyniku zaburzeń rytmu bądź niewydolności mechanicznej serca. Potwierdzają to wyniki badań nad efektywnością metod nefarmakologicznych, w których to grupy kontrolne stanowią pacjenci leczeni farmakologicznie zgodnie z obowiązującymi standardami.

Kolejnym, jakkolwiek czynionym jednocześnie krokiem, było poszukiwanie czynników pozwalających ocenić stopień zagrożenia (ryzyko) SCD u pacjentów z CHF. Taka ocena mogłaby pomóc wyselekcjonować podgrupę pacjentów szczególnie zagrożonych i zastosować u nich leczenie antyarytmiczne lub/i implantować kardiowerter-defibrylator serca [8, 11, 47–59]. Dotychczas nie ustalono jednoznacznych wskaźników takiego zagrożenia. Chociaż udowodniono, że w całkowitej liczbie zgonów odsetek nagłych zgonów jest tym mniejszy, im niższa jest klasa czynnościowa według NYHA i że najwyższy odsetek SCD obserwuje się u pacjentów w II i III klasie według NYHA [7], to jednak z powodu rosnącej śmiertelności w kolejnych klasach czynności-

wych rzeczywiście SCD częściej dotyczy pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca i wynosi w skali roku 2–4% wśród pacjentów w II klasie i 5–13% w III i IV klasie czynnościowej według NYHA [47]. Istotnym markerem SCD jest obecność wywiadu wieńcowego, bowiem morfologiczne wykładniki ostrego epizodu wieńcowego spotyka się podczas autopsji w tej grupie częściej niż wśród pozostałych zmarłych nagle chorych [48]. Za bardzo wartościowy wyznacznik ryzyka SCD uważa się stopień upośledzenia frakcji wyrzutowej. Koreluje on z ryzykiem SCD u osób z kardiomiopatią niedokrwieną [49], lecz zależność ta nie jest już tak wyraźna w kardiomiopatii nie-niedokrwiennej i co ważniejsze, niska frakcja wyrzutowa wskazuje jednak na większe ryzyko zgonu ze wszystkich przyczyn niż ryzyko SCD [50, 51]. Maksymalne zużycie tlenu, stężenie noradrenaliny i reniny oraz ANP (*atrial natriuretic peptide*) i BNP (*brain natriuretic peptide*) stanowią przydatne wyznaczniki stopnia zaburzeń metabolicznych i wtórnie zagrożenia SCD [51, 52]. Stopień uszkodzenia mięśnia sercowego i rozwoju tkanki włóknistej (stanowiących jeden z substratów arytmii [59]) dobrze odzwierciedlają zaburzenia przewodzenia między- i śródkomorowego (czyli po prostu czas trwania zespołów QRS) [53–55, 58] oraz stopień nasilenia asynchronii skurczu komór [56]. Mimo że obecność nieutralowanego częstoskurczu komorowego pozwala zidentyfikować chorych o podwyższonym zagrożeniu wystąpienia SCD [5, 8, 52, 53], to w badaniu PROMISE wskazano ograniczoną czułość i wysoki odsetek fałszywie pozytywnych wyników [60]. Obecność późnych potencjałów komorowych dowodzi zagrożenia arytmiami komorowymi u pacjentów po zawale serca [53, 61], przydatność tego parametru jest jednak wątpliwa u chorych z nie-niedokrwieną kardiomiopatią [62]. Zmienność rytmu serca u osób z niewydolnością serca jest znacząco obniżona, co istotnie pogarsza rokowanie [63]; wartość tego parametru jako wskaźnika stopnia zagrożenia wystąpieniem SCD jest wątpliwa [53, 64]. Wartościowym testem diagnostycznym pozwalającym określić zagrożenie arytmiami komorowymi u osób z chorobą wieńcową jest badanie odruchu z baroreceptorów [65]. Pozytywnie oceniono przydatność tego testu również u pacjentów z CHF; okazał się on niezależnym czynnikiem prognostycznym [66]. Wielkość dyspersji odstępu QT jako uznanego markera zagrożenia arytmiami komorowymi potwierdzono ostatnio u chorych z blokami wielowiązkowymi [59]. Nie przeprowadzono jednak dużych badań dotyczących wartości tego testu u pacjentów z CHF. Rozwój techniki umożliwił automatyczną analizę zmian mor-

fologii załamka T (*T-wave alternans*). Ten sposób oceny synchronii końcowej fazy repolaryzacji komór pozwala uzyskać dodatkowe, choć pośrednie informacje o obecności substratu arytmii, a wyniki wstępnych badań przeprowadzonych u chorych z CHF są obiecujące [67, 68].

Wprowadzenie do powszechnego użytku ICD wzbudziło pewne nadzieje związane z zapobieganiem SCD u pacjentów z CHF, chociaż duże, wieloosrodkowe badania kliniczne są prowadzone dopiero w ostatnich latach. Należy pamiętać, że roczna śmiertelność chorych z CHF zawiera się w granicach 4–50% zależnie od klasy czynnościowej według NYHA [18–21, 53]. Należało się spodziewać, że dzięki ICD uda się zredukować odsetek zgonów chorych z objawami II klasy czynnościowej o 50%, III klasy o 30% i IV klasy o 8% [47]. Ponieważ jednak roczna śmiertelność chorych z niewydolnością serca klasy III jest znacznie większa niż w przypadku klasy II, leczenie za pomocą ICD przez wiele lat traktowano jedynie jako uzupełniającą opcję terapeutyczną u pacjentów w większym stopniu zagrożonych wystąpieniem SCD. W latach 90. przeprowadzono trzy duże próby kliniczne (AVID, CIDS i CASH), porównujące efektywność leczenia farmakologicznego (głównie amiodaronem) i za pomocą ICD u 2000 pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu po epizodzie zatrzymania krążenia (prewencja wtórna) [69–71]. Kryteria włączenia nie obejmowały CHF, jednak u prawie wszystkich chorych frakcja wyrzutowa była obniżona (30–40%) i zostali oni zaliczeni do II i III klasy według klasyfikacji NYHA. W badaniach wykazano, że ICD wpływa na redukcję ryzyka SCD w okresie obserwacji odpowiednio z 11% do 5%, z 5% do 3% i z 12% do 2% [69–71]. Kolejne dwa badania kliniczne dotyczyły porównania efektywności leczenia za pomocą ICD i farmakoterapii w pierwotnej profilaktyce SCD u pacjentów z niską frakcją wyrzutową (średnio < 30%), bez przebytego epizodu zatrzymania krążenia (MADIT i MUSTT). Wykazano w nich wyraźną redukcję częstości SCD (odpowiednio z 13% do 3% w ciągu roku i z 37% do 9% przez 5 lat) [72, 73]. Kolejne randomizowane badanie (CAT) kwalifikujące do leczenia konwencjonalnego lub z wykorzystaniem ICD objęło pacjentów z kardiomiopatią zastoinową i frakcją wyrzutową poniżej 30%, jednak wobec niewielkiego (kilkanaście procent po 4 latach) odsetka śmiertelności nie wykazano przewagi leczenia za pomocą ICD [74]. Podobne wyniki uzyskano w kolejnym badaniu klinicznym (AMIO-VIRT), w którym porównano efektywność leczenia amiodaronem i ICD pacjentów z nieutralowanym częstoskurczem komorowym o etiologii innej niż kar-

diomiopatia niedokrwienna i CHF [75]. Ostatnio przedstawiono wyniki badania MADIT II [76], w którym oceniano efektywność leczenia za pomocą ICD chorych po zawale serca z niską (< 30%) frakcją wyrzutową. W badaniu wykazano, że zastosowanie ICD łącznie z klasyczną farmakoterapią powoduje redukcję zgonów o 31%, a nagłych zgonów aż o 61%. Redukcja śmiertelności wiązała się w pewnym stopniu z obecnością zaburzeń przewodzenia śródkomorowego, wynosiła bowiem odpowiednio 63%, 49% i 25% u pacjentów z QRS > 120 ms, ≥ 120 ms i < 120 ms [77], co potwierdza wcześniejsze sugestie o znaczeniu rokowniczym zaburzeń przewodzenia. W badaniu wykazano jednak wyższy odsetek progresji CHF u pacjentów z defibrylatorem (20% vs. 15%) [76]. Autorzy tłumaczą to niekorzystnymi następstwami stymulacji prawej komory u pacjentów z ICD. Jednym z ostatnich badań klinicznych porównujących efektywność amiodaronu i ICD u chorych z CHF jest SCD-HeFT [78]. Trwa opracowywanie jego wyników, a ich publikacji należy oczekiwać w najbliższych miesiącach. Należy zaznaczyć, że we wcześniejszych badaniach (CAT i AMIOVIRT) [74, 75] zaobserwowano nieistotnie (o kilka procent) wyższy odsetek zgonów w grupach leczonych za pomocą ICD. Biorąc pod uwagę bardzo niekorzystne hemodynamiczne następstwa stymulacji prawej komory z jej koniuszka obszernie przedstawione w piśmiennictwie polskim [79–81] oraz niekorzystne elektrofizjologiczne następstwa stymulacji uszka prawego przedsionka [82, 83] (w badaniach korzystano ze standardowych urządzeń ICD), wyniki badań nie budzą zdziwienia. Już bowiem w latach 70., 80. i następnych rozumiano mechanizm zaburzeń hemodynamicznych wywołanych zmienionym rozprzestrzenianiem się pobudzenia i niekorzystnie zmodyfikowaną mechaniką skurczu serca. Stymulacja komór z koniuszka prawej komory zmienia istotnie kierunek rozchodzenia się fali pobudzenia elektrycznego i (wtórnie) skurczu sekwencji poszczególnych segmentów komór, powodując znaczącą hemodynamicznie asynchronię różnych obszarów serca. Nieprawidłowa mechanika skurczu przyczynia się do zwolnienia szybkości narastania ciśnienia w lewej komorze, zmniejszenia ciśnienia skurczowego w lewej komorze i układzie tętniczym oraz wzrostu ciśnień w krążeniu płucnym i prawych jam serca. Frakcja wyrzutowa i wskaźnik sercowy obniżają się o 10–20% [84–87]. W sercu niewydolnym, pozbawionym mechanizmów kompensacyjnych, efektem jest postępujące pogarszanie stanu pacjenta. Do powszechnego zrozumienia i docenienia tego niekorzystnego zjawiska przyczyniło się opublikowanie wyników

badania DAVID [88]. Wykazano w nim, że u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową (50% w I klasie wg NYHA i 40% w II klasie wg NYHA) z defibrylatorem serca, stymulowanych w programie DDDR 70/min (60% rytmu stymulatorowego) i w programie VVI 40/min (1% rytmu stymulatorowego) istniały wyraźne różnice dotyczące wystąpienia zgonu lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (27% i 16%), hospitalizacji z powodu niewydolności serca (23% i 13%) oraz zgonu (10% i 6,5%). Wynik tego badania potwierdził niekorzystne odległe (18 miesięcy) następstwa stymulacji koniuszka prawej komory serca.

Prawdopodobnie Bakker i wsp. [89] jako pierwsi wskazali na możliwość znaczącej poprawy efektywności stymulacji serca poprzez jednoczesną stymulację obu jego komór, a korzyści płynące z takiego postępowania potwierdzili Foster i wsp. [90] (stymulacja epikardialna). Nieco później Cazeau i wsp. [91, 92], Grass, Mabo i Daubert wykazali wartość kliniczną stymulacji dwukomorowej u chorych z ciężką zastoinową niewydolnością serca. Nie wiadomo było jednak, czy poprawa wydolności krążenia (przesunięcie z klasy IV i III do II) obserwowana u większości pacjentów nie wpływa na zwiększenie ryzyka nagłego zgonu charakterystycznego dla niższej klasy czynnościowej. Rozważając to zagadnienie, należy przypomnieć wyniki dużego badania *European multicenter EVENTS study*, przeprowadzonego wśród 3280 osób ze stymulatorem (średni wiek — ok. 70 lat). Śmiertelność wynosiła w nim 12%, a odsetek nagłych zgonów — 5%. Przedstawiona w tabeli 1 metaanaliza wskazuje, że wśród 500 chorych leczonych za pomocą stymulacji dwukomorowej roczna śmiertelność wynosiła średnio 8% [93].

Metaanalizę dużych randomizowanych badań klinicznych przeprowadził w ubiegłym roku Bonano [94], wykazując, że częstość zgonów u pacjentów ze stymulacją dwukomorową (23/431; 4,9%) była nawet nieco niższa niż u chorych przydzielonych losowo do grupy leczonej zachowawczo (26/429; 6,0%).

Już w 1984 r. Mehra i wsp. [95] wykazali, że stymulacja dwukomorowa przerywa wywołany częstoskurcz komorowy i uniemożliwia jego indukcję u psów ze strefą niedokrwienia w lewej komorze, pod warunkiem lokalizacji jednej z elektrod możliwie blisko strefy czynnościowego bloku. Szesnaście lat później, wykonując u ludzi badania elektrofizjologiczne (S2 i S3 z wyzwalone z niezależnej elektrody), Ramaswamy i wsp. [96] potwierdzili, że stymulacja dwukomorowa utrudnia wyzwolenie monomorficznego częstoskurczu komorowego, a 2 lata później identyczny wniosek sformułowali Molhoek

**Tabela 1.** Nagłe zgony wśród pacjentów ze stymulacją dwukomorową**Table 1.** Sudden death in patients with biventricular pacing

Autor/źródło	Liczba pacjentów	Okres obserwacji [miesiące]	Nagłe zgony w okresie obserwacji	Nagłe zgony /12 miesięcy
Mascioli i wsp. [110]	82	12	4%	4%
Pettinati i wsp. [111]	36	8	3%	4,5%
Leclercq i wsp. [112]	50	15	12%	10%
Gras i wsp. [113]	68	10	6%	7%
Leclercq i wsp. [114]	70	17	9%	6,3%
Faerstrand i wsp. [115]	33	8	12%	18%
Carboni i wsp. [116]	18	12	5%	5%
Deharo i wsp. [117]	87	7	9%	9,3%
Rosanio i wsp. [118]	17	12	18%	18%
Razem	<b>Średnia ważona/miesiąc × 12</b>			<b>8,0%</b>

i wsp. [97]. Również Michalis i wsp. [98] (wykonując badania u owiec) potwierdzili, że jednoczesna stymulacja obu komór znacząco utrudnia wyzwolenie częstoskurczu komorowego trzema impulsami w warunkach niedokrwienia i podwyższonego ciśnienia. W innych badaniach wykazano, że ten sposób stymulacji przywraca synchronię repolaryzacji, skracając odstęp QT, dyspersję odstępu QT i czas trwania lewokomorowego potencjału monofazowego w porównaniu ze stymulacją koniuszka prawej komory [99]. Również w badaniach przeprowadzonych z wykorzystaniem monitorowania holterowskiego stwierdzono, że włączenie stymulacji dwukomorowej powoduje redukcję liczby pobudzeń dodatkowych komorowych i liczby epizodów nieutrwalonego częstoskurczu komorowego w porównaniu z rytmem zatokowym [100]. Już w 1999 r. Chatoor i wsp. [101] stworzyli nawet koncepcję, że ten typ stymulacji prowadzi do zjawiska częściowego remodelingu elektrycznego, czego wyrazem było ustępowanie późnych potencjałów komorowych oraz wzrost zmienności częstości rytmu zatokowego. Warto wspomnieć, że w tym samym roku podobne sugestie sformułowali również polscy badacze [102], potwierdzając te koncepcje w latach późniejszych [103]. W bieżącym roku, wykorzystując nową technikę rejestracji oceny załamka T (*microvolt T wave alternans*), pozwalającej ocenić stopień zagrożenia arytmiami komorowymi, Leung i wsp. [104] potwierdzili znaczną poprawę resynchronizacji repolaryzacji podczas stymulacji dwukomorowej. Sugestie sformułowane na podstawie wyników inwazyjnych i nieinwazyjnych badań elektrofizjologicznych potwierdzono w doniesieniach klinicznych o zmniejszeniu bądź ustąpieniu nawro-

tów nieutrwalonego częstoskurczu komorowego u pacjentów z komorowym układem resynchronizującym [105–109].

Dotychczasowa analiza piśmiennictwa pozwala na następujące ustalenia. U chorych ze stymulacją dwukomorową zdarzają się nagłe zgony pomimo znacznej poprawy klinicznej (10% rocznie), jednak częstość nagłych zgonów u pacjentów ze stymulatorem jest zbliżona do częstości takich zgonów u chorych bez stymulacji. Nie udowodniono dotychczas, czy stymulacja dwukomorowa istotnie zmienia ryzyko nagłego zgonu. Wyniki badań elektrofizjologicznych dowodzą jednak, że stymulacja taka utrudnia wyzwolenie częstoskurczu komorowego za pomocą stymulacji programowanej i u niektórych chorych przerywa tę arytmie; poprawia ona synchronię aktywacji komór (skraca QRS oraz czas trwania potencjału monofazowego), a także zwiększa synchronię repolaryzacji (zmniejszenie dyspersji QT, wzrost RMS40 i zmniejszenie LAS 40 w uśrednionym zapisie EKG wysokiego wzmocnienia, a także zmniejszenie mikrowoltowych zmian załamka T). Kliniczne obserwacje wskazują, że u niektórych chorych ewidentnie zmniejsza ona nasilenie arytmii komorowych.

Przypadki nagłych zgonów wśród chorych, u których po implantacji dwukomorowego układu stymulującego uzyskiwano nieraz zaskakująco dużą poprawę kliniczną (o dwie klasy czynnościowe wg NYHA) [110–118], wzbudzają jednak wciąż wątpliwości, czy i w jakim stopniu ten tryb stymulacji mógł przyczynić się do wystąpienia dramatycznie zakończonej arytmii komorowej. Istnieją bowiem badania, których wyniki mogą jednak sugerować możliwość pewnego działania proarytmicznego takiej stymulacji.

I tak, Pandrangi i wsp. [119] wykazali, że stymulując jednocześnie dwie komory, łatwiej wyzwoić częstoskurcz komorowy (89%) podczas programowanej stymulacji komór (S1, S2, S3 wyzwalane z obu elektrod komorowych) niż podczas jednoogniskowej stymulacji prawej komory (56%) u tych samych pacjentów. Province i wsp. [120] zaś, badając serca królików, stwierdzili, że znacznie łatwiej wywołać częstoskurcz komorowy za pomocą S2 wyzwalanego z miejsca kolizji dwu frontów powstałych podczas stymulacji dwukomorowej niż z tego samego miejsca podczas stymulacji komory prawej. Stymulację lewej komory ze względu na jej warunki często prowadzi się, wykorzystując energię nieznacznie przekraczającą wartość progu stymulacji. Zauważono jednak, że podczas stymulacji epikardialnej energią kilkakrotnie przekraczającą próg stymulacji front pobudzenia ma kształt elipsoidalny, zbliżony do koła. Stymulacja energią o wartościach okołoprogowych powodowała, że kształt rozchodzącej się fali pobudzenia był podłużny (przewodzenie wzdłuż włókien), z tendencją do powstawania obszarów aktywowanych z opóźnieniem po obu stronach miejsca stymulacji. Sugeruje to, że stymulacja na granicy progu stymulacji może być niebezpieczna [121]. Indywidualnie dobrane i zaprogramowane opóźnienie międzykomorowe (najczęściej niewielka preekscytacja lewej komory) pozwala zoptymalizować efekt hemodynamiczny stymulacji dwukomorowej i taką nową opcję stymulatorów dwukomorowych wykorzystuje się coraz częściej [122]. W eksperymencie przeprowadzonym na sercach świńskich wykazano jednak, że podczas dwukomorowej stymulacji epikardialnej z wolnych ścian prawej i lewej komory z opóźnieniem 20 ms łatwo powstaje częstoskurcz komorowy. Wskazuje to na fakt, że niejednoczasowa stymulacja komór, z dipolem w poprzek przebiegu włókien, może ułatwiać wyzwolenie arytmii [123]. Podczas stymulacji dwukomorowej jedna z elektrod komorowych stymuluje prawą komorę z jej wnętrza (stymulacja endokardialna), a druga — lewą komorę z jednej z żył serca (stymulacja epikardialna). Zmiana sekwencji aktywacji warstw serca w następstwie dodatkowej stymulacji epikardialnej powoduje wzrost dyspersji czasu trwania skorygowanego odstępu JT (JTc) w porównaniu z jednojamową stymulacją serca. Oznacza to wzrost „prześciennej” (*transmural*) dyspersji repolaryzacji, co może stanowić substrat arytmii [59, 124].

Podsumowując przedstawione wyniki badań i obserwacji, można stwierdzić, że u chorych ze stymulacją dwukomorową zdarzają się nagle zgony pomimo znacznej poprawy klinicznej (do 10% rocznie). Wykorzystanie „arytmogenego” prądu ano-

dalnego [125] przed wprowadzeniem stymulatorów prawdziwie dwukomorowych (stymulacja 2 komór z jednego kanału stymulatora przy szeregowym połączeniu elektrod) [126] mogło mieć znaczenie w przeszłości. Badania elektrofizjologiczne dowiodły, że łatwiej wyzwoić częstoskurcz komorowy, stymulując (S1–S3) dwie komory jednocześnie oraz wyzwalając S2 (S3) z miejsca kolizji dwu frontów. Sugerują one również, że stymulacja lewej komory za pomocą energii impulsów na granicy progu stymulacji stwarza warunki do powstawania stref opóźnionego przewodzenia, a także, że zaprogramowanie znaczącego opóźnienia międzykomorowego (uzasadnionego hemodynamicznie) może sprzyjać wystąpieniu arytmii, a sam sposób stymulacji dwukomorowej (stymulacja *endo-RV*, *epi-LV*) nasila „prześciennej” dyspersję repolaryzacji i może generować nowy substrat arytmii.

Pomimo przeprowadzenia wielu badań znaczenie stymulacji dwukomorowej w zapobieganiu SCD u pacjentów z CHF nie zostało jednoznacznie określone, na co złożyło się wiele przyczyn. Jest to względnie nowa metoda, która zaczęła zdobywać popularność 7 lat temu. Dopiero od ponad 2 lat dostępne stały się stymulatory z niezależnym kanałem lewokomorowym, umożliwiające stosowanie dowolnych trybów stymulacji i prowadzenie obserwacji porównawczych (dotychczas nie było możliwości porównania stymulacji DDD(RV) z DDD (BiV), porównywano tylko opcje  *pacing OFF* i  *pacing ON*). Dopiero pamięć holterowska współczesnych stymulatorów dwukomorowych umożliwia bardziej rzetelną ocenę arytmii komorowych. Jeszcze więcej danych wpływających na tę ocenę dostarcza analiza pamięci ICD z funkcją stymulacji dwukomorowej, programowanych okresowo jako RV/BiV  *pacing* — są one dostępne dopiero od 2001. Od kilku lat prowadzi się duże próby kliniczne, a ich wyniki być może przyniosą odpowiedź na pytanie, które z wielu działań stymulacji dwukomorowej mają istotne znaczenie w praktyce.

Kamieniem milowym w rozwoju nowoczesnej stymulacji serca było wprowadzenie na rynek nowoczesnych kardiowerterów-defibrylatorów serca wyposażonych w dodatkowy, niezależnie programowalny kanał do stymulacji lewej komory, a więc urządzeń pozwalających korzystnie zmodyfikować mechanikę skurczu serca i jednocześnie skutecznie zwalczać arytmie komorowe, minimalizujące ryzyko śmierci arytmicznej. Wprowadzenie do użytku tych urządzeń umożliwia śledzenie efektów leczenia za pomocą stymulacji bez ryzyka zgonu w mechanizmie migotania komór. Koncepcja powstania takich jednostek jest jednak znacznie star-

sza. Znany fakt nagłych i nieoczekiwanych zgonów u pacjentów, u których uzyskano znaczącą poprawę wydolności krążenia pod wpływem stymulacji dwukomorowej [110–118], oraz wątpliwości, czy taka stymulacja ma działanie proarytmiczne, jak również wskazania do jej zastosowania u niektórych pacjentów kwalifikowanych do wszczęcia ICD spowodowały, że od 1997 r. implantowano dwie niezależne jednostki u jednego pacjenta [127] (z ryzykiem ich interakcji) [128, 129]. Innym częściej stosowanym (również od 1997 r.) rozwiązaniem było połączenie obu metod (stymulacja dwukomorowa z kanału komorowego ICD przez rozgałęźnik Y), wprowadzone prawdopodobnie we Włoszech przez zespoły Trappe i wsp., Giata i wsp. oraz Bocchiaro i wsp. [130–132].

W 2000 r. opublikowano wynik randomizowanego badania klinicznego, w którym u połowy spośród 222 pacjentów z ICD, posiadających opcję stymulacji dwukomorowej (u chorych istniały wskazania do wszczęcia ICD i stymulacji dwukomorowej) pozostawiono aktywną funkcję stymulacji dwukomorowej, a u drugiej połowy czasowo (na okres miesięcznej obserwacji) wyłączono ją, zamieniając po miesiącu programy stymulacji w grupach. W badaniu nie wykazano różnicy w odsetkach zgonów spowodowanych arytmia w okresie 3 miesięcy po zabiegu [133]. W kolejnym randomizowanym badaniu klinicznym (Ventak-CHF), przeprowadzonym u chorych ze wskazaniami do stymulacji dwukomorowej (którym implantowano jednostkę posiadającą jednocześnie funkcję ICD), oceniano częstość interwencji ICD. W 3-miesięcznym okresie obserwacji odnotowano je aż u 34% pacjentów z wyłączoną funkcją stymulacji i u 16% z aktywną funkcją stymulacji dwukomorowej, co wskazało na fakt, że stymulacja dwukomorowa istotnie zmniejsza częstość interwencji ICD u chorych z niewydolnością serca (bez wskazań do ICD) [134]. W kolejnym randomizowanym badaniu klinicznym (MIRACLE ICD Trial) przeprowadzonym u 554 pacjentów ze wskazaniami do stymulacji dwukomorowej i jednocześnie ze wskazaniami do ICD (którym implantowano ICD z funkcją stymulacji dwukomorowej) porównano częstość występowania arytmii komorowych zarejestrowanych w pamięci urządzenia podczas 6-miesięcznego okresu obserwacji w podgrupach osób z włączoną i wyłączoną funkcją stymulacji dwukomorowej. Stwierdzono, że stymulacja dwukomorowa nie wpływa na częstość występowania arytmii komorowych u chorych z niewydolnością serca i wskazaniami do zastosowania ICD [135]. Pozornie inne wnioski można sformułować na podstawie wyników kolejnego randomizowanego badania przeprowadzonego u 511

pacjentów ze wskazaniami do stymulacji dwukomorowej i jednocześnie ze wskazaniami do ICD (randomizacja opierała się na możliwości implantacji elektrody lewokomorowej). W badaniu oceniano częstość zgonów w okresie 6-miesięcznej obserwacji w podgrupach różniących się możliwością stymulacji dwukomorowej. W badaniu wykazano, że zastosowanie klasycznego ICD bez równoczesnej stymulacji lewej komory znacząco pogarsza szansę przeżycia u chorych ze wskazaniami do ICD i stymulacji dwukomorowej. W badaniu nie oceniano jednak odsetka nagłych zgonów [136].

Najwięcej informacji dostarczyło wieloośrodkowe badanie COMPANION [137], do którego włączono pacjentów z niewydolnością serca z objawami III bądź IV klasy według NYHA, z frakcją wyrzutową poniżej 35%, QRS ponad 120 ms i bez wskazań do stałej stymulacji serca. Do grupy leczonej farmakologicznie zgodnie ze współczesnym stanem wiedzy przydzielono losowo 308 pacjentów, u 617 zastosowano dodatkowo dwukomorowy układ stymulujący, a u 595 — dwukomorowy układ stymulujący z funkcją ICD. Po roku odnotowano rzadsze występowanie zgonów lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w podgrupach chorych ze stymulacją dwukomorową (o 35%) i stymulacją dwukomorową z funkcją ICD (o 40%) w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko konwencjonalnie. Również odsetek zgonów (niezależnie od przyczyny i mechanizmu) był niższy (odpowiednio o 24% i 36%) niż w podgrupie pacjentów leczonych tylko farmakologicznie. Wyniki te zadecydowały o przerwaniu badania i są szczegółowo opracowywane; brak jeszcze informacji o nagłych zgonach i porównania częstości występowania arytmii. Uzyskane rezultaty upoważniły jednak do stwierdzenia, że zarówno stymulacja dwukomorowa, jak i stymulacja dwukomorowa z funkcją ICD redukują znacząco odsetek zgonów i hospitalizacji u chorych z CHF, a 2/3 efektów obserwowanych w przypadku stymulacji dwukomorowej z funkcją ICD wynika z samej tylko resynchronizacji komór [137, 138].

Dane uzyskane z badań klinicznych przyczyniły się do zarejestrowania przez *Food and Drug Administration* (FDA) w 2001 r. — stymulatora dwukomorowego, a w lipcu 2002 r. — stymulatora dwukomorowego z funkcją ICD (czyli defibrylator DDD z funkcją stymulacji dwukomorowej) do powszechnego stosowania w Stanach Zjednoczonych. Połączone komisje ACC/AHA/NASPE we wrześniu 2002 r. uznały zaś stymulację dwukomorową za standardową (gr. IIa) metodę leczenia niewydolności serca (przy uwzględnieniu klasycznych wskazań) oraz włączyły do grupy wskazań IIa zastosowanie



defibrylatora z funkcją stymulacji dwukomorowej, bez konieczności inwazyjnego badania elektrofizjologicznego u pacjenta wymagającego stymulacji dwukomorowej [139]. Do chwili ukazania się nowych zaleceń w praktyce klinicznej połączenie stymulacji dwukomorowej z ICD (wykorzystując jedno przeznaczone do tego urządzenie, stymulujące dwie komory z kanału komorowego defibrylatora bądź implantując dwa niezależne urządzenia) stosowano jedynie u pacjentów ze wskazaniami do implantacji ICD i do resynchronizacji komór — klasa czynnościowa III lub IV wg NYHA, frakcja wyrzutowa < 35%, QRS > 135 ms lub (częściej) objawy znaczącej asynchronii w badaniu ultrasonokardiograficznym (dawniej: czas trwania fali zwrotnej > 450 ms, czas napełniania lewej komory < 200 ms i obecność późnorozkurczowej mitralnej fali zwrotnej, obecnie: opóźnienie rozpoczęcia wyrzutu aortalnego względem początku QRS > 150 ms bądź opóźnienie rozpoczęcia wyrzutu aortalnego względem płucnego > 50 ms). Ocenia się, że u 10–20% pacjentów kwalifikowanych do implantacji ICD wskazania do stymulacji dwukomorowej stwierdza się już w momencie kwalifikacji [140, 141], i co najważniejsze — na skutek niekorzystnych następstw stymulacji prawokomorowej w okresie obserwacji odsetek ten wzrasta o 1/3 [141, 142]. Ustalenia te można odnieść do wyników analizy przyczyn śmiertelności chorych z ICD, w której wykazano, że aż 50% pacjentów umiera z powodu nasilenia niewydolności serca i niewydolności mechanicznej serca [142, 143].

Postępy w farmakoterapii CHF [stosowanie blokerów enzymu konwertazy lub/i blokerów receptora angiotensyny II,  $\beta$ -blokerów, antagonistów aldosteronu i leków moczopędnych oszczędzających wydalanie potasu (poza diuretykami pętlowymi) oraz względnie bezpiecznych u chorych z niewydolnością serca leków pomagających utrzymać rytm zatokowy (amiodaron, dofetilid)] umożliwiły uzyskanie znaczących wyników w walce z SCD w omawianej grupie pacjentów. Podkreśla się znaczenie utrzymania rytmu zatokowego tak długo, jak tylko jest to możliwe. Dalszy postęp może wiązać się z rozwojem metod nefarmakologicznych (leczenie za pomocą ICD, przedsionkowych i komorowych stymulacji resynchronizujących bądź — w wybranych sytuacjach — lepiej urządzeń posiadających obie te funkcje). Niezwykle korzystne działanie resynchronizacji komór (stymulacji dwukomorowej) zostało udowodnione, podobnie jak efekt zastosowania urządzenia posiadającego opcje stymulacji dwukomorowej i ICD. Powszechniejsze stosowanie tych ostatnich jest obecnie utrudnione głównie ze

względem na czynniki ekonomiczne i stosuje się je w praktyce u pacjentów z klasycznymi wskazaniami do implantacji ICD i stymulacji dwukomorowej [138]. Wskazania obejmują również chorych bez klasycznych wskazań do ICD, lecz z podwyższonym ryzykiem SCD ustalonym na podstawie oceny markerów nieinwazyjnych (frakcja wyrzutowa < 35%, wymiar rozkurczowy lewej komory > 6 cm, wysokie stężenie BNP czy obecność nieutralonego częstoskurczu komorowego w monitorowaniu holterowskim). Należy podkreślić, że wobec wątpliwej wartości markerów zagrożenia SCD, zwłaszcza w kardiomiopatii nie-niedokrwiennej, komisje ACC/AHA/NASPE w 2002 r. uznały za wskazane (gr. IIa) zastosowanie stymulatora dwukomorowego z funkcją ICD, bez konieczności inwazyjnego badania elektrofizjologicznego u pacjenta wymagającego stymulacji dwukomorowej [139]. Pewne nadzieje na możliwość uzyskania poprawy kurczliwości niewydolnego serca (u chorych bez asynchronii komór) budzi nowa koncepcja stymulacji w okresie refrakcji; jest to jednak metoda poddawana pierwszym próbom klinicznym [144, 145]. Obecnie poprawy wyników leczenia pacjentów z CHF należy upatrywać w coraz powszechniejszym rozumieniu elektrofizjologicznych i hemodynamicznych następstw stymulacji serca (wymaga jej ok. 30% pacjentów). Najważniejsze wydaje się rozumienie niekorzystnych następstw stymulacji koniuszka prawej komory, głównie w aspekcie powodowania asynchronii skurczu komór (z wszystkimi wybitnie niekorzystnymi jej następstwami) u pacjentów z natywnymi nieposzerzonymi zespołami QRS [79–88, 146]. Warto wspomnieć wyniki ostatniej próby klinicznej DAN-PACE, w której wykazano, że u chorych z „czystą” chorobą węzła zatokowego znacznie rzadziej dochodzi do utrwalonego migotania przedsionków podczas stymulacji AAI niż stymulacji DDD [146]. Potwierdziło to niekorzystny efekt stymulacji koniuszka prawej komory nawet u chorych bez niewydolności serca. Powszechnie komentuje się obecnie wyniki programu DAVID, które również potwierdziły niezbicie konieczność preferencji zachowania natywnej aktywacji komór lub — pośrednio — stosowania innych sposobów stymulacji komór niż klasyczna stymulacja koniuszkowa [80, 88, 146]. Coraz częściej bowiem wyrażana jest opinia, że u pacjenta z obniżoną frakcją wyrzutową i CHF oraz ze wskazaniami do stymulacji komory (zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego) należy *a priori* rozważyć implantację układu stymulującego obie komory, nie czekając na ujawnienie się pełnych wskazań do stymulacji dwukomorowej w następstwie niefizjologicznej stymulacji prawej komo-

ry. Ten sposób rozumowania powinien też dominować podczas kwalifikacji do implantacji ICD pacjentów z niską frakcją wyrzutową i CHF. U chorych bez zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego, kwalifikowanych do implantacji układu DDD z powodu niewydolności węzła zatokowego lub kwalifikowanych do implantacji dwujamowego ICD, należy tak programować opóźnienia przedsionkowo-komorowe (wykorzystując jednocześnie histerezę opóźnienia przedsionkowo-komorowego), by preferować aktywację komór poprzez układ przewodzący. Powszechniejsze stosowanie alternatywnych sposobów stymulacji przedsionków (stymulacja wiązki Bachmanna [147], stymulacja dolno-tylno-przegrodowa [148], dwumiejscowa stymulacja prawego przedsionka [149], stymulacja dwuprzedSIONKOWA [82]) zamiast proarytmicznej (przy obecności zaburzeń przewodzenia w przedsionkach, co jest niemal regułą w CHF) stymulacji uszka przedsionka powinno uświadamiać znaczenie zachowania rytmu zatokowego, a przez to zapobiegać powikłaniom zatorowym oraz nasileniu objawów niewydolności serca.

### Piśmiennictwo

1. Kannel W.B., Belanger A.J. Epidemiology of heart failure. *Am. Heart J.* 1991; 121: 951–956.
2. Catuzzo B., Bobbio M., Ciancamerla F., Trevi G.P. Epidemiology of congestive heart failure: an increasing health problem in the new millennium. *Progress on diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias. Proceedings of the VIII Southern Symposium on cardiac pacing and the 2<sup>nd</sup> International Congress of the Mediterranean Society of Pacing Electrophysiology.* Red. Adornato E. Edizioni Luigi Pozzi 2002: 41–49.
3. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology: Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur. Heart J.* 1995; 16: 212–217.
4. Kjekshus J. Arrhythmias and mortality in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65: 421–481.
5. Kenda F.M. Sudden death in congestive heart failure. The dimension of the problem. *G. Ital. Cardiol.* 1999; 29: 33–37.
6. Orn S., Dickstein K. How do heart failure patients die? *Eur. Heart J.* 2002; 4 (supl. D): 59–65.
7. Kacet S. Mechanisms of death in heart failure patients. *Progr. Biomed. Res.* 1999; 4 (supl. A): 78 (streszczenie).
8. Cleland J.G.F., Chattopadhyay S., Khand A., Houghton T., Kaye G. Prevalence and incidence of arrhythmias and sudden death in heart failure. *Heart Failure Rev.* 2002; 7: 229–242.
9. Krishnan S.C., Schuger C.D., Goldstein S. Sudden death in heart failure: underlying electrophysiological mechanisms. *Heart Failure Rev.* 2002; 7: 255–260.
10. Garrigue S., Reuter S., Jais P., Haissaguerre M. Prevalence and mechanisms of ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Proceedings of the VIII Southern Symposium on cardiac pacing and the 2<sup>nd</sup> International Congress of the Mediterranean Society of Pacing Electrophysiology.* Red. Adornato E. Edizioni Luigi Pozzi 2002; 71–76.
11. Bayes de Luna A., Guindo J., Martinez-Rubio A., Bayes-Genis A., Vinolas X. Mechanisms of SCD in patients with ischemic heart disease. *G. Ital. Cardiol.* 1999; 29: 37–42.
12. Sweeney M.O. Sudden death in heart failure associated with reduced left ventricular function: Substrates, mechanisms and evidence-based management. *PACE* 2001; 24: 1002–1022.
13. Aliot C., de Chillou C., Sadoul N. Ventricular instability and sudden death in patients with heart failure: lessons from clinical trials. *Eur. Heart J.* 2002; 4 (supl. D): 31–42.
14. McMurray J., Cohen-Solal A., Dietz R. i wsp. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers and spironolactone in heart failure: Putting Guidelines into Practice. *Eur. J. Heart Failure* 2001; 2: 495–502.
15. Aliot E., de Chillou C., Magnin-Poull I. Can non anti-arrhythmic drugs prevent sudden cardiac death? W: Aliot E., Clementy J., Prystowsky E.N. red. *Fighting sudden cardiac death: A worldwide challenge.* Futura Publ. Comp. Armonk, New York. 2000; 617–635.
16. Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S. i wsp. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 303–310.
17. Flether R., Cintron G., Johnson G., Orndorff J., Carson P., Cohn J.N. Enalapril decreases prevalence of ventricular tachycardia among patients with chronic congestive heart failure. *The V-HeFT II Cooperative Studies Group. Circulation* 1993; 87: 49–55.
18. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 685–691.
19. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 293–302.
20. Garg R., Yusuf S. Overview of randomised trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity among patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450–1456.
21. Pratt C., Gardner M., Pepine C. Lack of long-term ventricular arrhythmia reduction by enalapril in heart failure patients: A double-blind, parallel placebo controlled trial *Circulation* 1991; 84: 348 (streszczenie).

22. Elfelah M.S., Ogilvie R.I. Effect of vasodilator drugs on coronary occlusion and reperfusion arrhythmias in anesthetized dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1985; 7: 826–832.
23. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. i wsp. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results on the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigation. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 669–677.
24. Kober L., Trep-Pederson C., Carlsen J.E. A clinical trial on the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1670–1676.
25. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821–828.
26. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. i wsp. Randomised trial of Losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747–752.
27. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. i wsp. Effects of losartan compared with captopril on mortality and morbidity in patients with symptomatic heart failure: randomised trial — the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–1587.
28. Cohn J.N., Tognoni G. for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomised trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *New Engl. J. Med.* 2001; 345: 1667–1675.
29. Helfant R.H. Short- and long-term mechanisms of sudden cardiac death in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65 (supl. K): 41–43.
30. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. i wsp. The effect of spironolactone on morbidity and mortality among patients severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709–717.
31. Held P.H., Yusuf S. Effect of beta-blockers and calcium channel blockers in acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 1993; 14 (supl. F): 18–25.
32. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. i wsp. The effect of carvedilol on morbidity and mortality among patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1349–1355.
33. The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385–1390.
34. Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B. i wsp. Carvedilol — prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1651–1658.
35. CIBIS-II investigators and committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
36. MRRIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.
37. Boutitie F., Boissel J.P., Connolly S.J. i wsp. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators. *Circulation* 1999; 99: 2268–2275.
38. Mason J.W. for ESVEM investigators. A comparison of electrophysiologic testing with Holter monitoring to predict antiarrhythmic efficacy for ventricular arrhythmias. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 445–451.
39. Reiffel J.A., Hahn E., Hartz V. Reiter M.J. Sotalol for ventricular tachyarrhythmias: beta-blocking and class III contributions and relative efficacy versus class I drugs after prior drug failure. ESVEM investigators. Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 1048–1053.
40. Waldo A.L., Camm A.J., DeRuyter H. i wsp. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SVORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet* 1996; 348: 7–12.
41. Torp-Pedersen C., Moller C., Bloch-Thomsen P.E. i wsp. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on the Dofetilide Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 857–865.
42. Camm A.J., Karam R., Pratt C. The azimilide post-infarct survival evaluation. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81 D: 35–39.
43. Cairns J.A., Connolly S.J., Roberts R., Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 675–682.
44. Julian D.G., Camm A.J., Frangin G., Munoz A., Schwartz P.J., Simon P. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction. EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667–674.
45. Singh S.N., Flether S.G., Fisher S.G. i wsp. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 77–82.

46. Doval H.C., Nul D.R., Grancelli H.P., Perrone S.W., Bortman G.R., Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994; 344: 493–498.
47. Stevenson W.G., Stevenson L.W. Prevention of sudden death in heart failure. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001; 12: 112–114.
48. Uretsky B.F., Thygesen K., Armstrong P.W. i wsp. Acute coronary findings in heart failure patients with sudden death: results from the assessment of treatment with lisinopril and survival (ATLAS) trial. *Circulation* 2000; 102: 611–616.
49. Bigger J.T., Fleiss J.L., Kleiger R., Miller J.P., Rolnitzky L.M. The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69: 250–258.
50. Kober L., Torp-Pedersen C., Elming H., Burchardt H. on behalf of the TRACE Study Group: Use of left ventricular ejection fraction or wall motion score index in predicting arrhythmic death in patients following an acute myocardial infarction. *PACE* 1997; 20: 2553–2559.
51. Cohn J., Johnson G., Shabetai R., Loeb H., Tristani F., Rector T., Smith R., Flether R. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 (supl. VI): 5–16.
52. Swedberg K., Eneroth P., Kjeksus J., Wilhelmson L. for the CONSENSUS Trial Study Group. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82: 1730–1736.
53. Baldasseroni S., Opasich C., Gorini M. i wsp. 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.
54. Iuliano S., Fisher S.G., Karasik P.E., Fletcher R.D., Singh S.N. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am. Heart J.* 2002; 143: 1085–1091.
55. Turitto G., El-Sherif N. Identification of patients with heart failure and high arrhythmic risk. W: Adornato E. red. Progress on diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias. Edizioni Luigi Pozzi s.r.l., Rzym 2002; 60–69.
56. Gessner M., Blazek G., Klosch C., Gruska M., Dornaus C., Kainz W., Gaul G. Proarrhythmic effect of left ventricular systolic asynchrony in patients with dilated cardiomyopathy and implantable cardioverter defibrillators. A 14 months follow-up. *Eur. Heart J.* 2001; 22 (supl.): 565 (streszczenie).
57. Del Greco M., Disertori M. Non-invasive risk stratification of arrhythmic death in the era of prophylactic ICD. The non-invasive evaluation in the choice of treatment. *Giorn. Ital. Cardiol.* 1999; 29 (supl. 5): 208–211.
58. Kirshnan S.C., Schuger C.D., Goldstein S. Sudden death in heart failure: underlying electrophysiological mechanisms. *Heart Failure Rev.* 2002; 7: 255–260.
59. Englund A.E., Andersson M., Bergfeldt L. Dispersion of ventricular repolarization in patients with severe intraventricular conduction disturbances. *PACE* 2001; 24: 1067–1075.
60. Teerlink J.R., Jalaluddin M.J., Andreson S. i wsp. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE (Prospective Randomised Milrinone Survival Evaluation) Investigators. *Circulation* 2000; 101: 40–46.
61. Gomes J.A., Cain M.E., Buxton A.E., Josephson M.E., Lee K.L., Hafley G.E. Prediction of long-term outcome by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001; 104: 436–441.
62. Turitto G., Ahuja R., Caref E.B., El-Sherif N. Risk stratification for arrhythmic events in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy and non-sustained ventricular tachycardia: role of programmed ventricular stimulation and the signal averaged electrocardiogram. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 1523–1528.
63. Bonaduce D., Petretta M., Marciano F. i wsp. Independent and incremental prognostic value of heart rate variability in patients with chronic heart failure. *Am. Heart J.* 1999; 138: 273–284.
64. Nolan J., Batin P.D., Andrews R. i wsp. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998; 98: 1510–1516.
65. Raczak G. Odruch z baroreceptorów w rozpoznawaniu zagrożenia nagłą śmiercią sercową. W: Świątecka G., Lubiński A. red. Nagła śmierć sercowa. Via Medica, Gdańsk 1996; 90–104.
66. Mortara A., La Rovere M.P., Pinna G.D. i wsp. Arterial baroreflex modulation in heart chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation* 1997; 96: 3450–3458.
67. Klingenheben T., Zabel M., D'Agostino R.B., Cohen R.J., Hohnloser S.H. Predictive value of T-wave alternans. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2001; 6: 123–128.

68. Grimm W., Hoffmann J., Menz V., Maisch B. Relation between microvolt level T wave alternans and other potential noninvasive predictors of arrhythmic risk in the Marburg Cardiomyopathy Study. *PACE* 2000; 11: 1960–1964.
69. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillator (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1576–1583.
70. Connolly S.J., Gent M., Roberts R.S. i wsp. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): A randomised trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297–1302.
71. Kuck K.H., Cappato R., Siebels J., Ruppel R. Randomised comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102: 748–754.
72. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. i wsp. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1933–1940.
73. Buxton A., Lee K.L., Fisher J.D., Josephson M.E., Prystowsky E.N., Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1882–1890.
74. Bansch D., Antz M., Boczor S. i wsp. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy. The Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002; 105: 1453–1458.
75. Strickberger A.S. Amiodarone versus implantable defibrillator in patients with nonischemic cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia. *Circulation* 2000; 102: 2794 (streszczenie).
76. Moss A.J. Primary prevention of sudden cardiac arrest. The Multicenter Automatic Defibrillator Trial (MADIT II). *N. Engl. J. Med.* 2003; 346: 877–883.
77. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. i wsp. Multicenter Automatic Defibrillator Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 877–883.
78. Bardy G. The sudden cardiac death-heart failure trial (SCD-HeFT). In: Woosley R., Singh S. red. *Arrhythmia treatment and therapy*. Marcel Dekker, Inc. 2000: 323–342.
79. Kutarski A. Hemodynamiczne następstwa stymulacji prawej komory serca. *ESS* 1995; 2: 168–173.
80. Kutarski A. Stymulacja fizjologiczna — nowe spojrzenia i perspektywy. *ESS* 1995; 2: 240–245.
81. Kutarski A., Poleszak K., Baszak J. Techniczne aspekty stałej stymulacji drogi odpływu prawej komory; porównanie ze stymulacją koniuszkową. *ESS* 1996; 3: 147–157.
82. Kutarski A. Stymulacja dwuprzedsionkowa. *Folia Cardiol.* 2000; 7: 281–295.
83. Kutarski A., Oleszczak K., Wójcik M. Atrial conduction disturbances in patients with permanent biatrial pacing system. *Kardiol. Pol.* 2000; 52: 442–450.
84. Boerth R.C., Covell J.W. Mechanical performance and efficiency of the left ventricle during ventricular stimulation. *Am. J. Physiol.* 1971; 221: 1686–1691.
85. 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: H858–H867.
86. Nashimura R.A., Gersch B.J., Uliestra R.A. i wsp. Hemodynamic and symptomatic consequences of ventricular pacing. *PACE* 1982; 5: 903–907.
87. 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.
88. Wilkoff B.L., Cook J.R., Epstein A.E. i wsp. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with implantable defibrillator: the Dual-Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288: 3159–3161.
89. Bakker P.F., Meijburg H., de Jonge N. i wsp. Beneficial effects of biventricular pacing in congestive heart failure. *PACE* 1994; 17: 318 (streszczenie).
90. Foster A.H., Gold M.R., MsLaughlin J.S. Acute hemodynamic effects of atrio-ventricular pacing in humans. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 59: 294–300.
91. Cazeau S., Ritter P., Bakdach S. i wsp. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *PACE* 1994; 17: 1974–1979.
92. Cazeau S., Ritter P., Lazarus A. i wsp. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *PACE* 1996; 19 II: 1748–1759.
93. Zehender M., Faber T.S. Ventricular tachyarrhythmias interacting with sudden cardiac death during permanent cardiac pacing — prevalence, mechanisms and preliminary results from the multicentre European EVENTS study. *Eur. Heart J.* 2001; 22 (supl.): 20 (streszczenie).
94. Bonano C. A meta analysis of randomised controlled trials on survival of patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Progr. Clin. Pac. CEPI, Rzym* 2002; 97 (streszczenie).
95. Mehra R., Gough W.B., Zeiler R., El-Sherif N. Dual ventricular stimulation for prevention of reentrant

- ventricular arrhythmias. *J. Am Coll. Cardiol.* 1984; 3: 472 (streszczenie).
96. Ramaswamy K., Zagrodzky J.D., Page R.L., Smith M.L., Joglkar J.A., Hamdan M.H. Biventricular pacing decreases the inductibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia. *PACE* 2000; 23: 748 (streszczenie).
  97. Molhoek S.G., Bax J.J., van Erven L., Bootsma M., Steendijk P., van der Wall E.E., Schalij M.J. Long-term biventricular pacing decreases inductibility of ventricular arrhythmia in congestive heart failure. *Eur. Heart J.* 2002; supl.: 40 (streszczenie).
  98. Michalis L.K., Karahaliou A., Katsouras C.S. i wsp. Simultaneous triggered pacing of both ventricles: a new approach for treating ventricular tachycardia. An *in vivo* experiment study. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 574 (streszczenie).
  99. Chen Y.I., Ching T.T., Hsieh M.H., Chen S.A. Can biventricular pacing really decrease dispersion of ventricular repolarization? *PACE* 1999; 22: 875 (streszczenie).
  100. Walker S., Levy T., Rex S., Brant S., Allen J., Paul V. Biventricular pacing decreases ventricular arrhythmia. *Europace* 2000; 1 (supl. D): 228 (streszczenie).
  101. Chatoor R., Bucknall C., Holt P. Improved depolarisation characteristics and heart rate variability with biventricular pacing. *PACE* 1999; 22 II: 210 (streszczenie).
  102. Kutarski A., Oleszczak K., Głowniak A., Wójcik M., Sodolski T., Widomska-Czekajska T. Electrophysiologic effect of permanent biventricular pacing. Can it have some specific antiarrhythmic rule? *PACE* 1999; 22: 203 (streszczenie).
  103. Szczeńśniak D., Kutarski A., Głowniak A., Widomska-Czekajska T. How signal-averaged ECG changes during different mode of ventricular pacing in patients with congestive heart failure. *Cardiovascular Diseases 2002 2<sup>nd</sup> International Congress on Cardiovascular Diseases Kosice (Slovakia), April 25–27, 2002.* Monduzzi S.p.A — MEDIMOND Inc, Bologna Italy 2002; 81–84.
  104. Leung R., Gulamhusein S., Caseau S., Mabo P., Daubert C. Biventricular pacing decreases incidence of microwolt T-wave alternans. *PACE* 2003, 26: 210 (streszczenie).
  105. Alonso C., Leclercq C., Mabo P., Ritter P., Daubert J.C. Biventricular pacing has both arrhythmogenic and antiarrhythmic effects: results from the MUSTIC study. *Eur. Heart J.* 2002; 22 (supl.): 527 (streszczenie).
  106. Leclercq C., Alonso C., Pavin D., Le Helloco A., Mabo P., Daubert J.C. Survival rate and causes of death during permanent Biventricular pacing for advanced heart failure: the Rennes experience. *Europace* 2000; 1 (supl. D): 227 (streszczenie).
  107. Ferrari O., Spotti A., Pedroni P. i wsp. Antiarrhythmic effect of chronic dual-site ventricular pacing: clinical cases. W: Santini M. red. *Progress in clinical pacing.* Futura Media Services Inc. Armonk NY 1999; 365–370.
  108. Ferrari O., Spotti A., Pedroni P. i wsp. Ventricular tachycardia prevention by dual-site stimulation: case report. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss* 1998; 91: 50 (streszczenie).
  109. Garrigue S., Barold S., Hocini M., Jais P., Haissaguerre M., Clementy J. Treatment of drugs refractory ventricular tachycardia in biventricular pacing. *PACE* 2000; 23 I: 1700–1702.
  110. Mascioli G., Bordonali T., Bontempi L. i wsp. Effects of long-term biventricular pacing on morbidity and mortality in patients affected with severe congestive heart failure. *Eur. Heart J.* 2002; 23 (supl.): 40 (streszczenie).
  111. Pettinati G., Melissano D., Sassara M., De Martino G., Sallusti L., Accardi F. Biventricular pacing in patients with severe heart failure: safety and clinical efficacy. *MESPE J.* 2002; 4: 6 (streszczenie).
  112. Leclercq C., Caseau S., Victor F. Long-term results of biventricular pacing in refractory heart failure: comparison between class III and class IV patients. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 573 (streszczenie).
  113. Gras D., Mabo P., Tang T. i wsp. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of Medtronic Inc. InSync Study. *PACE* 1998; 21: 2249–2255.
  114. Leclercq C., Alonso C., Pavin D., Le Helloco A., Mabo P., Daubert J.C. Mortality in patients with permanent Biventricular pacing for advanced heart failure: a 5 years single-center experience. *PACE* 2000; 22: 610 (streszczenie).
  115. Faerestand S., Schuster P., Ohm O.-J. High incidence of ventricular tachyarrhythmias in patients with biventricular pacemakers. *PACE* 2003; 2: 46 (streszczenie).
  116. Carboni A., Gonzi G., Serra V., Ferraro S., Moschini L., Ardissino D. Cardiac resynchronization therapy with and without the use of an implantable cardioverter-defibrillator. *Abstracts of Progr. Clin. Pac.* Santini M. red. CEPI, Rzym 2002; 42 (streszczenie).
  117. Deharo J.C., Chalvidan T., Dijiane P. i wsp. Atrio-synchronized biventricular pacing study: mid-term evaluation of mortality in patient group with conduction disturbances. *PACE* 1999; 22: 875 (streszczenie).
  118. Rosanio S., Papponne C., Vicedomini G. i wsp. Long-term resynchronization therapy with or without defibrillation backup in heart failure patients. *Eur. Heart J.* 2001; 22 (supl.): 130 (streszczenie).
  119. Pandrangi H., Lieberman R.A., Hill M.R.S. Inhibited versus triggered bi-ventricular pacing: induction of ventricular arrhythmias in heart failure patients. *Europace* 2000; 1 (supl.): 226 (streszczenie).
  120. Province R., Qian Y.-W., Lin S.-F., Han J., Sung R.J. Biventricular pacing increases ventricular vulnerability to ventricular fibrillation in the isolated rabbit heart. *PACE* 2002, 24: 226 (streszczenie).

121. Rossi S., Baruffi S., Macchi E. i wsp. Mechanism of impulse initiation following epicardial stimulation. *Abstracts of Progr. Clin. Pac. red. Santini M. CEPI, Rzym 2002*; 93 (streszczenie).
122. Sogaard P., Egeblad H., Pedersen A.K. i wsp. Sequential versus simultaneous Biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2002; 106: 2978–2984.
123. Garrigue S., Efimov I., Haisseguerre M., Clementy J. Optical mapping technique applied to biventricular pacing: potential mechanisms of ventricular arrhythmias occurrence. *Europace* 2002; 3 (supl.): 223 (streszczenie).
124. Medina-Ravel V.A., Yan G.-X., Lankipalli R.S. i wsp. Pacing-site dependent increase in QT interval and transmural dispersion of repolarization: a potential risk in the development of torsade de pointes in resynchronization therapy. *PACE* 2003; 26: 47 (streszczenie).
125. Bennett J.A., Roth B.J. Time dependence of anodal and cathodal refractory periods in cardiac tissue. *PACE* 1999; 22: 1031–1038.
126. Daubert J.C., Lecclercq C., Pavin D., Mabo P. Pacing therapy in congestive heart failure: present status and new perspectives. W: Barold S., Mugica J. red. *Recent advances in cardiac pacing. Goals for 21st century.* Futura Publishing Company Inc., Armonk NY United States 1998; 51–80.
127. Walker T., Lewy T., Rex S., Brandt S., Paul V. Preliminary results with simultaneous use of implantable cardioverter-defibrillators and permanent biventricular pacemakers: implication for device interaction and development. *PACE* 2000; 23: 365–372.
128. Luceri R.M., Brownstein S.L., Habal S.M., Castellanos A. Device-device and drug-device interactions. W: Barold S.S., Mugica J. red. *New perspectives in cardiac pacing.* Futura Publishing Company Inc., Mount Kisco 1991; 527–544.
129. Epstein A.E., Wilkoff B.L. Pacemaker defibrillator interactions. W: Ellenbogen K.A., Kay G.N., Wilkoff B.L. red. *Clinical cardiac pacing.* W.B. Saunders Company, Philadelphia 1995; 757–769.
130. Trappe H.J., Achtelik M., Pfitzner P., Voight B., Weismueller P. New concept of dual-chamber or biventricular pacing therapy in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *G. Ital. Cardiol.* 1999; 29 (supl. 5): 458–466.
131. Giata F., Bocchiardo C., Padeletti L. i wsp. Biventricular pacing: role of ICD. *G. Ital. Cardiol.* 1999; 29 (supl. 5): 456–458.
132. Bocchiardo M., Padeletti L., Gasparini M. i wsp. Biventricular pacing in patients candidate to an ICD. *Eur. Heart J.* 2000; 2 (supl. J): 36–40.
133. Lozano I., Bocchiardo M., Achtelik M. i wsp. Impact of biventricular pacing on mortality in a randomized crossover study of patients with heart failure and ventricular arrhythmias. *PACE* 2000; 23: 1711–1712.
134. Higgins S., Yong P., Scheck D., Bollinger F. Biventricular pacing may diminish ICD shocks. *PACE* 1999; 22: 848 (streszczenie).
135. Leon A., Young, J.B., Abraham W.T. Resynchronization does not change the incidence of ventricular arrhythmias. *PACE* 2003; 26: 47 (streszczenie).
136. Daoud E., Hummel J., Higgins S. i wsp. Does ventricular resynchronization therapy influence total survival? *PACE* 2001; 24: 544 (streszczenie).
137. Bristow M.R., Feldman A.M., Saxon L.A. for the COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: comparison of medical therapy, pacing, and defibrillation in chronic heart failure (COMPANION) trial. *J. Card. Failure* 2000; 6: 276–285.
138. Gronda E.G., Mangiacavalli M., Pini D. i wsp. The lesson from the COMPANION study: how large is the patient population that may benefit? W: Raviele A. red. *Cardiac arrhythmias.* Springer-Verlag, Milan, Włochy 2004; 877–884.
139. Gregoratos G., Abrams J., Epstein A.E. i wsp. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline for implantation of cardiac pacemakers and arrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines. *Circulation* 2002; 106: 2145–2161.
140. Molhoek S.G., Bax J.J., van Erven L., van der Woll E.E., Schalij M.J. 14–20% of patients with implantable cardioverter-defibrillator indication may benefit from resynchronization therapy. *Eur. Heart J.* 2002; (supl. 23): 667 (streszczenie).
141. Werling C., Welbe U., Slemmon G. i wsp. Biventricular pacing in patients with ICD: how many patients are possible candidates? *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 50: 67–70.
142. Oseroff O., Rabinovich R., Garillo R. i wsp. on behalf of the ICD-Labor Investigators. *Europace* 2002; 3 (supl. A): 24.
143. Vater M., Rameken M., Schwacke H. i wsp. Why do ICD patients die? *Europace* 2002; 3 (supl. A): 171.
144. Marrouche N.F., Pavia S.V., Zhuang S. i wsp. Nonexcitatory Stimulus delivery improves left ventricular function in hearts with left bundle branch block. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002; 13: 691–695.
145. Pappone K., Rosania S., Burkoff D. i wsp. Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 1307–1313.

146. Andersen H.R., Svendsen J.H. on behalf of the DAN-PACE Investigators. The Danish Multicenter Randomized Study on Atrial Inhibited versus Dual-Chamber Pacing in Sick Sinus Syndrome (The DAN-PACE Study). *Heart Drug* 2001; 1: 67–70.
147. Spencer W.H., Zhu D.W.X., Markowitz T., Badruddin S.M., Zoghbi W.A. Atrial septal pacing: a method for pacing both atria simultaneously. *PACE* 1997; 20: 2739–2745.
148. Katsivas A., Manolis A.G., Lazaris E., Vassilopoulos C., Louvros N. Atrial septal pacing to synchronize atrial depolarization in patients with delayed interatrial conduction. *PACE* 1998; 21: 2220–2225.
149. Saksena S., Prakash A., Hill M., Krol R., Munsif A.N., Mathew P.P. Prevention of recurrent atrial fibrillation with chronic dual-site right atrial pacing. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 687–694.