

Lek. Marek Zieliński

ANALIZA SKUTECZNOŚCI
TERAPII ANTYARYTMICZNYCH
WSZCZEPIALNYCH
KARDIOWERTERÓW DEFIBRYLATORÓW
W PRZERYWANIU GROŹNYCH
KOMOROWYCH ZABURZEŃ RYTMU

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA
NAUK MEDYCZNYCH

PROMOTOR : DR HAB. N. MED. PRZEMYSŁAW MITKOWSKI

ODDZIAŁ KARDIOLOGICZNY
WOJEWÓDZKIEGO SZPITALA ZESPOLONEGO IM L.PERZYNY
W KALISZU

POZNAŃ 2015

*Składam podziękowania
Panu dr hab. med. Przemysławowi Mitkowskiemu
za nieocenioną pomoc w pisaniu tej pracy,
za olbrzymią dozę tolerancji i cierpliwości.
Moim najbliższym Elwirze, Krzysztofowi i Bartoszu za wyrozumiałość.*

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W TEKŚCIE

- AA - antagoniści receptorów aldosteronowych (aldosteron antagonists)
- ACE-I - inhibitory konwertazy angiotensyny (angiotensin convertase enzyme inhibitors)
- AF - migotanie przedsionków (atrial fibrillation)
- AFI - trzepotanie przedsionków (atrial flutter)
- ATP - stymulacja antytachyarytmiczna (antytachycardia pacing)
- BMI - wskaźnik masy ciała (body mass index)
- BPEG - Brytyjska Grupa Stymulacji i Elektrofizjologii (British Pacing and Electrophysiology Group)
- CABG - pomostowanie aortalno-wieńcowe (coronary artery bypass graft)
- CHF - przewlekła niewydolność serca (chronic heart failure)
- CL - długość cyklu (cycle length)
- CM - kardiomiopatia (cardiomyopathy)
- CRT - terapia resynchronizująca (cardiac resynchronization therapy)
- CRT-D - stymulator resynchronizujący z funkcją defibrylacji (cardiac resynchronization therapy defibrillator)
- CRT-P - stymulator resynchronizujący (cardiac resynchronization therapy pacemaker)
- FDA - Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
- EF - frakcja wyrzutowa (ejection fraction)
- EPS - badanie elektrofizjologiczne (electrophysiological study)
- FVT - szybki częstoskurcz komorowy (fast ventricular tachycardia)
- HR - częstotliwość rytmu serca (heart rate)
- HV - terapia wysokoenergetyczna (high voltage shock)
- ICD - wszczepialny kardiowerter - defibrylator serca (implantable cardioverter defibrillator)
- LBA - leki beta-adrenolityczne
- LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory (left ventricular ejection fraction)
- MI - zawał serca (myocardial infarction)
- mVT - jednokształtny częstoskurcz komorowy (monomorphic ventricular tachycardia)
- NASPE - Północno Amerykańskie Stowarzyszenie Stymulacji i Elektrofizjologii (North American Society of Pacing and Electrophysiology)
- nsVT - nieutrwalony częstoskurcz komorowy (non-sustained ventricular tachycardia)
- NYHA - Nowojorskie Stowarzyszenie Kardiologiczne (New York Heart Association)
- OMT - optymalna terapia farmakologiczna (optimal medical therapy)

- PEA - rozkojarzenie elektromechaniczne (pulseless electrical activity)
- PNN - przewlekła niewydolność nerek
- pVT - wielokształtny częstoskurcz komorowy (polymorphic ventricular tachycardia)
- SCD - nagły zgon sercowy (sudden cardiac death)
- sVT - utrwalony częstoskurcz komorowy (sustained ventricular tachycardia)
- VF - migotanie komór (ventricular fibrillation)
- WPW - zespół Wolffa-Parkinsona-White'a (Wolff–Parkinson–White syndrome)

SPIS TREŚCI

| | |
|--|-----------|
| WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W TEKŚCIE | 2 |
| SPIS TREŚCI..... | 4 |
| 1. WSTĘP..... | 6 |
| 1.1 HISTORIA ROZWOJU | 6 |
| 1.2 BUDOWA ICD | 7 |
| 1.3 NAGŁY ZGON SERCOWY | 9 |
| 1.4 WSKAZANIA DO IMPLANTACJI ICD - PREWENCJA PIERWOTNA I WTÓRNA..... | 12 |
| 1.5 DETEKcja ARYTMIJ PRZEZ IMPLANTOWANE KARDIOWERTERY-DEFIBRYLATORY..... | 16 |
| 1.6 MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE IMPLANTOWANYCH KARDIOWERTERÓW- DEFIBRYLATORÓW. | 17 |
| 1.7 INTERWENCJE TERAPEUTYCZNE KARDIOWERTERÓW- DEFIBRYLATORÓW..... | 20 |
| 1.8 ROZWÓJ TERAPII Z UŻYCIEM IMPLANTOWANYCH KARDIOWERTERÓW-DEFIBRYLATORÓW - PRZEGLĄD BADAŃ KLINICZNYCH. | 22 |
| 2. CELE PRACY..... | 33 |
| 3. METODY | 34 |
| 3.1 GRUPA BADANA..... | 34 |
| 3.2 PROTOKÓŁ BADANIA | 34 |
| 3.3 ANALIZA STATYSTYCZNA | 37 |
| 3.4 OGRANICZENIA METODY | 38 |
| 4. WYNIKI | 39 |
| 4.1 GRUPA BADANA..... | 39 |
| 4.2 INTERWENCJE UKŁADÓW ICD | 41 |
| 4.2.1 LICZBA I RODZAJE INTERWENCJI TERAPEUTYCZNYCH ICD W GRUPIE BADANEJ | 41 |
| 4.2.2 WYSTĘPOWANIE JAKICHKOLWIEK INTERWENCJI TERAPEUTYCZNYCH W OKRESIE OBSERWACJI..... | 42 |
| 4.2.3 WYSTĘPOWANIE INTERWENCJI ADEKWATNYCH U CHORYCH Z WSZCZEPIONYM ICD W PREWENCJI PIERWOTNEJ I WTÓRNEJ | 44 |
| 4.2.4 INTERWENCJE NIEADEKWATNE..... | 48 |
| 4.2.5 ANALIZA SKUTECZNOŚCI TERAPII ATP | 49 |
| 4.2.6 ANALIZA SKUTECZNOŚCI TERAPII WYSOKOENERGETYCZNYCH | 52 |
| 4.2.7 EFEKT PROARYTMICZNY | 53 |
| 4.3 ŚMIERTELNOŚĆ | 53 |

| | |
|--|------------|
| 4.4 WYBRANE CZYNNIKI KLINICZNE A WYSTĄPIENIE ADEKWATNYCH I NIEADEKWATNYCH INTERWENCJI TERAPEUTYCZNYCH ICD. | 60 |
| 4.4.1 WYSTĄPIENIE JAKIEJKOLWIEK INTERWENCJI (ADEKWATNYCH LUB NIEADEKWATNYCH) W JAKIEJKOLWIEK STREFIE DETEKCJI (VT LUB VF). | 60 |
| 4.4.2 WYSTĄPIENIE INTERWENCJI ADEKWATNYCH W JAKIEJKOLWIEK STREFIE DETEKCJI (VT LUB VF) | 61 |
| 4.4.3 WYSTĄPIENIE INTERWENCJI ADEKWATNYCH W STREFACH DETEKCJI VF | 62 |
| 4.4.4 WYSTĄPIENIE INTERWENCJI ADEKWATNYCH W STREFACH DETEKCJI VT | 63 |
| 4.4.5 WYSTĄPIENIE INTERWENCJI NIEADEKWATNYCH W JAKIEJKOLWIEK STREFIE DETEKCJI (VT LUB VF). | 64 |
| 4.5 WYBRANE CZYNNIKI KLINICZNE A SKUTECZNOŚĆ TERAPII ANTYTACHYARYTMICZNEJ (ATP). | 64 |
| 4.5.1 SKUTECZNOŚĆ PIERWSZEJ ADEKWATNEJ TERAPII ATP W PRZERYWANIU CZĘSTOSKURCZU W JAKIEJKOLWIEK STREFIE DETEKCJI (VT I VF). | 64 |
| 4.5.2 SKUTECZNOŚĆ JAKIEJKOLWIEK ADEKWATNEJ TERAPII ATP W PRZERYWANIU EPIZODU ARYTMII W STREFIE DETEKCJI VT I VF | 67 |
| 4.5.3 SKUTECZNOŚĆ PIERWSZEJ INTERWENCJI WYSOKOENERGETYCZNEJ (HV) W STREFIE DETEKCJI VF ORAZ VT | 69 |
| 4.6 WYSTĄPIENIE INTERWENCJI TERAPEUTYCZNYCH ICD W ZALEŻNOŚCI OD ZASTOSOWANEGO LECZENIA ANTYARYTMICZNEGO. | 71 |
| 5. OMÓWIENIE | 73 |
| 6. WNIOSKI | 83 |
| 7. SPIS TABEL I RYCIN | 84 |
| Tabele..... | 84 |
| Ryciny | 87 |
| 8. STRESZCZENIE | 89 |
| CEL PRACY..... | 90 |
| GRUPA BADANA | 90 |
| PROTOKÓŁ BADANIA | 90 |
| WYNIKI | 91 |
| WNIOSKI | 94 |
| 9. ABSTRACT | 96 |
| 10. PIŚMIENNICTWO | 102 |

1. WSTĘP

Wszczepialny Kardiowerter-Defibrylator (ICD - Implantable Cardioverter Defibrillator) - to urządzenie, które stanowi pewnego rodzaju "klamrę", spinającą ze sobą najnowsze zdobyczne technologiczne XXI wieku z ideą tak starą jak historia medycyny - próbą przywrócenia i ratowania nagle przerwane go ludzkiego życia, próbą ustrzeżenia chorych przed nagłym i przedwczesnym jego zakończeniem.

1.1 HISTORIA ROZWOJU

Kardiowertery-defibrylatory mają dość krótką historię, która rozpoczęła się w latach sześćdziesiątych ubiegłego stulecia. Za twórcę i inicjatora budowy ICD uważa się dr Michaela (Mieczysława) Mirowskiego. Prototyp kardiowertera stworzono w 1968 w Sinai Hospital w Baltimore. Pierwsze próby implantacji ICD zwierzętom miały miejsce na początku lat 70-tych. Dr Mirowski przy współpracy młodego kardiologa Mortona Mowera oraz fizyka i inżyniera Stephena Heilmana szefa firmy Medrad zbudowali i implantowali psu w 1975 roku pierwszy skutecznie działający wewnętrzny kardiowerter - defibrylator. Do pierwszej implantacji u człowieka doszło 04.02.1980 roku w John Hopkins Hospital w Baltimore. Uczestniczyli w niej oprócz dr Mirowskiego i Mowera także kardiochirurg Myron Weisfeldt i elektrofizjolog Philip Reed (Rycina 1).



Rycina 1. ICD implantowane 04.02.1980 w J.Hopkins Hospital, Baltimore

Pierwszy model ICD ważył aż 225 g i musiał być implantowany w powłoki brzuszne. Do dostarczenia terapii wysokoenergetycznej wykorzystywał elektrody naszywane na nasierdzie w trakcie zabiegu kardiochirurgicznego [1,2]. W 1985 r. Agencja żywności i leków (Food and Drug Administration - FDA) podejmuje decyzję o dopuszczeniu do powszechnego stosowania w terapii kardiowerterów-defibrylatorów. Kolejnym kamieniem milowym w rozwoju technologii ICD była wykonana w 1988 roku przez Sanjeev Saksenę pierwsza implantacja układu drogą przezżylną z umieszczeniem elektrody defibrylującej w żyłę głównej górnej i prawej komorze.

W 1993 r. zakończono prace nad miniaturyzacją ICD co dało możliwości implantacji kardiowerterów nie jak do tej pory w powłokach brzucha, ale w okolicy podobojczykowej. W 1995 roku opracowano system, w którym jednym z biegunów uczestniczących w procesie defibrylacji mogła być obudowa urządzenia (Active Can) - dało to możliwość zastosowania jednej elektrody defibrylującej. W roku 1997 wprowadzono na rynek układ dwujamowy, a w 2001 r. system umożliwiający stymulację resynchronizującą.

W Polsce pierwsza implantacja ICD z elektrodami nasierdziowymi została przeprowadzona w roku 1986 w Śląskiej Akademii Medycznej w klinice prof. Leszka Gieca przez prof. Zbigniewa Religę przy istotnym współudziale zespołu prof. Marii Trusz-Gluzy. Pierwsze w Polsce wszczepienie układu przezżylnego zostało wykonane przez prof. Andrzeja Lubińskiego i dr Rajmunda Wilczka w roku 1995 w II Klinice Chorób Serca Akademii Medycznej w Gdańsku [3,4,5].

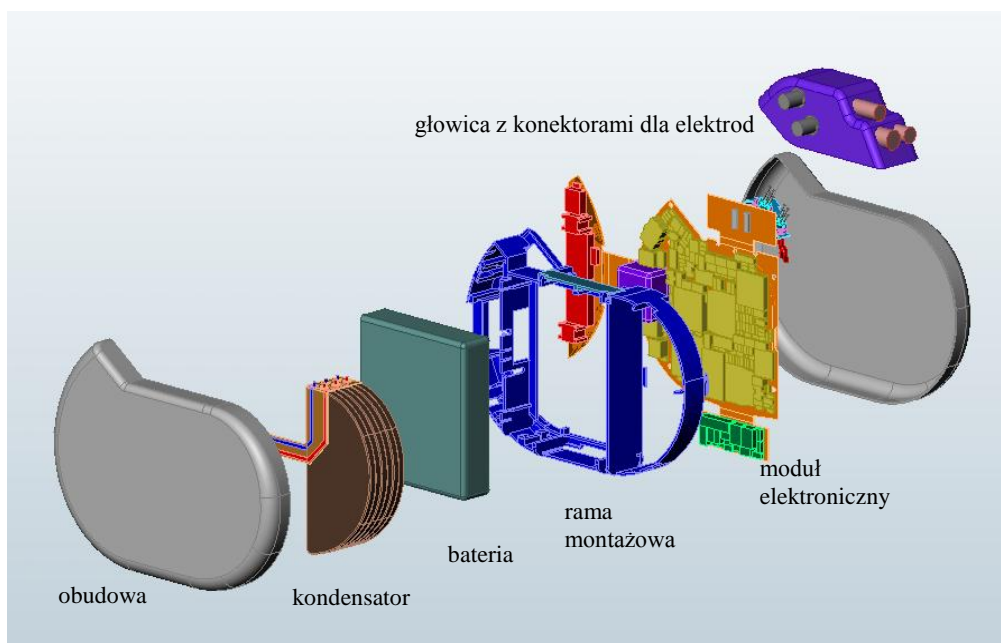
1.2 BUDOWA ICD

Współczesne ICD, dzięki szybkiemu rozwojowi technologicznemu w zakresie wszystkich istotnych komponentów, pozwalających na znaczne zmniejszenie ich wymiarów istotnie różnią się od swoich poprzedników (Rycina 2). Masa obecnie produkowanych kardiowerterów-defibrylatorów nie przekracza 70-90 g przy objętości ok 30-40 cm³. Korpus zbudowany jest zwykle z tytanu. W swoim wnętrzu zawiera przede wszystkim baterie, system kondensatorów gromadzących energię oraz procesor sterujący całością układu [6].

Baterie i kondensatory współczesnych urządzeń pozwalają na ich nieprzerwaną pracę przez okres od 5 do nawet 10 lat, dają możliwość wieloletniej, skutecznej stymulacji serca oraz umożliwiają wielokrotne (ok 200 - 300 krotne) dostarczenie wyładowań

kardiowersji/defibrylacji o energii do 40 J. Czas ładowania kondensatorów wynosi od kilku do kilkunastu sekund.

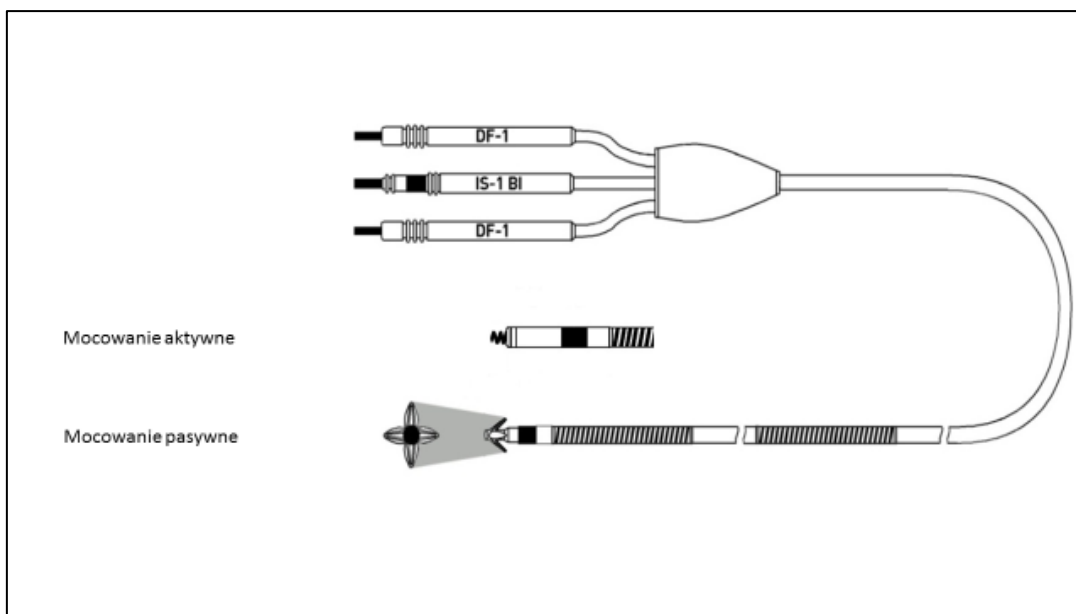
Nowoczesne oprogramowanie oraz miniaturyzacja podzespołów pozwoliła na znaczne rozszerzenie możliwości diagnostyczno-terapeutycznych tych urządzeń. Współczesne urządzenia mają możliwość programowania ponad setki różnych parametrów co pozwala na zwiększenie skuteczności terapii i bezpieczeństwa chorych. Elektroniczne układy pamięci montowane w ICD stanowią ponadto bezcenne źródło danych dotyczących zarówno stanu klinicznego chorego jak i funkcjonowania samego urządzenia [3].



Rycina 2. Schemat budowy kardiowertera defibrylatora. (Dzięki uprzejmości firmy Medtronic)

Korpus defibrylatora stanowi zazwyczaj jeden z biegunów układu defibrylującego, pozwalający na przepływ prądu pomiędzy nim, a zwojem lub zwojami (coil) defibrylującymi elektrody. Elektrody ICD mogą być wyposażone w jeden lub dwa zwoje defibrylacyjne. Dystalny umieszczany jest w prawej komorze serca, a proksymalny w żyłę głównej górnej lub na pograniczu tej żyły i żyły ramiennie-głowej[5,6]. Obecnie zabiegi implantacji, standardowo wykonywane są drogą przezżylną najczęściej z dostępu przez żyłę odromieniową, pachową lub podobojczykową oraz z umieszczeniem urządzenia na powięzi mięśnia piersiowego większego w lewej okolicy podobojczykowej. Podczas implantacji wykorzystywane są elektrody endokawitarne o aktywnym lub biernym (pasywnym) mechanizmie mocowania (Rycina 3). Przewodniki pokryte są osłonkami izolacyjnymi wykonanymi z silikonu, tertafluoroetyleny i poliuretanu mającymi zapewnić elektrodzie większą odporność na uszkodzenia i co za tym idzie dłuższe, niezawodne funkcjonowanie [3,5]. Wewnątrz elektrody poza elementami układu wysokonapięciowego umieszczone są

dwa przewodniki układu niskonapięciowego, pozwalające na prowadzenie stymulacji serca, oraz zapewniające prawidłowe sterowanie kardiowertera-defibrylatora endogennymi sygnałami elektrycznymi pochodzącymi z prawej komory serca. Końcówki elektrod mogą uwalniać steroidy w celu zapobiegania włóknieniu i narastaniu progu stymulacji[3,7,8,9].



Rycina 3. Schemat budowy elektrody defibrylującej.

1.3 NAGŁY ZGON SERCOWY

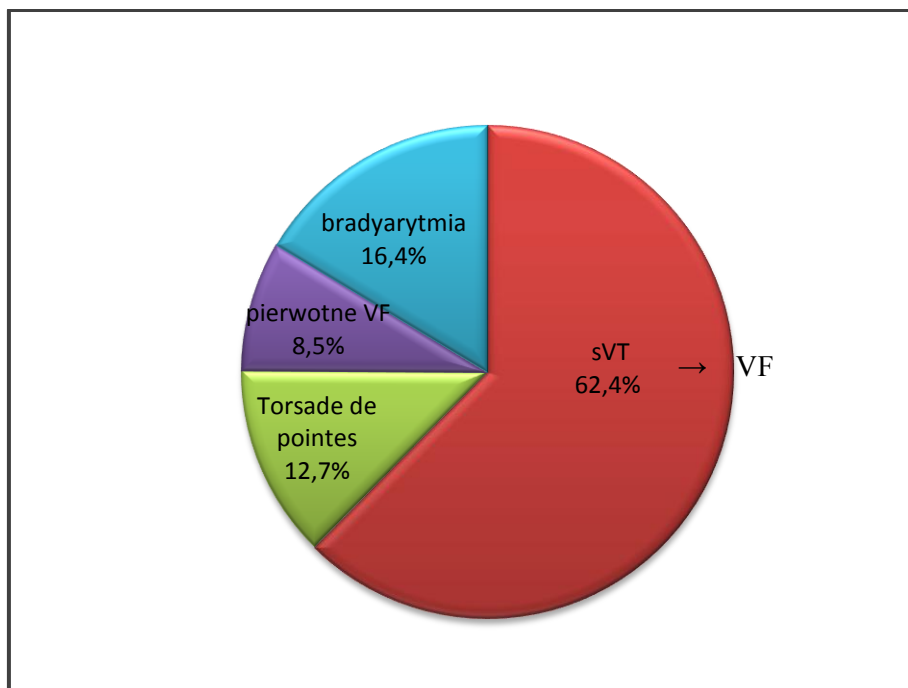
Nagły Zgon Sercowy – (Sudden cardiac death - SCD) jest aktualnie definiowany jako naturalna śmierć spowodowana przyczynami sercowymi, manifestująca się nagłą utratą świadomości i zgonem do jednej godziny od wystąpienia objawów chorobowych, nie zależnie od wcześniej znanej lub nieznannej patologii serca [10]. We współczesnej definicji SCD podkreśla się nieobecność urazu jako przyczyny zdarzenia, a także fakt, że zgon jest niespodziewany i niemal natychmiastowy. Przyjęty w definicji czas jednej godziny został określony arbitralnie. Część badaczy postuluje, aby jako nagłe zgony sercowe kwalifikować nagłe zgony wstępujące bez świadków, także takie, do których dochodzi podczas snu, pomimo braku możliwości ustalenia czasu trwania objawów poprzedzających, informacji jak i kiedy chory był widziany żywy po raz ostatni [11,12]. Nagłe zgony są odpowiedzialne za około 12-20 % wszystkich zgonów. Z tej liczby na SCD przypada ok 88%. Szacuje się, że częstość występowania SCD w Europie wynosi 1-2 przypadków rocznie na 1000 mieszkańców. Oznacza to, że całkowita liczba zgonów w tym mechanizmie na naszym kontynencie wynosi około 700 000 przypadków rocznie, a w Polsce około 38 000-76 000

[13,14]. Liczbę nagłych zgonów sercowych w USA szacuje się na poziomie ok 350 tyś. rocznie co odpowiada około 5,6-15% całkowitej liczby zgonów w tym kraju. O skali problemu najlepiej świadczy fakt, że ich liczba jest większa od ogólnej liczby wszystkich zgonów z powodów nowotworów płuc, piersi, AIDS[15]. Częstość SCD jest różna w zależności od wieku, obecności i zawaśnienia chorób serca. U osób do 30 roku życia jest niska i wynosi 1/1000000 osób rocznie, po 35 roku życia wskaźnik ten wzrasta do 1/500 - 1000 osób na rok, a u mężczyzn po zawale serca w wieku 60-69 lat osiąga 8/1000 osób [16]. W badaniu populacyjnym w Maastricht rejestrowano wszystkie przypadki epizodów pozaszpitalnego zatrzymania krążenia u osób w wieku od 20 do 75 lat. Zgon w mechanizmie nagłej śmierci sercowej stanowił 21% ogólnej liczby zgonów wśród mężczyzn i 14,5 % u kobiet. W 40 % przypadków do zgonu dochodziło bez obecności świadków, a w 80 % miały one miejsce w domu chorego. Niestety jedynie od 2 do 25 % chorych z poza szpitalnym zatrzymaniem krążenia dociera do szpitala, ale jeszcze gorszą rzeczą jest to, że tylko połowa z nich samodzielnie go opuszcza [15]. Wśród osób zmarłych w mechanizmie nagłego zgonu sercowego główną przyczyną wyjściową śmierci była choroba wieńcowa, leżąca u podłoża 80 % wszystkich SCD. Na kolejnym miejscu znalazły się kardiomiopatie - u kolejnych 15% (Tabela 1) [16].

Tabela 1. Przyczyny nagłego zgonu sercowego

| Grupa przyczyn | Jednostki chorobowe |
|-------------------------|--|
| Choroba wieńcowa (80%) | Miażdżycza tętnic wieńcowych |
| | Naczynioskurczowa postać choroby wieńcowej |
| Kardiomiopatie (10-15%) | Kardiomiopatia przerostowa |
| | Kardiomiopatia rozstrzeniowa |
| | Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory |
| Pozostałe (5-10%) | Zapalenie mięśnia sercowego |
| | Wady zastawkowe |
| | Anomalie naczyniowe |
| | Zespół długiego i krótkiego QT |
| | Zespół Brugadów, WPW |
| | Bloki przedsionkowo komorowe |
| | Rozwarstwienie aorty |
| | Zatorowość płucna |
| | Tamponada serca |

Mechanizm SCD zależy od rodzaju choroby podstawowej (substrat), czynników, które skumulowane mogą doprowadzić do epizodu nagłej śmierci sercowej (wyzwalacz, trigger) oraz czynników modyfikujących (zarówno substrat jak i wyzwalacz). Do SCD dochodzi najczęściej u osób ze zmianami strukturalnymi w mięśniu sercowym, takimi jak: martwica, przerost, włóknienie, zapalenie czy rozstrzeń, ze zmianami miażdżycowymi w naczyniach wieńcowych odpowiedzialnymi za niedokrwienie w układzie bodźco-przewodzącym, lub też ze zmianami na poziomie subkomórkowym spotykanymi w genetycznie uwarunkowanych kanałopatiach. W niesprzyjających okolicznościach nałożenia na istniejące zmiany strukturalne, zmian czynnościowych, takich jak: niedokrwienie, niedotlenienie, kwasica, zaburzenia elektrolitowe czy neurohormonalne, działania leków lub toksyn, powoduje powstanie groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu: migotania komór (ventricular fibrillation - VF) lub utrwalonych częstoskurczów komorowych (sustain ventricular tachycardia - sVT), które stanowią bezpośrednią przyczynę nagłego zatrzymania krążenia. Brak strukturalnej choroby serca nie wyklucza wystąpienia złośliwej arytmii wyzwalanej jedynie zaburzeniami czynnościowymi [15,16]. Ocenia się, że zgony spowodowane tachyarytmią komorową pod postacią jednokształtnego częstoskurczu komorowego (monomorphic ventricular tachycardia - mVT), wielokształtnego częstoskurczu komorowego (polymorphic ventricular tachycardia - pVT), migotania komór (ventricular fibrillation - VF.) stanowią ok 80 % wszystkich bezpośrednich przyczyn nagłego zgonu sercowego. Bradyarytmie, asystolia, rozkojarzenie elektromechaniczne (Pulsless Electrical Activity - PEA) odpowiadają łącznie za około 15-20% przypadków nagłego zatrzymania krążenia (Rycina 4) [17]. Pojawiają się także sugestie, że procentowy odsetek tachyarytmii komorowych, jako przyczyny SCD wynosi jedynie 30-35% [18,19].



Rycina 4. Mechanizmy SCD [17].

1.4 WSKAZANIA DO IMPLANTACJI ICD - PREWENCJA PIERWOTNA I WTÓRNA

Nagły zgon sercowy od zawsze stanowił i nadal stanowi znaczny problem kliniczny i populacyjny. Koniec lat 90 XX wieku i początkowe lata XXI wieku to okres przeprowadzenia wielu dużych, randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych mających potwierdzić i udowodnić skuteczność zastosowania leczenia farmakologicznego, jak i leczenia przy użyciu implantowanych kardiowerterów - defibrylatorów w prewencji pierwotnej i wtórnej nagłego zgonu sercowego.

Początkowy entuzjazm związany z zastosowaniem w tym celu leków antyarytmicznych klasy I, został bezpowrotnie zgaszony po opublikowaniu wyników badania CAST, w którym wykazano wzrost śmiertelności całkowitej, liczby nagłych zgonów wśród osób otrzymujących leki antyarytmiczne klasy I [20]. Badania EMIAT i CAMIAT oraz metaanaliza ATMA skupiły się na ocenie korzyści leczenia przy użyciu amiodaronu w prewencji SCD. Potwierdziły one skuteczność tego leku antyarytmicznego w redukcji śmiertelności u osób zagrożonych nagłym zgonem sercowym, jednakże wyniki metaanalizy ATMA wykazały zmniejszenie śmiertelności całkowitej jedynie o 13% ($p=0,030$) a śmiertelności z przyczyn arytmicznych o 29% ($p=0,0003$) [21,22,23]. Wyniki badań CIBIS II, CAPRICON i MERIT HF potwierdziły silną pozycję leków beta-adrenolitycznych (LBA) w profilaktyce nagłego zgonu sercowego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, w tym po przebytym zawale serca [24, 25, 26].

Późniejsze badania nad lekami z grup inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, antagonistów receptora dla angiotensyny II, antagonistów receptorów aldosteronowych oraz statynami, czyli grupami leków nieposiadających wpływu na funkcjonowanie układu bodzco-przewodzącego, wykazały ich wpływ na zmniejszenie śmiertelności i zagrożenia nagłym zgonem sercowym. Ze względu na te właściwości wpisały się one na stałe w schematy farmakoterapii.

Równoległe do badań nad skutecznością leczenia farmakologicznego, oceniano także przydatność terapii przy użyciu implantowanych kardiowerterów-defibrylatorów. Ocenie poddano ich skuteczność zarówno w prewencji pierwotnej jak i wtórnej nagłego zgonu sercowego. Porównywano efekty terapii przy ich użyciu do efektów leczenia farmakologicznego. Badania dotyczące skuteczności działania ICD w prewencji wtórnej (AVID, CIDS, CASH) obejmowały chorych, którzy przeżyli epizod nagłego zatrzymania krążenia w mechanizmie migotania komór lub osób, u których wystąpił niestabilny hemodynamicznie częstoskurcz komorowy[27,28,29,30] (Tabela 2). W największym z nich, badaniu AVID (Analysis of implantable cardioverter defibrillator therapy in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators AVID Trial), obejmującym liczbę ponad tysiąca chorych, porównano skuteczność terapii przy użyciu ICD, terapii farmakologicznej przy użyciu amiodaronu lub sotalolu. Badanie to wykazało 31% redukcję śmiertelności w grupie ICD. Przeprowadzona w 2000 roku metaanaliza trzech wyżej wymienionych badań potwierdziła skuteczność terapii ICD, wykazując zmniejszenie śmiertelności całkowitej o 28%, a ryzyka zgonu z powodów arytmicznych aż o 51%. Metaanaliza ta wykazała ponadto, że największe korzyści z leczenia przy użyciu implantowalnych kardiowerterów-defibrylatorów odnieśli chorzy z upośledzoną kurczliwością lewej komory (LVEF \leq 35%)[27,28,29,30].

Tabela 2. Wybrane badania kliniczne oceny skuteczności wykorzystania ICD w prewencji wtórnej SCD.

| Badanie | kryteria włączenia | grupa kontrolna | liczba badanych | redukcja śmiertelności |
|---------|--|-----------------------|-----------------|------------------------|
| AVID | VF, źle tolerowane VT | Amiodaron, sotalol 5% | 1016 | 31% |
| CIDS | VF, źle tolerowane VT, utraty przytomności | Amiodaron | 659 | 18% |
| CASH | przebyte zatrzymanie krążenia | Metoprolol amiodaron | 289 | 23% |

Badania mające ocenić skuteczność terapii ICD w prewencji pierwotnej SCD, objęły chorych zarówno z chorobą niedokrwinną serca i przeżytym zawałem serca, jak i pacjentów

z niewydolnością serca o etiologii innej niż niedokrwiennej. Najważniejsze z nich to: MADIT, MUSTT, SCD-HeFT, MADIT II, COMPANION (Tabela 3).

Do badania MADIT włączono pacjentów po przebytych zawale serca z obniżoną LVEF $\leq 35\%$, objawową niewydolnością serca w klasie czynnościowej I-III wg NYHA, z rejestrowanym nieutrwalonym częstoskurczem komorowym (non sustain ventricular tachycardia - nsVT) indukowalnym utrwalonym częstoskurczem komorowym (sVT) w badaniu elektrofizjologicznym oraz brakiem supresji indukcji tej arytmii przy użyciu prokainamidu. W badaniu MUSTT uczestniczyli chorzy z chorobą niedokrwienną serca, po przebytych zawale z obniżoną LVEF $\leq 40\%$, u których dokonywano wyboru leku antyarytmicznego na podstawie wyniku badania elektrofizjologicznego. W badaniu MADIT wykazano 54% redukcję ryzyka zgonu ze wszystkich przyczyn w grupie z implantowanym ICD w porównaniu do grupy leczonej lekami antyarytmicznymi[31]. W badaniu MUSTT z kolei zanotowano 27% redukcję śmiertelności u chorych z ICD w porównaniu do grupy chorych, którym nie wszczepiono kardiowertera-defibrylatora[32].

Do badania SCD-HeFT włączono chorych z LVEF $\leq 35\%$, objawami niewydolności serca niezależnie od etiologii, którzy pozostawali w klasie czynnościowej II lub III wg NYHA. Pacjentów losowo przydzielono do grup: leczonych przy użyciu ICD, przy użyciu amiodaronu oraz otrzymujących placebo. Nie stwierdzono wpływu zmniejszenia śmiertelności ogólnej w grupie chorych leczonych amiodaronem w porównaniu z placebo. Stwierdzono natomiast istotną 23% redukcję śmiertelności w grupie z implantowanym ICD [33]. Badaniem, które w znaczący sposób wpłynęło na wytyczne dotyczące wskazań do implantacji ICD w prewencji pierwotnej było badanie MADIT II. W badaniu wzięły udział 1232 osoby po przebytych przed co najmniej 30 dniami zawale serca, z obniżoną LVEF $\leq 30\%$, których losowo przypisano do grupy leczonej farmakologicznie zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, lub do grupy, którym dodatkowo implantowano kardiowerter-defibrylator. Śmiertelność ogólna w czasie 20 miesięcznej obserwacji wynosiła u chorych leczonych standardowo 19,8% a u chorych z ICD 14,2%, co oznaczało 31% redukcję ryzyka zgonu[34].

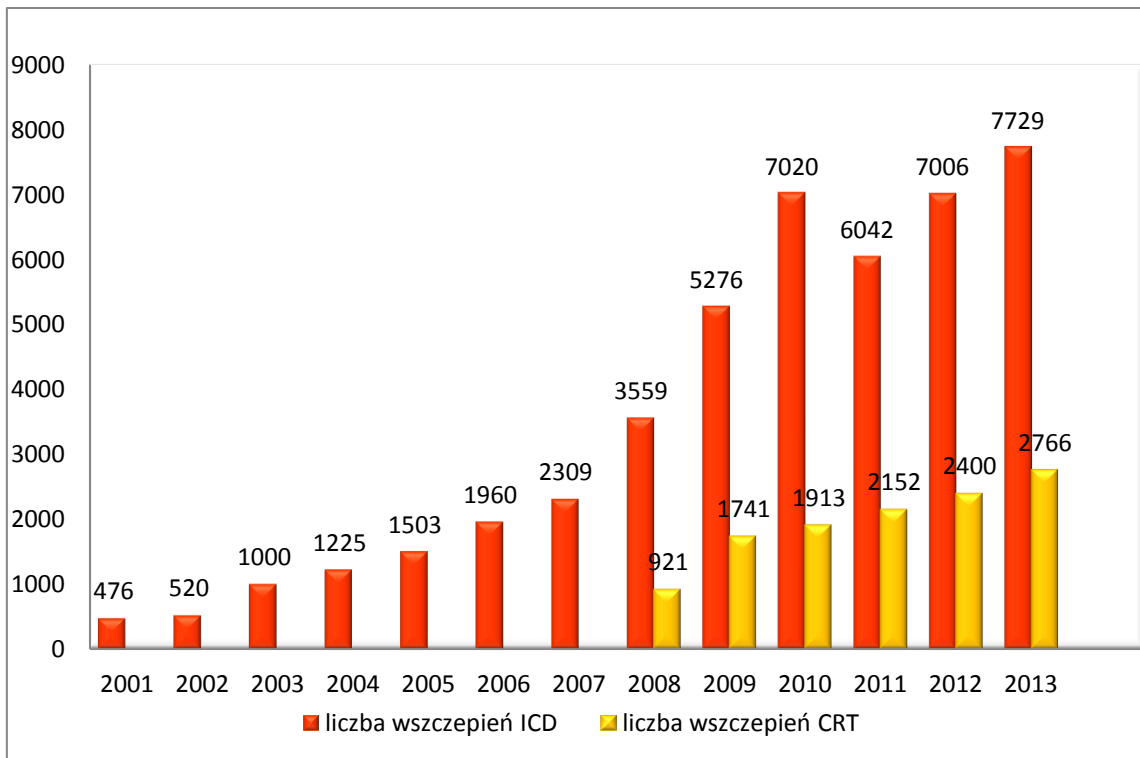
Przeprowadzone w 2004 roku badanie COMPANION oceniało pacjentów z niewydolnością serca w III lub IV klasie czynnościowej wg NYHA niezależnie od jej etiologii, z obniżoną LVEF $\leq 35\%$ i wydłużonym czasem trwania zespołu QRS ≥ 120 ms. Chorych randomizowano do trzech grup: optymalnej terapii farmakologicznej (optimal medical therapy - OMT), OMT oraz implantacji stymulatora resynchronizującego (OMT + CRT-P), OMT oraz implantacji kardiowertera-defibrylatora z funkcją stymulacji

resynchronizującej (OMT + CRT-D). Ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego, jakim był zgon lub hospitalizacja z powodu niewydolności krążenia spadła o 34% w grupie z samym stymulatorem resynchronizującym (CRT-P), o 40% w grupie z CRT-D. Grupa z CRT-P zanotowała spadek liczby zgonów ze wszystkich przyczyn o 24%, a grupa z implantowanym CRT-D o 36% w porównaniu do grupy leczonej farmakologicznie. Analizując wyniki badania COMPANION pod względem etiologii niewydolności serca, uzyskano zmniejszenie śmiertelności o 27% u chorych z etiologią niedokrwinną natomiast w przypadku kardiomiopatii o etiologii innej niż niedokrwinną stwierdzono 50% zmniejszenie ryzyka zgonu [35]. Korzyści z zastosowania ICD w redukcji śmiertelności całkowitej w grupie chorych z kardiomiopatią o etiologii innej niż niedokrwinną potwierdziła opublikowana w 2004 roku metaanaliza pięciu badań obejmująca 1854 chorych, wykazując istotną 31% redukcję ryzyka zgonu u chorych leczonych przy użyciu ICD w porównaniu do pacjentów leczonych farmakologicznie[36].

Tabela 3. Wybrane badania kliniczne oceny skuteczności wykorzystania ICD w prewencji pierwotnej SCD.

| Badanie | kryteria włączenia | grupa kontrolna | liczba badanych | redukcja śmiertelności |
|-----------|--|---------------------------------------|-----------------|------------------------|
| MADIT | LVEF \leq 35%,nsVT,EPS (+),NYHA I-III po MI | leki antyarytmiczne głównie amiodaron | 1196 | 54% |
| MUSTT | LVEF40%, nsVT, EPS(+), po MI | leczenie antyarytmiczne | 704 | 27% |
| MADIT II | LVEF \leq 30% 30 dni po AMI | leczenie farmakologiczne | 1232 | 31% |
| SCD-HeFT | LVEF \leq 35%,HF-NYHAII-III | Leczenie amiodaronem/placebo | 884 | 21% |
| COMPANION | LVEF \leq 35%,HF NYHA III-IV QRS \leq 120 ms | Optymalna farmakoterapia | 1520 | 20% |

Wszystkie cytowane w powyższej tabeli badania potwierdziły skuteczność i korzyści płynące z zastosowania ICD zarówno w prewencji pierwotnej jak i wtórnej nagłego zgonu sercowego, bez względu na etiologię i stanowią podstawę dla aktualnie obowiązujących wytycznych postępowania. Spowodowały na całym świecie, także w Polsce istotny wzrost liczby implantacji tych urządzeń (Rycina 5).



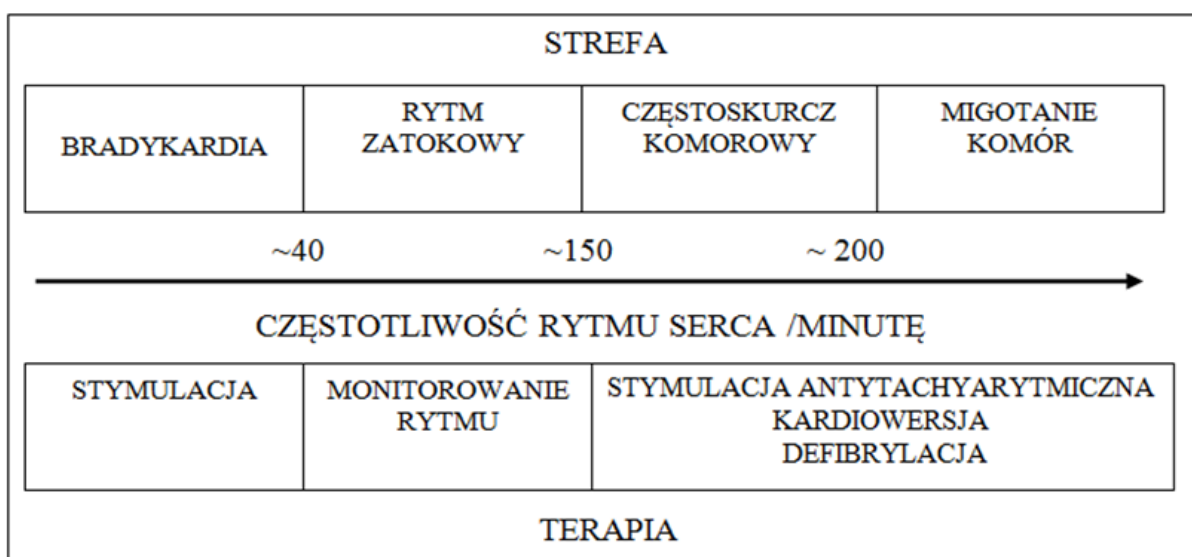
Rycina 5. Liczba implantowanych w Polsce ICD (pierwszorazowo i wymian w latach 2001-2013) na podstawie danych The EHRA White Book 2001-2014.

1.5 DETEKCJA ARYTMI PRZEZ IMPLANTOWANE KARDIOWERTERY-DEFIBRYLATORY

Głównym i nadrzędnym celem działania implantowanych kardiowerterów defibrylatorów jest rozpoznanie i dostarczenie skutecznej terapii, mającej na celu przerwanie zagrażających życiu komorowych zaburzeń rytmu serca z maksymalnie wysoką czułością i swoistością. Sygnał odbierany przez kardiowerter-defibrylator z elektrod endokawitarnych jest poddawany obróbce cyfrowej a następnie filtrowany, dzięki czemu eliminuje się inne niż należące do zespołu QRS składowe bioelektryczne. Pozwala to na pominięcie w analizie prądów odpowiadających potencjałom mięśniowym związanych z ruchami oddechowymi klatki piersiowej, czy też odpowiadającym załamkom T. Kardiowertery - defibrylatory w porównaniu ze standardowymi stymulatorami serca mają znacznie większą czułość programowaną zwykle w zakresie 0,15 do 0,3 mV (w stymulatorach serca wartość ta wynosi w kanale komorowym zwykle 2,0 mV). Pozwala to na rozpoznanie depolaryzacji mięśnia komór, w trakcie epizodu VF o dużo niższej amplitudzie sygnału niż spotykana podczas prawidłowej depolaryzacji miokardium np. w trakcie rytmu zatokowego. Detekcja utrwalonej, zagrażającej życiu tachyarytmii komorowej i jej prawidłowa klasyfikacja jest możliwa dzięki analizie szeregu parametrów takich jak: częstotliwość rytmu, czas trwania i sekwencja

wykrywanych z poszczególnych jam sygnałów, miarowość, nagły początek, morfologia zespołów QRS [5].

Jednym z podstawowych parametrów detekcji utrwalonej tachyarytmii komorowej przez kardiowerter - defibrylator jest częstotliwość rytmu serca. Urządzenia te posiadają programowany system stref detekcji. Strefy detekcji to arbitralnie ustalone zakresy częstotliwości rytmu serca, którym przypisywane są różne arytmie: migotanie komór, „szybki” lub „wolny” częstoskurcz komorowy, rytm zatokowy i bradykardia. Tym samym, każdej przebiegającej z określoną częstością aktywności elektrycznej serca jest przypisana jedna ze stref i powiązana z przypisanym do tej strefy schematem interwencji terapeutycznej (Rycina 6).



Rycina 6. Przykładowy schemat stref ICD z przypisanymi terapiami.

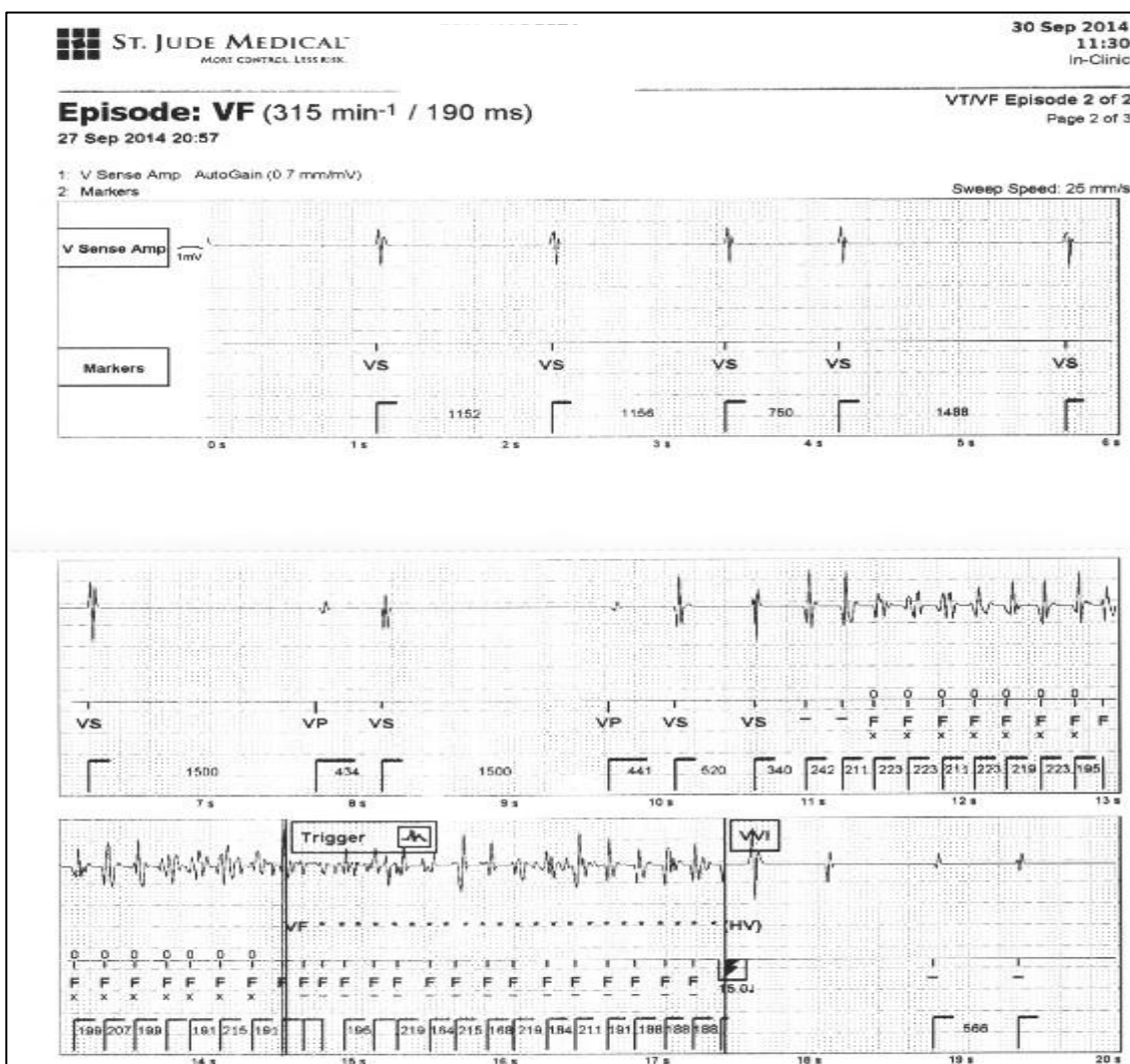
1.6 MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE IMPLANTOWANYCH KARDIOWERTERÓW- DEFIBRYLATORÓW.

Kardiowertery - defibrylatory dysponują zróżnicowanymi możliwościami odpowiedzi terapeutycznych w zależności od rodzaju wykrytej arytmii:

- stymulacją antytachyarytmiczną (ATP - AntyTachcardia Pacing) stosowaną do przerywania częstoskurczów komorowych.
- kardiowersją elektryczną służącą do przerywania częstoskurczów komorowych.
- defibrylacją stosowaną do przerywania migotania komór oraz niekiedy także częstoskurczów komorowych.
- stymulacją antyarytmiczną stosowaną do prób przerywania arytmii przedsionkowej.
- stymulacją komorową i przedsionkową wykorzystywaną w czasie bradyarytmii.
- stymulacją lewokomorową w urządzeniach resynchronizujących wykorzystywanych w terapii niewydolności serca.

Defibrylacja i kardiowersja elektryczna zaliczane są do tak zwanych terapii wysokoenergetycznych, będących podstawową metodą służącą do przerywania groźnych dla życia arytmii komorowych, jakimi są migotanie komór i częstoskurcz komorowy.

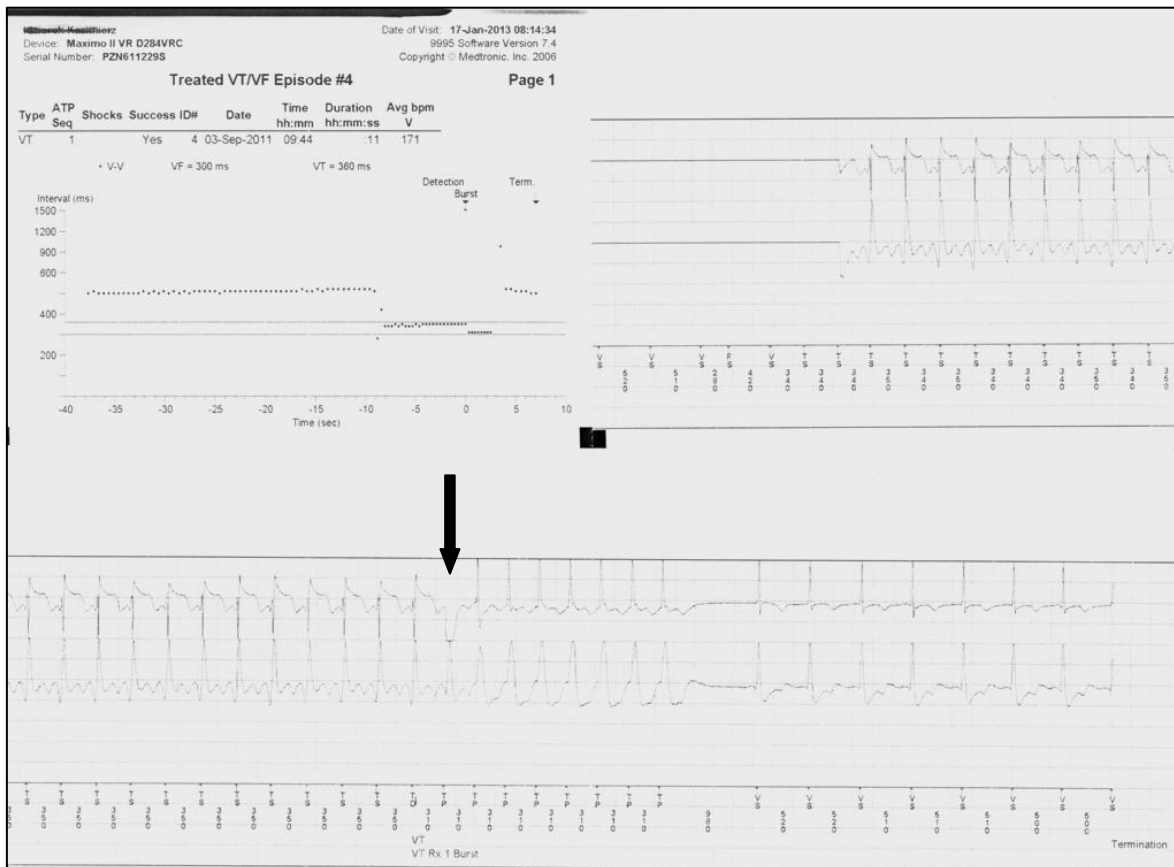
Różnica między obydwu rodzajami terapii związana jest z obecnym lub nie trybem synchronizacji dostarczonego wyładowania z załamkiem R zapisu EKG w trakcie dostarczenia terapii elektrycznej. Ma to na celu uniknięcie wywołania migotania komór, do którego może dojść, kiedy wyładowanie dostarczone będzie w strefie „ranliwej” załamka T. Trzeba zaznaczyć, że współczesne kardiowertery dzięki wysokiej czułości odbieranego sygnału komorowego często potrafią synchronizować wyładowanie nawet w strefie VF. Urządzenia te posiadają możliwość dostarczenia w czasie jednego epizodu w strefie VT lub VF od 6 do 8 wyładowań o programowanej energii od 0,4 do 36 a nawet 40 J, uwalnianej z kondensatora urządzenia i dostarczanej zgodnie z zaprogramowanym wektorem do jam serca (Rycina 7).



Rycina 7. Wydruk z programatora firmy ST Jude Medical z adekwatną interwencją wysokoenergetyczną 15 J przerywającą epizod w strefie detekcji VF.

Powoduje to jednoczesną depolaryzację większości komórek mięśnia serca i przerwanie pętli reentry. Początkowo stosowany jednofazowy impuls defibrylujący, został zastąpiony przez dużo bardziej efektywny impuls dwufazowy, pozwalający na uzyskanie skutecznych progów defibrylacji przy wartościach energii o 30% niższych w porównaniu do impulsów jednofazowych[5].

Drugą formą przerywania arytmii komorowych jest stymulacja antytachyarytmiczna - ATP. Urządzenie wysyła zaprogramowany cykl impulsów elektrycznych do komory. Dla terapii ATP można zaprogramować amplitudę i szerokość impulsu, częstotliwość stymulacji, sekwencje impulsów, ich liczbę dla danego cyklu interwencji oraz liczbę cykli. Wyróżnia się dwa podstawowe typy ATP: *burst* - jest to stymulacja o stałym odstępem pomiędzy kolejnymi impulsami w cyklu oraz *ramp* - charakteryzująca się zmiennymi, zwykle malejącymi odstępami pomiędzy kolejnymi impulsami. Zastosowanie terapii ATP wiąże się ze zmniejszeniem zużycia baterii ICD i tym samym przedłużeniem czasu działania całego układu ICD. Jej zastosowanie nie powoduje nieprzyjemnego bólu u pacjentów. Nie wpływa na jakość i komfort życia chorego, jednocześnie zapewniając dużą efektywność i bezpieczeństwo [5,37] (Rycina 8).



Rycina 8. Wydruk z programatora firmy Medtronic. Widoczna skuteczna interwencja typu ATP w strefie detekcji VT.

1.7 INTERWENCJE TERAPEUTYCZNE KARDIOWERTERÓW-DEFIBRYLATORÓW.

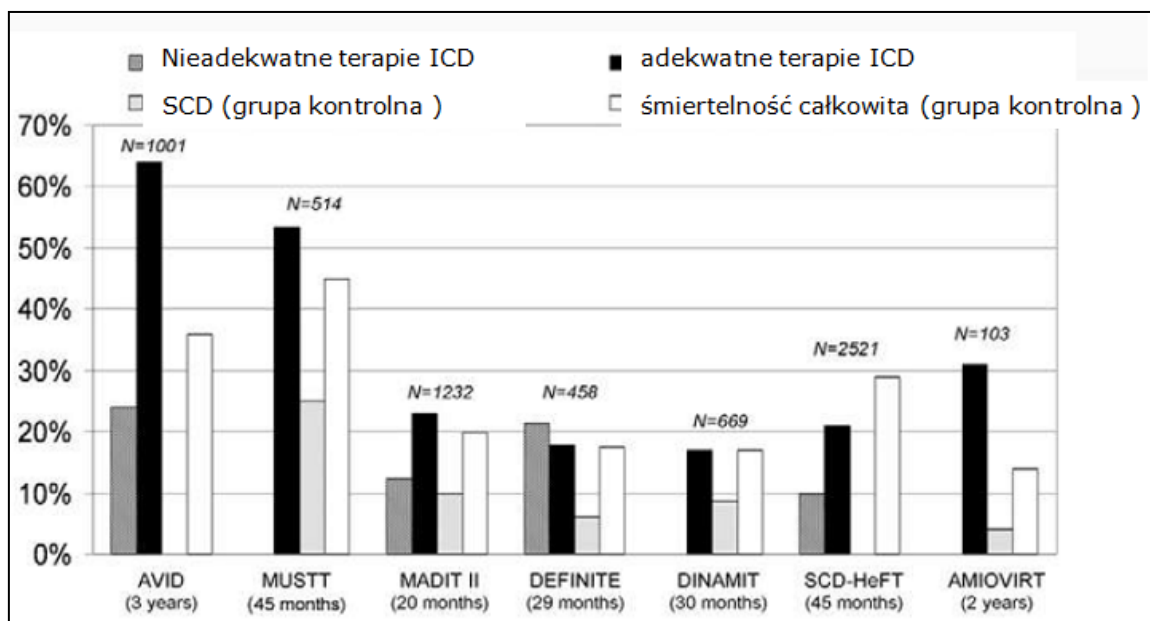
Interwencje terapeutyczne ICD można podzielić na:

- skuteczne i nieskuteczne
- niepotrzebne
- adekwatne i nieadekwatne

Interwencje skuteczne - to interwencje ICD przerywające istniejącą arytmie. Interwencje nieskuteczne - to takie, w których pomimo dostarczenia terapii nie udaje się przerwać arytmii. Interwencje niepotrzebne - to takie, które są dostarczone dla przerwania, po krótkim czasie detekcji, nieutralowanego rzeczywistego VT lub VF. Nierzadko ustawienie w takim przypadku dłuższego czasu detekcji pozwala na samoistne zakończenie tachyarytmii i chroni chorego przed dostarczeniem terapii.

W sytuacji kiedy kardiowerter prawidłowo rozpoznaje arytmie jaką jest migotanie komór, utrwalony jedno lub wielokształtny częstoskurcz komorowy i w związku z takim rozpoznaniem uruchamia interwencję terapeutyczną, mającą przerywać daną arytmie, mamy do czynienia z interwencją adekwatną.

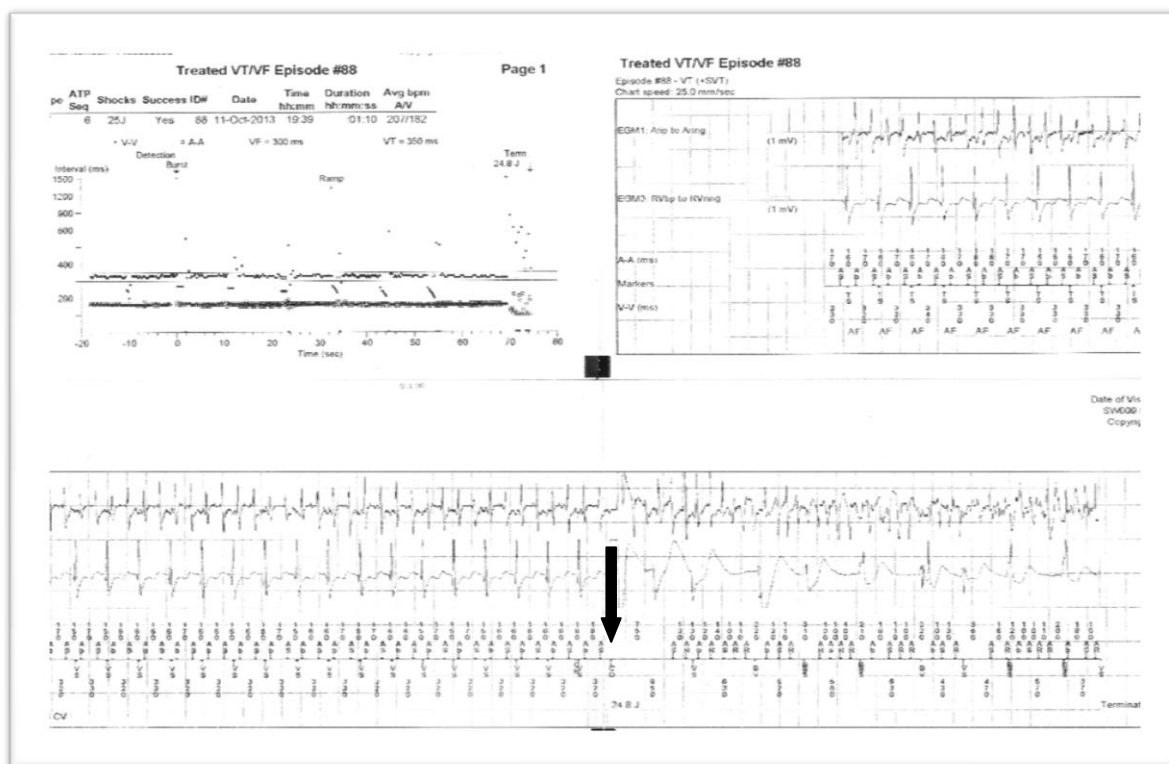
W sytuacji kiedy urządzenie wysyła do serca terapię elektryczną z powodu arytmii, która została mylnie rozpoznana i zakwalifikowana jako arytmia komorowa, mówimy o interwencji nieadekwatnej. Nieadekwatne interwencje z ICD stanowią od dawna duży problem zarówno dla samych pacjentów jak i dla lekarzy, którzy się nimi opiekują. W przeprowadzonych badaniach nieadekwatne interwencje stanowią ok. 11-30% wszystkich interwencji kardiowerterów-defibrylatorów (Rycina 9) [38].



Rycina 9. Procent chorych z interwencjami adekwatnymi i nieadekwatnymi w badaniach klinicznych [38].

Przyczyną nieadekwatnych interwencji są najczęściej: migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa, tachykardia zatokowa, uszkodzenie układu, (szczególnie uszkodzenia elektrody defibrylującej), zaburzenia wyczuwania - „nadczułość” („oversensing”) załamka T, obecność interferencji elektromagnetycznych.

Oczywiście nieadekwatne wyładowania z kardiowerterów - defibrylatorów nie pozostają bez wpływu na długość i jakość życia chorych, u których występują. Znany jest już fakt zwiększenia śmiertelności i skrócenia czasu przeżycia oraz nasilania objawów niewydolności serca u chorych z nieadekwatnymi terapiami, zwłaszcza wysokoenergetycznymi. Nie można pominąć innego ważnego aspektu nieadekwatnych wyładowań - możliwości ich efektu proarytmicznego. Stymulacja antyarytmiczna (ATP) wyzwolona niepotrzebnie w czasie rytmu zatokowego jest niczym innym jak bardzo agresywnym protokołem programowanej stymulacji komór niosącym ze sobą niebezpieczeństwo wywołania VT/VF. (Rycina 10)



Rycina 10. Wydruk z programatora firmy Medtronic. Nieadekwatna interwencja ICD w przebiegu trzepotania przedsionków doprowadzająca do powstania migotania przedsionków.

Kolejnym niezmiernie ważnym aspektem, często pomijanym, jest wpływ dostarczonej terapii ICD, zwłaszcza wysokoenergetycznej i nieadekwatnej na psychikę oraz komfort życia chorego. Nieadekwatne wyładowania zmniejszają zaufanie do lekarzy opiekujących się

chorym, zwiększają uczucie lęku i strachu przed śmiercią, zmniejszają akceptację stosowanej terapii. Pacjent postrzega negatywnie urządzenie, które mu wszczepiono, oceniając, że nie jest ono idealne i zamiast chronić powoduje niepotrzebny ból i lęk. Każde kolejne wyładowanie może powodować drastyczne narastanie zaburzeń depresyjnych i lękowych, stanowiących bardzo poważny problem kliniczny w leczeniu tych chorych. Nieadekwatne terapie wysokoenergetyczne w czysto technicznym aspekcie, są niepotrzebne i powodują przedwczesne zużycie baterii, a zatem konieczność szybszej wymiany urządzenia, co z kolei wiąże się ze zwiększonym ryzykiem infekcji i innych powikłań podczas kolejnego zabiegu. Powoduje to także zwiększenie kosztów leczenia [39,40,41,42]. W badaniu MADIT II stwierdzono występowanie wyładowań nieadekwatnych u 11.5 % pacjentów. Stanowiły one aż 31,2% wszystkich interwencji. Przyczynami 44% z nich było migotanie przedsionków, 36% tachykardia nadkomorowa i tachykardia zatokowa, a w 20% przypadków - zaburzenia detekcji[34,43]. Wszelkie działania mające na celu zmniejszenie liczby nieadekwatnych wyładowań wysokoenergetycznych powodują: wydłużenie czasu życia pacjentów z ICD, zwolnienie szybkości narastania objawów niewydolności serca, poprawę jakości życia, zwiększenie akceptacji terapii przy użyciu ICD, wydłużenie czasu działania ICD, ograniczenie nieplanowanych, ambulatoryjnych wizyt kontrolnych, prowadząc do zmniejszenia wydatków systemu opieki zdrowotnej[44,45].

1.8 ROZWÓJ TERAPII Z UŻYCIEM IMPLANTOWANYCH KARDIOWERTERÓW-DEFIBRYLATORÓW - PRZEGLĄD BADAŃ KLINICZNYCH.

Wraz ze wzrostem liczby chorych z implantowanymi ICD, zwrócono uwagę, że tylko pewna część chorych zabezpieczonych kardiowerterami rzeczywiście korzysta z wszczepionego urządzenia. Wynika to z oczywistego faktu, że arytmie komorowe wymagające interwencji ICD, pojawiają się tylko u pewnego odsetka chorych z implantowanymi urządzeniami. U znacznej części pacjentów po implantacji ICD nigdy nie dochodzi do powstania arytmii i tym samym do realnego wykorzystania antyarytmicznego potencjału implantowanego urządzenia.

Wyniki dużych badań klinicznych udowodniły, że w grupie pacjentów leczonych przy użyciu ICD ze wskazań w ramach prewencji wtórnej, skuteczne interwencje przerywające komorowe zaburzenia rytmu obecne są u ok 50-55% leczonych tą metodą, natomiast u chorych leczonych w ramach prewencji pierwotnej adekwatne wyładowania ICD stwierdzono u ok 20-30% [42] (Tabela 4)

Podsumowując około 70% leczonych w ramach prewencji pierwotnej i około 45-50% w ramach prewencji wtórnej, nigdy nie doświadczy adekwatnej terapii ICD w okresie 24-60 miesięcy obserwacji po implantacji urządzenia.]

Tabela 4. Częstość występowania interwencji ICD spowodowana VF/VT.

| BADANIE | % OSÓB Z ADEKWATNYMI INTERWENCJAMI ICD | OKRES OBSERWACJI W MIESIĄCACH |
|---------------------------|--|-------------------------------|
| AVID [27] | 50-55 | 31 |
| SCD-HeFT [33] | 21 | 60 |
| MADIT II[34] | 24 | 24 |
| STERLIŃSKI/PRZYBYLSKI[42] | 73 | 60 |

Przytoczone wyżej dane nasuwają wątpliwości, czy z klinicznego i ekonomicznego punktu widzenia obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) jest wystarczającą przesłanką do kwalifikowania chorych do implantacji ICD w ramach prewencji pierwotnej. Czy można wyodrębnić chorych odnoszących większe korzyści z tej formy terapii? Czy potrafimy wskazać czynniki predysponujące do wystąpienia prawidłowej interwencji ICD i tym samym wyodrębnić grupę chorych, którzy powinni być zabezpieczani ICD w pierwszej kolejności?

Analiza wyników badania MADIT II pozwoliła na wyodrębnienie szeregu czynników predysponujących do wystąpienia adekwatnej interwencji ICD u chorych z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową. Należały do nich: przebyty ostry zespół wieńcowy, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, brak zastosowania w terapii leków beta-adrenolitycznych, leczenie preparatami naporstnicy, otyłość (BMI powyżej 30 kg/m²), podwyższone stężenie azotu mocznika w surowicy krwi powyżej 25mg/dl, wyższa niż II klasa czynnościowa niewydolności serca według NYHA[46,47,48].

W badaniu PROFIT[49], które w głównej mierze dotyczyło chorych z ICD implantowanych w prewencji wtórnej, niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia VT/VF była LVEF<40%, przetrwałe migotanie przedsionków, QRS o czasie trwania >150 ms. Pomimo tych wyników w chwili obecnej obowiązujące wytyczne Europejskiego i Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego głównie stosują wartości LVEF.

Kolejne obserwacje ujawniły wpływ wylądowań wysokoenergetycznych na rokowanie chorych: śmiertelność i progresję niewydolności krążenia. Analiza badania MADIT II, wykazała ponad trzykrotne zwiększenie śmiertelności ze wszystkich przyczyn w grupie

pacjentów z przebytą interwencją ICD z powodu VT/VF w porównaniu do pacjentów bez interwencji. Zaobserwowano również wzrost liczby hospitalizacji z powodu dekomensacji niewydolności serca u pacjentów po interwencji z powodu VF o 31%, a z powodu VT o 26% w porównaniu do 19%, u których takich interwencji nie zarejestrowano[50].

Przeprowadzona analiza badania SCD-HeFT, która objęła 811 chorych z implantowanym ICD w prewencji pierwotnej wykazała w okresie obserwacji trwającym 45,5 miesiąca, wystąpienie wyładowań wysokoenergetycznych u 269 pacjentów (33,2%), z tego 128 osób doznało tylko terapii adekwatnej, 87 tylko terapii nieadekwatnej a 54 obydwu rodzajów terapii. Stwierdzono, że w grupie osób, u których doszło do adekwatnego wyładowania ICD nastąpiło 5,68-krotne zwiększenie ryzyka zgonu w porównaniu do grupy, w której nie było takiej interwencji. Stwierdzono także 1,98-krotne zwiększenie ryzyka zgonu w grupie pacjentów, u której doszło do nieadekwatnego wyładowania w porównaniu do grupy bez takich interwencji[51,52,53].

Wyniki tych analiz spowodowały, że zaczęto zwracać baczniejszą uwagę na możliwości ograniczenia nieadekwatnych i niepotrzebnych terapii dostarczanych przez kardiowertery-defibrylatory oraz na możliwość szerszego stosowania terapii niskoenergetycznych (ATP) w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu serca. Pierwszą próbą oceny skuteczności i bezpieczeństwa stymulacji antytachyarytmicznej było nierandomizowane badanie PainFREE Rx Trial I i randomizowane badanie PainFREE Rx Trial II. Do badania włączono 634 chorych, u których oceniano skuteczność ATP w przerywaniu szybkich częstoskurczów komorowych o długości cyklu w zakresie 240-320 ms. Badanych podzielono na dwie grupy w zależności od algorytmu detekcji i terapii arytmii komorowej(Tabela 5)[44,54].

Tabela 5. Model terapii i detekcji podgrupy ATP i Shock w badaniu PainFREE Rx II.

| | Grupa ATP | Grupa Shock |
|---|--|---------------------|
| Liczba chorych | 313 | 321 |
| Strefa VT | 167-188/min | 167-188/min |
| Strefa FVT | 188-240/min | 188-240/min |
| Liczba pobudzeń w strefie niezbędna do detekcji | 18 z 24 | 18 z 24 |
| Dostarczana terapia | 8 pobudzeń o częstotliwości odpowiadającej 88% okresu VT | Shock (DFT + 10 J) |

Zarejestrowano 1342 epizody tachyarytmii komorowej, 58% stanowiły arytmie w strefie VT, 32% w strefie FVT i 10% w strefie VF. W grupie wyładowań wysokoenergetycznych (Shock) ze 147 wykrytych epizodów w strefie FVT 99 (64%) było skutecznie leczone 110 wyładowaniami wysokoenergetycznymi. Zwraca uwagę zmniejszenie liczby leczonych epizodów o 48 czyli o 34% spowodowane samoograniczeniem się częstoskurczu i zakończeniem epizodu przed dostarczeniem terapii. W grupie ATP 81 % epizodów w strefie FVT zostało skutecznie przerwane terapią antytachyarytmiczną. Wyniki zostały osiągnięte przy zachowanym podobnym stopniu bezpieczeństwa, ocenianym medianą czasu trwania arytmii (w strefie FVT mediana wynosiła; 10 s w grupie ATP i 9s w grupie Shock) oraz liczbą utrat przytomności w czasie od detekcji arytmii do momentu jej przerywania (2 osoby z grupy ATP i 1 osoba z grupy Shock). Nagłe zgony wystąpiły u 1 osoby z grupy ATP i u 2 osób z grupy Shock[54].

W 2008 zostały opublikowane wyniki badania PREPARE, do którego włączono 700 pacjentów ze wskazaniami do implantacji ICD w ramach prewencji pierwotnej. W badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo różnych zdefiniowanych algorytmów detekcji (Tabela 6) oraz ich wpływ na liczbę interwencji wysokoenergetycznych ICD. Założonym pierwszoplanowym punktem końcowym było wystąpienie któregokolwiek z poniższych:

- spontanicznego epizodu, który wyzwolił terapię wysokoenergetyczną adekwatną lub nie;
- utrata przytomności spowodowaną lub prawdopodobnie spowodowaną arytmia;
- niewyzwalającego terapii napadu utrwalonej objawowej tachyarytmii komorowej (ponad 30 pobudzeń).

Tabela 6. Programowanie stref detekcji i terapii w badaniu PREPARE.

| Strefa | Programowane wartości detekcji stref | Liczba zespołów QRS koniecznych do rozpoznania | Programowana terapia |
|--|--------------------------------------|--|--------------------------------------|
| VF | ≥ 250 /min | 30 z 40 | 6 wyładowań 30-35J |
| FVT via VF | 182-250 /min | 30 z 40 | 1 ATP , następnie 6 wyładowań 30-35J |
| VT | 167-181/min | 32 | Monitoring |
| Włączone Dyskryminatory SVT: do limitu 200/min, Sinus Tach 1:1, VT-ST =66%,PR logic,Wavelet, | | | |

Podstawowymi założeniami w programowaniu stref detekcji i terapii urządzenia była:

- detekcja wyłącznie szybkich i wyłącznie utrwalonych tachykardii komorowych.

- zastosowanie ATP jako pierwszej terapii dla przerwania szybkich częstoskurczów.
- włączenie algorytmów dyskryminacyjnych w celu uniknięcia nieprawidłowego rozpoznawania arytmii nadkomorowych.
- zastosowanie wyładowań wyłącznie o maksymalnej energii.

Grupę kontrolną stanowiły historyczne populacje pacjentów uczestniczących w badaniach EMPIRIC i MIRACLE ICD. Opublikowane wyniki wykazały, że pacjenci badania PREPARE mieli o 62% mniejszą szansę na wystąpienie pierwszoplanowego punktu końcowego w porównaniu z chorymi grupy kontrolnej. Terapia wysokoenergetyczna wystąpiła w okresie pierwszego roku badania tylko u 8,5% pacjentów badania PREPARE i aż w 16,9% w grupie kontrolnej. Obie różnice były istotne statystycznie 8,5% vs 16,9%, HR=0,48, 95% CI (0,34, 0,67), (p<0,01). Po dodaniu do pierwszoplanowego punktu końcowego jako dodatkowej składowej epizodów leczonych przy użyciu ATP wyzwalanych przez urządzenie, nadal w grupie PREPARE obserwowano istotnie niższe o 64% prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego. Także śmiertelność była niższa w tej grupie 4,9 vs 8,7% jednak różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (4,9% PREPARE vs 8,7% control, HR=0,55, 95% CI (0,35, 0,86), p=0,01 przy zachowanej skuteczności i bezpieczeństwie[55].

Badanie ADVENCE III było pierwszym randomizowanym badaniem, do którego włączono pacjentów leczonych w ramach prewencji pierwotnej i wtórnej o etiologii niedokrwiennej i innej niż niedokrwienna, przy użyciu układów ICD-VR, ICD-DR i CRT-D. W badaniu oceniano skuteczność terapii ICD i bezpieczeństwo chorych, u których podjęto próbę zredukowania liczby niepotrzebnych interwencji ATP i wysokoenergetycznych (HV - high voltage/shock) w celu przerwania „szybkich” częstoskurczów komorowych (FVT - fast ventricular tachycardia) o długości cyklu (cycle length - CL) w zakresie: 200-320 ms, poprzez wydłużenie wartości licznika detekcji (czasu detekcji). Protokół badania ADVENCE III opierał się na obserwacjach dokonanych w nierandomizowanym badaniu PREPARE związanych z redukcją interwencji u pacjentów z ICD implantowanym w prewencji pierwotnej, u których wydłużony został czas detekcji arytmii komorowych. Badanie ADVENCE III objęło populację 1902 chorych randomizowanych do dwóch grup, pierwszej obejmującej 948 pacjentów, w której do wyzwolenia terapii konieczne było spełnienie kryterium detekcji przez 18 z 24 kolejnych pobudzeń zakwalifikowanych przez urządzenia jako pobudzenia komorowe, oraz drugiej 954 osobowej, w której zwiększono liczbę pobudzeń potrzebnych do rozpoznania arytmii do wartości 30 z 40. W czasie 12 miesięcznej obserwacji wykazano 37% redukcję wszystkich interwencji zarówno ATP jak i HV w grupie o wydłużonym czasie detekcji w porównaniu do grupy o standardowym czasie detekcji (346 interwencji vs 557). Redukcja ta była istotna statystycznie

(IRR, 0,63[95% CI:0,51-0,78]; p<.001). W analizie podgrup, w zależności od rodzaju zastosowanej terapii, istotną statystycznie redukcję liczby interwencji w grupie o przedłużonej detekcji w porównaniu do grupy standardowej, uzyskały jedynie terapie przy użyciu ATP. Ilość interwencji wysokoenergetycznych, mimo ich zmniejszenia nie uzyskała istotności statystycznej. Wydłużenie czasu detekcji nie wpłynęło istotnie na zwiększenie występowania częstości omdleń jak i zgonów w obu grupach badanych[56].

W badaniu MADIT-RIT podjęto kolejną próbę oceny wpływu podwyższenia częstotliwości detekcji i wydłużenia czasu trwania arytmii przed dostarczeniem terapii na rokowanie u chorych leczonych przy użyciu ICD lub CRT-D. W badaniu oceniano możliwość redukcji nieadekwatnych wyładowań ICD i CRT-D przez zastosowanie różnych algorytmów detekcji i terapii. Do badania włączono chorych po implantacji urządzeń w ramach prewencji pierwotnej. Tysiąc pięciuset pacjentów przydzielono losowo do trzech grup (liczebności odpowiednio 514/500/486): A – ustawienia konwencjonalne (conventional), B – wysoka częstotliwość (high-rate), C – opóźnienie czasu detekcji (duration-delay) (Tabela 7). W badaniu oceniano wystąpienie pierwszego epizodu nieadekwatnej terapii wysokoenergetycznej lub ATP, wystąpienie zgonu niezależnie od przyczyny, omdleń porównując: ramię B do A i C do A. W trakcie obserwacji trwającej średnio 1,4±0,6 roku, u 186 chorych (12,4%) zarejestrowano wyładowania adekwatne a u 152 (10,1%) nieadekwatne. Nie zarejestrowano różnic w liczbie omdleń pomiędzy obserwowanymi grupami.

Tabela 7. Metody programowania urządzeń w badaniu MADIT-RIT.

| Ramię A (Conventional) | Ramię B (High-rate) | Ramię C (Duration-delay) |
|---|---|--|
| STREFA 1 ≥ 170/min, z 2,5 s opóźnieniem przed rozpoczęciem terapii terapia ATP + HV | STREFA 1 ≥ 170/min, monitorowanie | STREFA 1 ≥ 170/min, z 60 s opóźnieniem przed rozpoczęciem terapii terapia ATP + HV |
| STREFA 2 ≥ 200/min, z 1,0 s opóźnieniem przed rozpoczęciem terapii terapia ATP + HV | STREFA 2 ≥ 200/min, z 2,5 s opóźnieniem przed rozpoczęciem terapii terapia ATP + HV | STREFA 2 ≥ 200/min, z 12s opóźnieniem przed rozpoczęciem terapii terapia ATP + HV |
| | | STREFA 3 ≥ 250/min, z 2,5s opóźnieniem przed rozpoczęciem terapii terapia ATP + HV |

Uzyskane wyniki wykazały redukcję nieadekwatnych terapii o 75% w ramionach B i C w porównaniu do ramienia A. Redukcja ta była istotna statystycznie ($p < 0,001$). Uzyskano także zmniejszenie śmiertelności ogólnej o prawie 50% w ramieniu B w porównaniu do ramienia A. W badaniu uzyskano istotną statystycznie redukcję ilości dostarczonych terapii ATP zarówno podczas interwencji adekwatnych jak i nieadekwatnych. Nie stwierdzono istotnej redukcji liczby wysokoenergetycznych wyładowań adekwatnych w ramieniu B w porównaniu do A i w C w porównaniu do A. W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że wystąpienie zarówno terapii adekwatnych jak i nieadekwatnych było związane ze znaczącym wzrostem ryzyka zgonu ze wszystkich przyczyn. Podobnego wzrostu śmiertelności nie zarejestrowano u pacjentów, u których wystąpiła tylko adekwatna terapia antytachyarytmiczna[57,58].

Z opublikowanych badań klinicznych wynika, że ryzyko zgonu u chorych z implantowanymi ICD/CRT-D, wzrasta nie tylko w przypadku adekwatnych interwencji wysokoenergetycznych, ale również u pacjentów, u których występują interwencje nieadekwatne. Dotychczasowe publikacje nie pozwalały na jednoznaczną odpowiedź na pytanie czy wzrost ryzyka zgonu u pacjentów doświadczających nieadekwatnych wyładowań jest wynikiem wystąpienia arytmii (będącej markerem złego rokowania) czy też interwencji wysokoenergetycznych urządzenia (wpływ przepływającego prądu). Pewną odpowiedź na to pytanie daje analiza informacji o chorych z implantowanymi układami ICD i CRT-D uzyskanych w prospektywnym badaniu *ALTITUDE Clinical Study* opartym o dane uzyskane za pomocą systemu telemetrycznego monitorowania chorych *LATITUDE*. Porównano w nim krzywe przeżycia pacjentów, u których wystąpiły wyładowania w zależności od zaburzenia rytmu, które je wywołało oraz porównano śmiertelność chorych z i bez interwencji. Zastosowano dwie metody analizy danych, pierwszą opartą o analizę czasu od pierwszej terapii wysokoenergetycznej do zgonu, drugą typu *matched-pair*, porównującą pacjentów z i bez wyładowań, w której każdemu choremu, który doświadczył interwencji wysokoenergetycznej przypisano podobnego pod względem charakterystyki klinicznej (wiek w trakcie implantacji, płeć, typ urządzenia ICD/CRT-D, rok wszczepienia i czas od implantacji do pierwszej telemetrycznej transmisji) pacjenta bez terapii ICD. U 58,7% badanych pierwszą interwencją była adekwatna terapia wyzwolona przez utrwaloną arytmie komorową, a u 41,3 % pacjentów nieadekwatna terapia wysokoenergetyczna spowodowana arytmia inną niż komorowa. Najczęstszą przyczyną adekwatnych wyładowań był jednokształtny częstoskurcz komorowy, następnie migotanie komór i wielokształtny częstoskurcz komorowy. Najczęściej przyczyną wyzwolenia terapii nieadekwatnych było migotanie/trzepotanie przedsionków, a następnie tachykardia zatokowa lub częstoskurcz

nadkomorowy. Inne przyczyny nieadekwatnych terapii („szumy” na elektrodzie, „oversensing” inne artefakty) były przyczyną 5 % interwencji ICD. Nieskuteczna terapia ATP poprzedzała wyładowanie u 29,4% pacjentów. Oceniając czas przeżycia chorych w zależności od rodzaju przebytej arytmii, stwierdzono większe ryzyko zgonu w grupie chorych, u których pierwsze wyładowanie było adekwatne i spowodowane komorowymi zaburzeniami rytmu (mVT, pVT, VF) w porównaniu do pacjentów, u których pierwsze wyładowania wysokoenergetyczne były wynikiem arytmii nadkomorowej. Porównując chorych z ICD, z interwencjami wysokoenergetycznymi spowodowanymi jednokształtnym VT do pacjentów, u których terapia wysokoenergetyczna była wynikiem wielokształtnego VT lub VF, wykazano istotnie wyższe ryzyko zgonu w tej drugiej grupie badanych (HR: 1.35; 95 % CI: 1,01 – 1,81). W przeciwieństwie do chorych z ICD, w populacji pacjentów z implantowanym CRT-D nie wykazano, by przeżycie różniło się znamienne statystycznie pomiędzy chorymi, u których stwierdzono terapie wyzwolone wielokształtnym VT, VF czy też jednokształtnym VT (HR: 0,99; 95 % CI: 0,78 – 1,28). Porównując grupę pacjentów, którzy doświadczyli terapii wysokoenergetycznej wyzwolonej jednokształtnym VT, do grupy chorych z nieadekwatną interwencją (spowodowaną tachykardią zatokową, częstoskurczem nadkomorowym, lub wyładowaniem spowodowanym inną niż arytmia przyczyną), stwierdzono niższą śmiertelność w tej drugiej grupie chorych. Wyjątek stanowiły nieadekwatne interwencje wysokoenergetyczne spowodowane AF/AFL. W tej grupie chorych zanotowano podobne ryzyko zgonu jak u pacjentów z wyładowaniem będącym wynikiem jednokształtnego VT (HR: 0,84; 95 % CI: 0,69 – 1,03). Powyższe wyniki były podobne w badanych grupach z implantowanym ICD i CRT-D. Analiza typu *matched-pair* wykazała znamienne wyższe ryzyko zgonu w trakcie obserwacji u chorych zarówno po adekwatnym (HR: 2,82; 95 % CI: 2,46 – 3,24) jak i nieadekwatnym wyładowaniu (HR: 1,81; 95 % CI: 1,53 – 2,13) w porównaniu do pacjentów bez interwencji ICD. Potwierdzono także, że badani, którzy doznali terapii wysokoenergetycznej spowodowanej arytmia komorową jak i z interwencją będącą wynikiem AF/AFL mieli istotnie statystycznie wyższe ryzyko zgonu w porównaniu do chorych bez wyładowań (VF/VT, $p < 0,0001$ dla AF/AFL, $p = 0,003$). Nie stwierdzono istotnej statystycznie wyższej śmiertelności u chorych z terapiami ICD spowodowanymi: tachykardią zatokową, częstoskurczem nadkomorowym, arytmiami nieutralnymi, jak i przyczynami innymi niż zaburzenia rytmu serca w porównaniu do pacjentów bez wyładowań. Wyniki tej analizy sugerują, że gorsze rokowanie chorych z wyładowaniami jest bardziej związane z rodzajem arytmii niż z samym faktem dostarczenia terapii wysokoenergetycznej[59].

W badaniu ELA study oceniano skuteczność terapii ATP w przerywaniu „wolnych” arytmii komorowych. Do tego prospektywnego, randomizowanego badania włączono 374

chorych bez wcześniejszego wywiadu w kierunku wolnego VT („slow” VT - o częstotliwości poniżej 150 uderzeń serca/minutę), u których implantowano dwujamowy kardiowerter-defibrylator. W urządzeniach zaprogramowano trzy strefy detekcji tachyarytmii komorowej: „wolnego VT” o częstotliwości 101-148 uderzeń/min., „szybkiego” częstoskurczu od 148 do 183/min. i strefy VF powyżej 183/min. Pacjentów przydzielono losowo do dwóch grup: 183 osobowej grupy z aktywną terapią ATP w strefie „slow” VT i 191 osobowej z włączonym tylko monitorowaniem w tej strefie. Wyniki wykazały obecność „wolnych” częstoskurczów u 30,4 % osób, u których jej wcześniej nie potwierdzono w rocznej obserwacji. Zastosowana terapia ATP była skuteczna w 220 z 245 (89,8%) przypadków, w 13 z 25 ATP okazała się nieskuteczna, a w 12 epizodach doszło do akceleracji VT do VF i jego przerwania poprzez wyładowanie wysokoenergetyczne. Wnioskiem wynikającym z tego badania jest stwierdzenie, że terapia ATP może być skutecznie i bezpiecznie stosowana do przerywania wolnych częstoskurczów komorowych, a terapia programowana w tej strefie może składać się wyłącznie ze stymulacji antytachyarytmicznej. W strefie detekcji „szybkiego” VT terapia ATP powinna poprzedzać wyładowanie wysokoenergetyczne, a zatem powinna być zawsze programowana[60].

W kilku badaniach oceniano skuteczność różnych algorytmów dostarczania terapii ATP. Badanie ADVANCE-D oceniało skuteczność w przerywaniu szybkich częstoskurczów komorowych, FVT o częstotliwości rytmu serca 188-250/min. (cykl 320-240 ms) przy użyciu konwencjonalnej terapii antytachyarytmicznej złożonej ze stymulacji 8 impulsami o czasie sprzężenia wynoszącym 88% cyklu FVT oraz przedłużonej terapii ATP złożonej z 15 impulsów także o czasie sprzężenia 88% cyklu FVT. W badaniu wzięło udział 333 chorych, u których zarejestrowano 2781 epizodów tachyarytmii. U 243 chorych zanotowano 1646 epizodów VT i VF, a u 739 osób wystąpiło 145 epizodów SVT. Terapia ATP była skuteczna w 71% FVT. Analizując poszczególne rodzaje ATP - konwencjonalna terapia 8 impulsami była skuteczna w 64%, natomiast terapia 15 impulsami okazała się skuteczniejsza, gdyż przerywała epizody FVT w 70% przypadkach. Wyraźne różnice na korzyść terapii ATP składającej się z 15 impulsów nie uzyskały istotności statystycznej $p=0,504$. Istotność statystyczną przedłużona terapia ATP uzyskała w grupie chorych z frakcją wyrzutową powyżej 40%, bez cech niewydolności serca. Nie stwierdzano różnicy występowania omdleń i stanów przedomdleniowych w obu grupach [61].

W badaniu PITAGORA ICD trial – zaprojektowanym jako randomizowana, prospektywna próba, oceniano różnice w skuteczności dwóch rodzajów stymulacji antytachyarytmicznej (ramp lub burst) w leczeniu chorych z szybkimi rytmami komorowymi oraz występowanie ryzyka akceleracji arytmii i wystąpienia omdleń. Do badania włączono

206 chorych, u których ICD zaprogramowano zgodnie z dwoma strategiami leczenia FVT (zdefiniowanymi jako „szybkie” częstoskurcze komorowe o długości cyklu 240-320 ms). W pierwszej grupie zaprogramowano pojedynczą terapię ATP typu burst składającą się z 8 impulsów o długości cyklu pomiędzy kolejnymi wynoszącą 88% częstości VT. W drugiej grupie zaprogramowano pojedynczą terapię typu ramp składającą się z 8 impulsów o częstości cyklu stanowiącej 91% częstości VT. Czas obserwacji wynosił 36 miesięcy. W okresie obserwacji zarejestrowano 595 epizodów rzeczywistych komorowych zaburzeń rytmu, które wystąpiły u 79 chorych, z tego 111(18,7%) epizodów stanowiło VF, 216 (36,3%) zostało zakwalifikowane jako FVT i 268 (45%) jako VT. Z 214 przypadków epizodów FVT zarejestrowanych u 56 chorych, 81 epizodów u 28 chorych było leczone terapią ATP typu ramp. W przypadku 133 epizodów u 28 chorych wyzwolona została terapia ATP typ burst. Terapia ATP typu ramp była skuteczna w 44 epizodach (54%) a nieskuteczna w 37 (46%). Zastosowana terapia ATP typu burst okazała się być skuteczna w 100 przypadkach (75%), zawiodła w 33 (25%). Tym samym zastosowana terapia typu burst była istotnie statystycznie skuteczniejsza w przerwaniu epizodów FVT niż terapia typu ramp ($p=0,015$) przy zachowanym podobnym poziomie bezpieczeństwa (po 3 epizody akceleracji FVT do VF w każdym z ramieniu badania, bez istotnej różnicy w wystąpieniu omdleń) [62].

Reasumując, na podstawie analizy wyników przeprowadzonych badań klinicznych aktualne propozycje programowania ICD powinny zawierać następujące elementy:

- rezygnacja z konwencjonalnego ustawiania progów detekcji stref VT i VF na korzyść wyższych wartości powyżej 170/min. dla VT i powyżej 200/min. dla VF w prewencji pierwotnej [55,57,58].
- zastosowanie jako pierwszej terapii ATP u pacjentów ze strukturalną chorobą serca w strefie FVT, VT oraz w strefie VF w okresie ładowania kondensatorów [54,55].
- zastosowanie ATP jako jedynej terapii w leczeniu wolnych częstoskurczów o HR poniżej 150/min. [60].
- preferowanie terapii ATP typu burst w porównaniu do terapii typu ramp [62].
- preferowanie terapii ATP składającej się z 15 impulsów w porównaniu do 8 impulsowej [61].
- preferowanie wydłużenia czasu detekcji arytmii z 18/24 do 30/40 impulsów lub stosownego odpowiednika czasowego [55,56,57].
- programowanie większej liczby terapii ATP od 3 do 5 sekwencji w strefie FVT [63].
- włączanie dyskryminatorów arytmii nadkomorowych i stosowanie szerokiego zakresu ich działania [55 56 57].
- wyłączenie ustawień typu High rate time out [64,57].

- stosowanie wyładowań wysokoenergetycznych o maksymalnej energii [55].
- stosowanie w urządzeniach dwujamowych stymulacji DDDR z optymalizacją własnego przewodzenia przedsionkowo-komorowego w celu zminimalizowania stymulacji prawej komory lub stymulacji typu AAI [65,66].
- stosowanie w urządzeniach jednojamowych stymulacji komorowej typ VVI o częstości 40/min. rytmu podstawowego [67].

2. CELE PRACY

Celami pracy były:

- Ocena występowania adekwatnych i nieadekwatnych terapii ICD.
- Ocena skuteczności terapii ICD zarówno ATP jak i wyładowań wysokoenergetycznych w badanej grupie.
- Ocena zależności częstotliwości arytmii a skuteczność terapii antyarytmicznej.
- Ocena wpływu wybranych parametrów klinicznych na rokowania pacjentów po wszczepieniu ICD.

3. METODY

3.1 GRUPA BADANA

Do badania włączono 260 chorych, w tym 225 mężczyzn i 35 kobiet, będących pacjentami Oddziału Kardiologii lub przychodni kardiologicznej Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kaliszu, u których implantowano w latach 2002-2013, układy ICD VR, ICD DR, CRT-D (kod NASPE/BPEG odpowiednio: VVE-VVI00, VVE-DDD00, VVE-DDD0V) wyprodukowanych przez firmy Biotronik, Medtronic, St. Jude Medical. Średnia wieku badanej populacji wynosiła 61,3 lata \pm 9,6 (od 18 do 85 lat). Wizyty kontrolne prowadzono w przyszpitalnej poradni kardiologicznej.

3.2 PROTOKÓŁ BADANIA

Badanie miało charakter retrospektywny. Przeanalizowano dokumentację chorych z okresu okołoimplantacyjnego - wypisy szpitalne, oraz dokumentację kontroli urządzeń znajdującą się w tutejszej poradni kardiologicznej, która obejmowała: dokumentację papierową (karty wizyt kontrolnych pacjentów, wydruki z programatora) oraz dokumentację elektroniczną (dane o zdarzeniach arytmicznych przechowywanych w pamięci programatorów służących do kontroli urządzeń wszczepialnych). W badaniu wykorzystano programatory firm: Medtronic model 2090 o numerze seryjnym SN PKK106129R, "Merlin" model 3650 firmy St. Jude Medical o numerze seryjnym SN12050650, oraz "Renamic" firmy Biotronik o numerze seryjnym SN61702218.

Badania kontrolne w poradni kardiologicznej odbywały się planowo według schematu;

- pierwsza miesiąc po zabiegu implantacji.
- następne planowe kontrole co 4-6 miesięcy.
- kontrole nieplanowane, których przyczyną były: przypadki dostarczenia terapii wysokoenergetycznej lub problemy sygnalizowanych przez chorych, których natura sugerowała ich związek ze wszczepionym urządzeniem.

Do badania włączono tylko tych kolejnych pacjentów, u których minął przynajmniej rok pomiędzy wszczepieniem urządzenia a zamknięciem bazy danych, lub okresem krótszym w przypadku wcześniejszego wyzwolenia terapii z urządzenia wszczepialnego.

U każdego włączonego do badania chorego zgromadzono następujące dane kliniczne z okresu hospitalizacji związanej z wszczepieniem ICD:

- wiek w chwili implantacji urządzenia,
- płeć,
- tryb pracy implantowanego urządzenia,
- wartość frakcji wyrzutowej lewej komory serca obliczonej metodą Simpsona na podstawie pomiarów z badania echokardiograficznego, w prezentacji 2D, w projekcji koniuszkowej w osi długiej,
- klasa czynnościowa według NYHA,
- wywiad w kierunku przebytego zawału,
- przebyte interwencje na naczyniach wieńcowych (rewaskularyzacja chirurgiczna lub przezskórna angioplastyka wieńcowa),
- ocena wskazań do wszczepienia w ramach prewencji pierwotnej lub wtórnej,
- etiologia niewydolności serca,
- obecność cukrzycy,
- obecność nadciśnienia tętniczego,
- występowanie przewlekłej niewydolności nerek (definiowanej $GRF < 60$ ml/min/1,73m² powierzchni ciała wyliczanego według wzoru MDRD),
- przebyty udar mózgu,
- obecność napadowego, przetrwałego lub utrwalonego migotania przedsionków i trzepotania przedsionków.

Analizowano również dane dotyczące stosowanej farmakoterapii z uwzględnieniem:

- leków beta-adrenolitycznych,
- ACEI,
- antagonistów receptora AT1,
- diuretyków pętlowych i tiazydowych,
- antagonistów receptorów aldosteronowych,
- digoksyny,
- amiodaronu,
- statyn.

Na podstawie analizy wydruków lub zawartości pamięci programatorów oceniano niżej wymienione parametry dotyczące pierwszorazowej interwencji ICD:

- liczba i rodzaj interwencji ICD,

- częstotliwość arytmii wywołującej interwencję,
- adekwatność interwencji,
- skuteczność pierwszej i kolejnych terapii niskoenergetycznych w trakcie pierwszej adekwatnej interwencji ICD,
- skuteczność pierwszej i kolejnej terapii wysokoenergetycznych w trakcie pierwszej adekwatnej interwencji ICD,
- czas do wystąpienia jakiegokolwiek pierwszej interwencji implantowanego urządzenia,
- rodzaj arytmii będący przyczyną interwencji,
- występowanie efektu proarytmicznego,

Programowanie kardiowerterów-defibrylatorów w zakresie stref detekcji, rodzajów terapii i podstawowych parametrów stymulacji różniły się u poszczególnych chorych. Spowodowane to było zmieniającymi się zaleceniami, przyjętymi zasadami w ośrodku w momencie implantacji oraz z możliwości samych urządzeń wszczepialnych. W okresie prowadzonego badania u chorych, u których wszczepiono urządzenie w ramach prewencji pierwotnej dążono do ujednolicenia parametrów detekcji i terapii groźnych komorowych zaburzeń rytmu. U chorych, u których implantowano urządzenia w ramach prewencji wtórnej, strefy detekcji arytmii komorowej dobierano indywidualnie dla każdego chorego na podstawie dostępnych danych o rodzaju i częstotliwości komorowych zaburzeń rytmu. W latach 2002-2009, w 88 przypadkach ze względu na ograniczone możliwości techniczne wszczepionego systemu w strefie VF nie programowano ATP „w trakcie ładowania”, jako pierwszej terapii antyarytmicznej, poprzedzającej wyładowanie wysokoenergetyczne. Przyjęte docelowe ustawienia stref detekcji tachyarytmii komorowej oraz schematy interwencji terapeutycznych zestawiono poniżej (Tabela 8).

Tabela 8. Przyjęte jako docelowe zasady programowania detekcji i terapii urządzeń.

| Strefa | programowane wartości detekcji stref | liczba zespołów QRS koniecznych do rozpoznania | programowana terapia |
|----------|--------------------------------------|--|--|
| VF | $\geq 200/\text{min}$ | 30 z 40 | ATP w trakcie ładowania 6x wyładowanie HV |
| VT | 171-199/min | 40 | ATP1, ATP2, 4x wyładowanie HV |
| Włączone | Dyskryminatory SVT | Do limitu 200/min, PR logic, Wavelet Sudden Onset, Stability | ,Sinus Tach 1:1 VT-ST =66% |

Ocenę skuteczności terapii nisko i wysokoenergetycznych oparto o wynik w/w terapii w trakcie pierwszorazowej adekwatnej interwencji urządzeń u każdego z chorych. Nie brano

pod uwagę kolejnych interwencji epizodów arytmii występujących u tego samego chorego, wychodząc z założenia, że wielokrotne interwencje u pojedynczego pacjenta mogą zaburzać obraz faktycznej skuteczności zastosowanych terapii w całej obserwowanej grupie badanej.

W okresie obserwacji analizowano także śmiertelność. U wszystkich pacjentów niezgłaszających się na planowe wizyty kontrolne implantowanych urządzeń przez okres dłuższy niż 9 miesięcy, podejmowano próby nawiązania kontaktu telefonicznego lub listownego z samymi chorymi lub członkami ich rodzin w celu ustalenia dalszych losów pacjenta. W kilkunastu przypadkach wobec braku kontaktu z chorym lub jego rodziną wystąpiono do pracowników urzędów miejskich bądź powiatowych z prośbą o sprawdzenie informacji o ewentualnym zgonie pacjenta. Uzyskanie wiarygodnej informacji dotyczącej przyczyny zgonu (arytmiczny lub niearytmiczny) okazało się niemożliwe. Było to spowodowane faktem, że do zgonów w badanej grupie chorych dochodziło najczęściej poza szpitalem lub w jednostkach leczniczych niedysponujących możliwością odczytu danych z implantowanych urządzeń.

Uzyskane dane zostały zapisane w formie papierowej (formularzu chorego), a następnie wprowadzone do zaprojektowanej na potrzeby badania, komputerowej bazy danych w oprogramowaniu Excel 2007 z pakietu Microsoft Office Professional 2007, w której wpisano wartości parametrów źródłowych oraz obliczono wartości parametrów pochodnych.

3.3 ANALIZA STATYSTYCZNA.

Analizowane dane pochodziły z dwóch skal pomiarowych: interwałowej i nominalnej. Zgodność danych ze skali interwałowej sprawdzano za pomocą testu Shapiro-Wilka. W przypadku, gdy dane interwałowe wykazały brak zgodności z rozkładem normalnym obliczenia wykonano przy pomocy testów nieparametrycznych. Do porównania dwóch grup stosowano test Manna-Whitney'a. Porównując więcej niż dwie grupy jednocześnie zastosowano test Kruskala-Wallisa. Gdy test wskazywał na występowanie istotnych różnic między badanymi grupami zastosowano test post-hoc Dunn'a.

Dane ze skali nominalnej analizowano testem niezależności chi-kwadrat.

Porównanie przeżycia pomiędzy pacjentami z adekwatnymi i nie adekwatnymi interwencjami dokonano przy użyciu testu Log-rank. Wyniki przedstawiono przy pomocy krzywych Kaplana-Meiera.

Za istotność statystyczną uznano wartość $\alpha=0,05$. Obliczenia wykonano przy pomocy pakietu statystycznego Statistica 10 firmy StatSoft.

3.4 OGRANICZENIA METODY

1. Wiarygodne dane dotyczące przyczyn zgonów pacjentów (zgon arytmiczny, zgon z przyczyn sercowych, zgon z innych przyczyn) nie były możliwe do uzyskania co ogranicza analizę występowania groźnej arytmii komorowej jako bezpośredniej przyczyny zgonu oraz ocenę skuteczności terapii ICD.
2. Dla oceny skuteczności terapii przyjęto w badaniu ocenę skuteczności dla pierwszego epizodu groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca. Nie oceniano kolejnych epizodów arytmii i terapii, występujących u tego samego chorego, wychodząc z założenia, że wielokrotne interwencje u pojedynczego pacjenta miałyby istotny wpływ na ocenę skuteczności terapii dla całej analizowanej grupy.

4. WYNIKI

4.1 GRUPA BADANA

W badaniu wzięło udział 260 pacjentów, średnia wieku wynosiła $61,4 \pm 9,7$ lat (w zakresie od 18 do 85 lat). Średni czas obserwacji do dnia zamknięcia bazy danych - tj. 30.07.2014 wyniósł $41,0 \pm 23,3$ miesiące. W grupie badanej było 225 mężczyzn i 35 kobiet (odpowiednio: 86,5 i 13,5%). Średnia frakcja wyrzutowa LV obliczona na podstawie parametrów z badania echokardiograficznego metodą Simpsona wynosiła $31,3 \pm 8,8\%$ (w tym: 8 osób z $EF < 20\%$, 148 osób z $EF \geq 20 - < 30$, 104 osoby z $EF \geq 30\%$). Spośród 260 osób badanych, 9 chorych było w klasie czynnościowej I wg NYHA, 191 w klasie II, a 60 w III. Urządzenia były implantowane w ramach prewencji pierwotnej u 182 pacjentów (70%) i u 78 (30%) w prewencji wtórnej. Spośród 78 pacjentów, u których implantowano ICD w prewencji wtórnej u 40 (51,3%) wskazaniem był przebyty epizod VT a u 38 (48,7%) epizod VF.

Spośród analizowanych chorób współistniejących najczęściej występującymi były: nadciśnienie tętnicze - obecne u 66,5% chorych, przebyty zawał serca u 61,5% pacjentów. Szczegółowe zestawienie przedstawiono poniżej (Tabela 9). Etiologia niedokrwienne stanowiła przyczynę niewydolności serca u 66,9 % ocenianej populacji.

Tabela 9. Charakterystyka kliniczna populacji badanej.

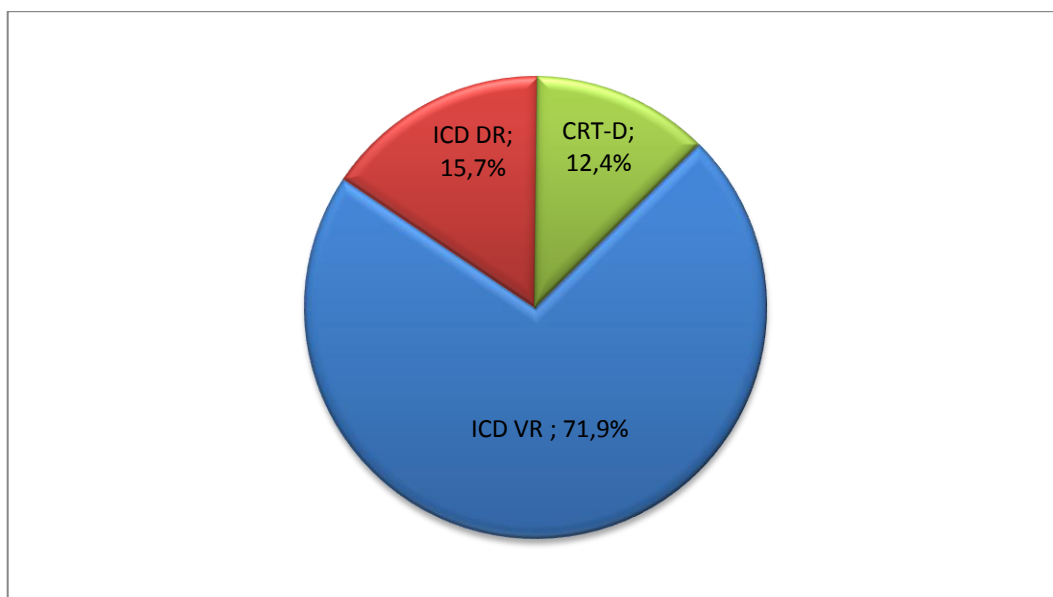
| Choroby towarzyszące | Badana populacja (n=260) | Mężczyźni (n=225) | Kobiety (n=35) |
|-----------------------|-----------------------------|----------------------|-------------------|
| cukrzyca | 80 (30,8%) | 69 (30,7%) | 11 (31,4%) |
| nadciśnienie tętnicze | 173 (66,5%) | 148 (65,8%) | 25 (71,4%) |
| niewydolność nerek | 44 (16,9%) | 39 (17,3%) | 5 (14,3%) |
| przebyty udar mózgu | 26 (10,0%) | 21 (9,3%) | 5 (14,3%) |
| AF/AFI | 90 (34,6%) | 77 (56,0%) | 13 (37,1%) |
| przebyty zawał serca | 160 (61,5%) | 140 (62,2%) | 20 (57,1%) |
| przebyty zabieg CABG | 73 (28,1%) | 65 (28,9%) | 8 (22,9%) |
| przebyty zabieg PCI | 118 (45,4%) | 100 (44,4%) | 18 (51,4%) |
| CMD niedokrwienne | 174 (66,9%) | 154 (68,4%) | 20 (57,1%) |
| CMD nieniedokrwienne | 64 (24,6%) | 57 (25,3%) | 7 (20,0%) |
| inne | 22 (8,5%) | 14 (6,3%) | 8 (22,9%) |
| prewencja pierwotna | 182 (70,0%) | 163 (72,4%) | 19 (54,3%) |
| prewencja wtórna | 78 (30,0%) | 62 (27,6%) | 16 (45,7%) |

W Tabeli 10 zestawiono farmakoterapię stosowaną w całej badanej populacji oraz dla każdej z płci osobno. Z wykonanej analizy wynika, że ponad 83% chorych przyjmowało jednocześnie przewlekłe leki z grupy ACEI, beta-adrenolityków, blokerów receptora aldosteronu, statyn i diuretyków. Najszerzej stosowane były leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny przyjmowane przez 90% badanych. Natomiast liczba chorych przyjmujących ACEI lub inhibitory AT1 osiągnęła 95%.

Tabela 10. Leczenie farmakologiczne w badanej populacji.

| Przyjmowane grupy leków | Cała populacja badana (n=260) | Mężczyźni (n=225) | Kobiety (n=35) |
|--------------------------|-------------------------------|-------------------|----------------|
| ACEI | 234 (90,0%) | 203 (90,2%) | 31 (88,6%) |
| leki beta-adrenolityczne | 231 (88,8%) | 201 (89,3%) | 30 (85,7%) |
| statyny | 224 (86,2%) | 199 (88,4%) | 25 (71,4%) |
| diuretyki | 223 (85,8%) | 196 (87,1%) | 27 (77,1%) |
| inhibitory receptora AT1 | 12 (4,6%) | 12 (5,3%) | 0 (0,0%) |
| antagoniści aldosteronu | 218 (83,8%) | 189 (84,0%) | 29 (82,9%) |
| naparstnica | 35 (13,5%) | 33 (14,7%) | 2 (5,7%) |
| amiodaron | 78 (30,0%) | 65 (28,9%) | 13 (37,1%) |

W grupie badanej implantowano urządzenia trzech producentów: St. Jude Medical, Medtronic, Biotronik. W 187 przypadkach (71,9%) były to urządzenia pracujące w trybie VVCD, w 41 (15,7%) w trybie CRT-D a w 32 (12,3%) w DDDCD (Rycina 11).

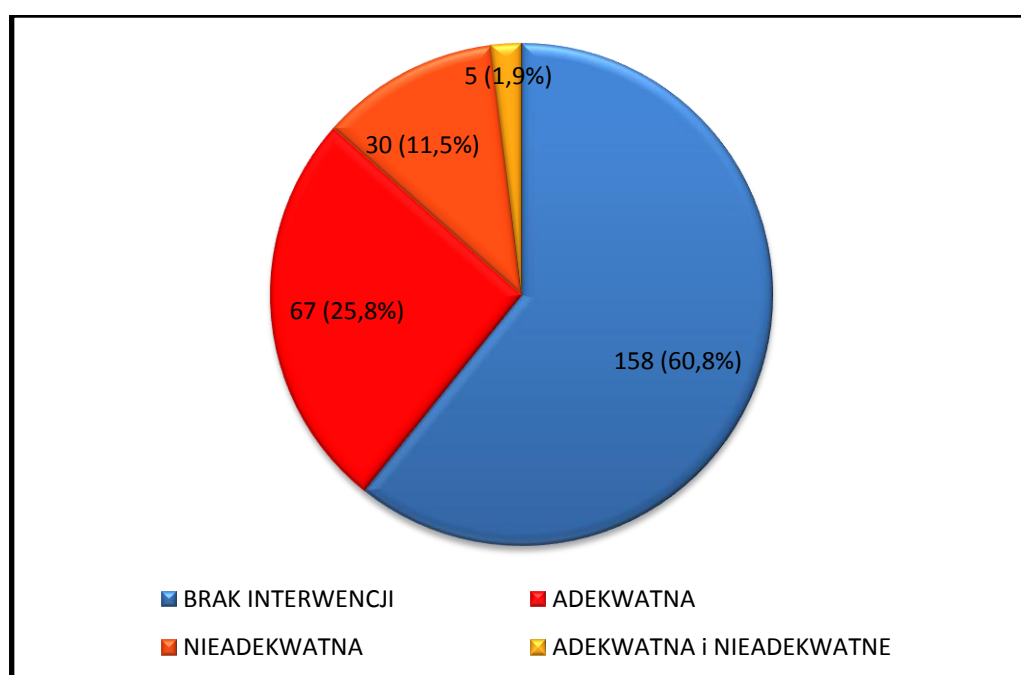


Rycina 11. Rodzaj implantowanych urządzeń w grupie badanej.

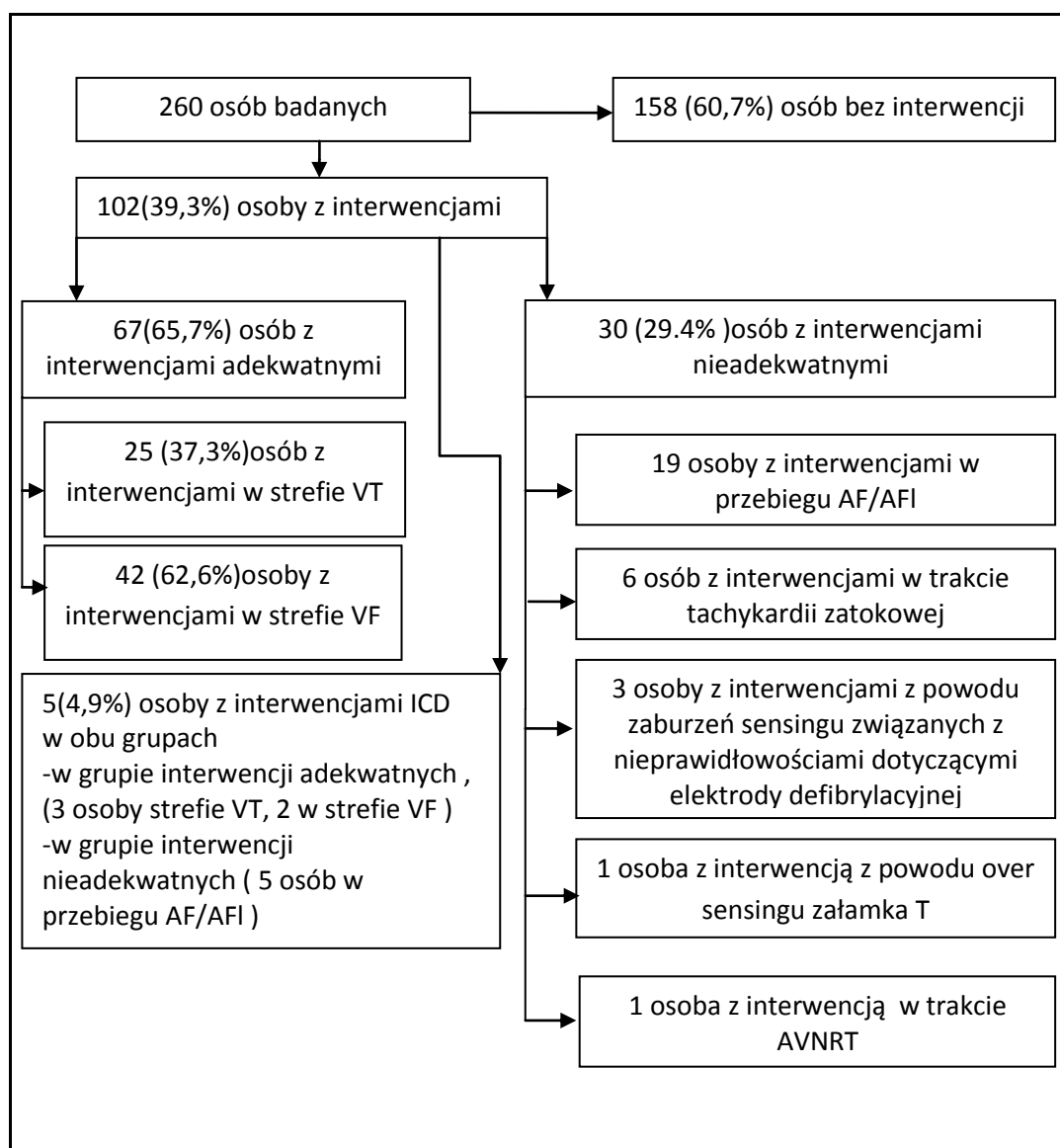
4.2 INTERWENCJE UKŁADÓW ICD

4.2.1 LICZBA I RODZAJE INTERWENCJI TERAPEUTYCZNYCH ICD W GRUPIE BADANEJ

W analizowanej grupie chorych (n=260) interwencje terapeutyczne implantowanych urządzeń stwierdzono u 102 (39,2%) pacjentów. Wśród pacjentów z zarejestrowanymi interwencjami u 67 (65,7%) stwierdzono interwencje wyłącznie adekwatne, interwencje wyłącznie nieadekwatne u 30 (29,4%) pacjentów, interwencje zarówno adekwatne jak i nieadekwatne u 5 (4,9%) pacjentów (Rycina 12, Rycina 13)



Rycina 12. Liczba chorych z i bez przebytych interwencji terapeutycznych.

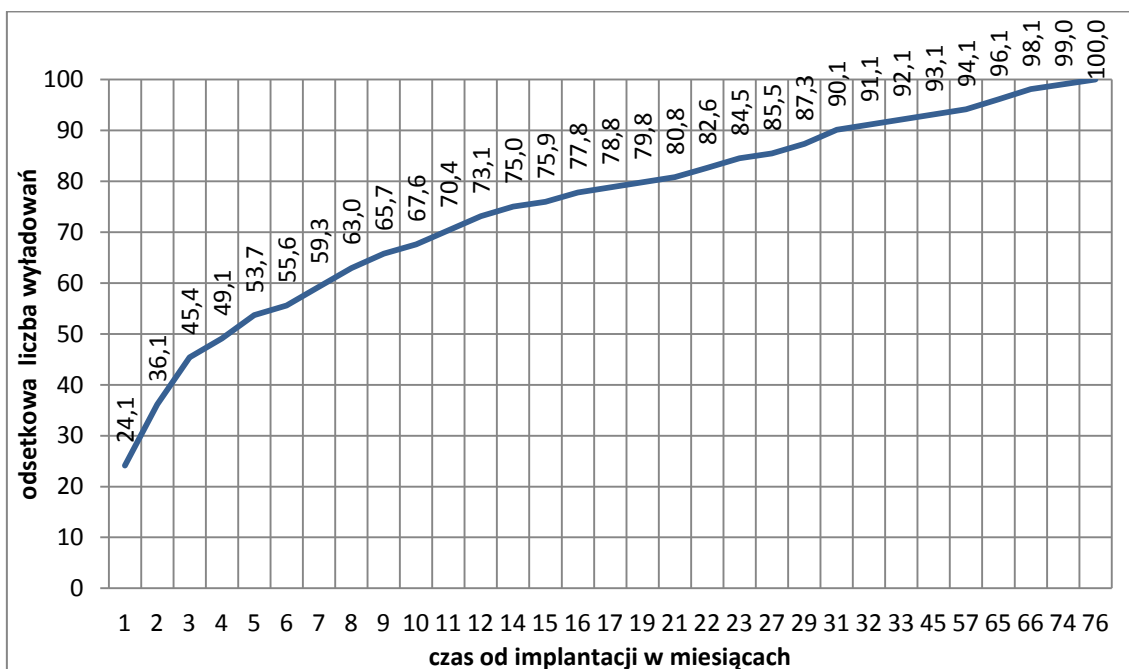


Rycina 13. Przyczyny interwencji urządzeń wszczepialnych w okresie obserwacji.

4.2.2 WYSTĘPOWANIE JAKIKOLWIEK INTERWENCJI TERAPEUTYCZNYCH W OKRESIE OBSERWACJI

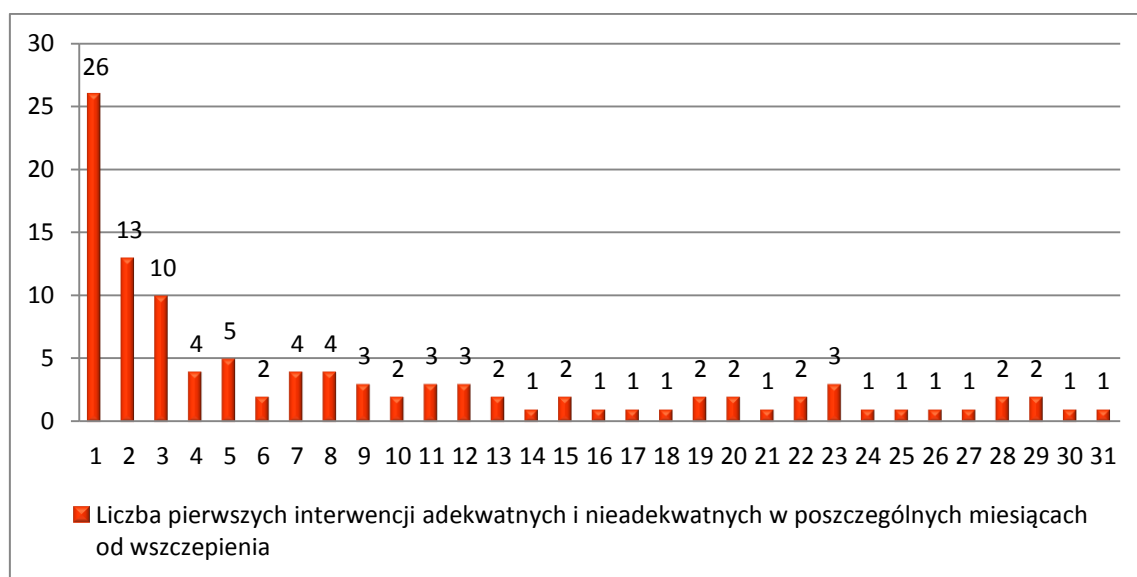
Średni czas obserwacji do dnia zamknięcia bazy danych wynosił $41,0 \pm 23,3$ miesiące (w zakresie: od 10,9 do 144,1 miesięcy). Średni czas od implantacji urządzenia do pierwszej, jakiegokolwiek interwencji terapeutycznej wynosił średnio $12,2 \pm 17,6$ miesięcy, mediana 5,4 miesiąca (zakres: 0 do 75,5 miesiąca). Średni czas od implantacji urządzenia do wystąpienia pierwszej interwencji adekwatnej wyniósł $13,6 \pm 19,1$ miesiąca mediana 5,6 miesiąca (zakres od 0 do 75,5 miesiąca) a dla interwencji nieadekwatnej $9,3 \pm 13,8$ miesiąca mediana 1,4 miesiąca (zakres od 0,1 do 62,6 miesiąca). Czas od implantacji do pierwszej interwencji adekwatnej nie różnił się istotnie od czasu do pierwszej interwencji nieadekwatnej ($p=0,1714$)

Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli jakiegokolwiek terapii przedstawiono narastająco poniżej (Rycina 14).

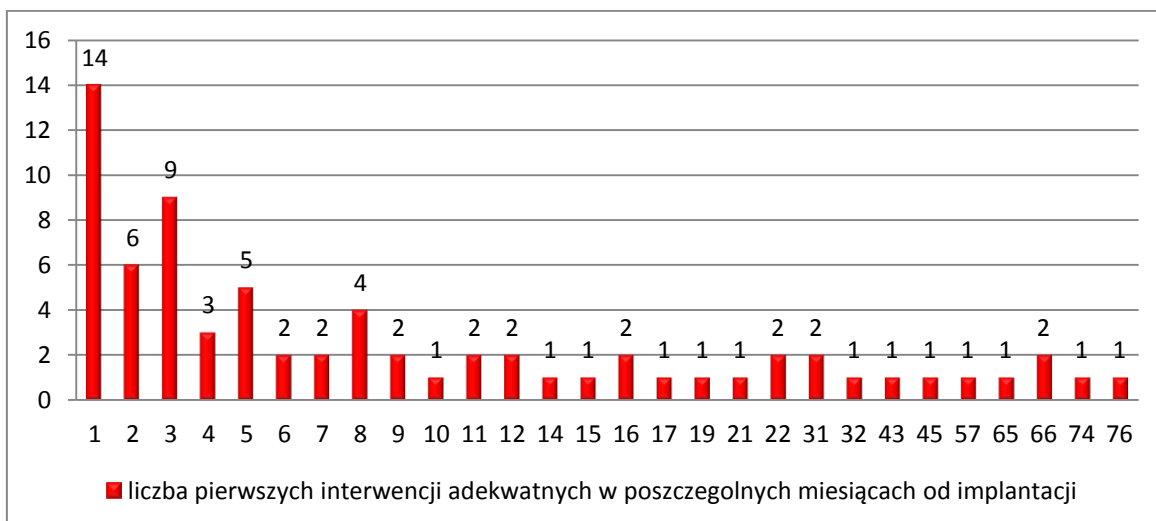


Rycina 14. Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli jakiegokolwiek interwencji w okresie obserwacji - narastająco.

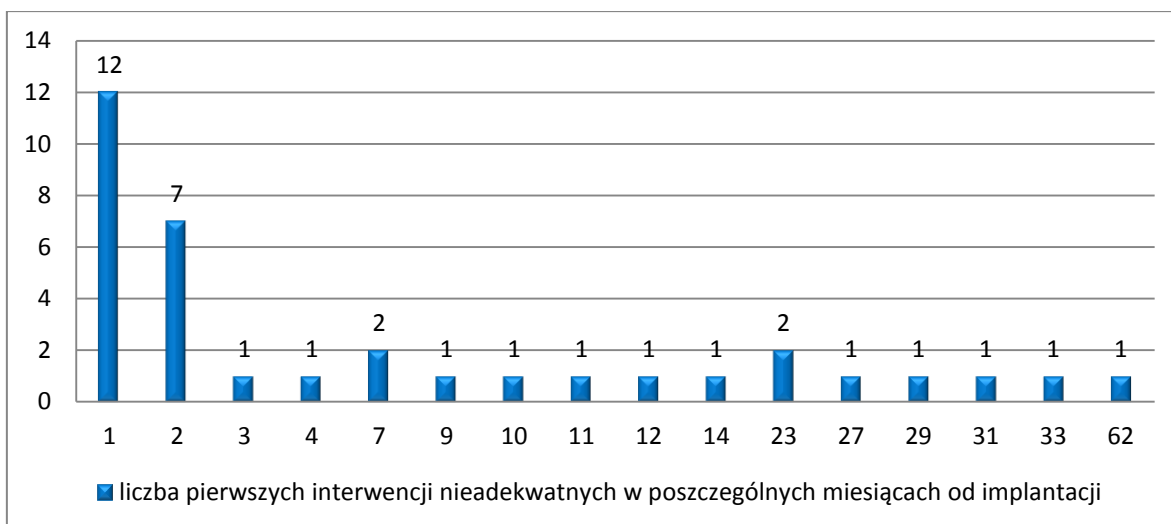
W ciągu pierwszych 3 miesięcy od implantacji wystąpienie interwencji adekwatnych stwierdzono u 29 z 72 (40,3%) pacjentów, a interwencji nieadekwatnych u 20 z 35 (57,1%) chorych, u których zaobserwowano interwencje urządzenia. W ciągu pierwszego miesiąca od wszczepienia - zarejestrowano 26 interwencji (14 interwencji adekwatnych i 12 nieadekwatnych, co stanowiło odpowiednio 19,4 i 34,3% wszystkich interwencji (Rycina 15, Rycina 16, Rycina 17).



Rycina 15. Liczba pierwszych jakiegokolwiek interwencji (adekwatnych lub nieadekwatnych) w poszczególnych miesiącach obserwacji.



Rycina 16. Liczba pierwszych interwencji adekwatnych w poszczególnych miesiącach obserwacji.



Rycina 17. Liczba pierwszych interwencji nieadekwatnych w poszczególnych miesiącach obserwacji..

4.2.3 WYSTĘPOWANIE INTERWENCJI ADEKWATNYCH U CHORYCH Z WSZCZEPIONYM ICD W PREWENCJI PIERWOTNEJ I WTÓRNEJ

W badanej grupie liczba chorych, która doświadczyła co najmniej jednej interwencji adekwatnej wynosiła 72 (27,7% wszystkich badanych). Interwencje adekwatne zarejestrowano u 50 (27,5%) pacjentów w grupie, w której implantowano ICD w ramach prewencji pierwotnej (u 29 w strefie detekcji VF i 21 w strefie VT) oraz u 22 (28,2%) pacjentów, u których implantowano system w ramach prewencji wtórnej (u 15 chorych w strefie detekcji VF, 7 w strefie VT) (Rycina 18). Nie stwierdzono obecności istotnych statystycznie różnic między odsetkiem chorych z przebytymi interwencjami adekwatnymi, pomiędzy grupami, u których wszczepiono ICD ze wskazań w ramach prewencji pierwotnej i

wtórnej ($p=0,9275$). Nie zaobserwowano także istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami, podczas analizy wystąpienia interwencji adekwatnych osobno w każdej ze stref detekcji: VT ($p=0,6645$) i VF ($p=0,5885$) (Tabela 11, Tabela 12, Tabela 13).

Tabela 11. Analiza prawdopodobieństwa wystąpienia interwencji adekwatnych we wszystkich strefach detekcji w zależności od wskazań do implantacji w ramach prewencji pierwotnej lub wtórnej.

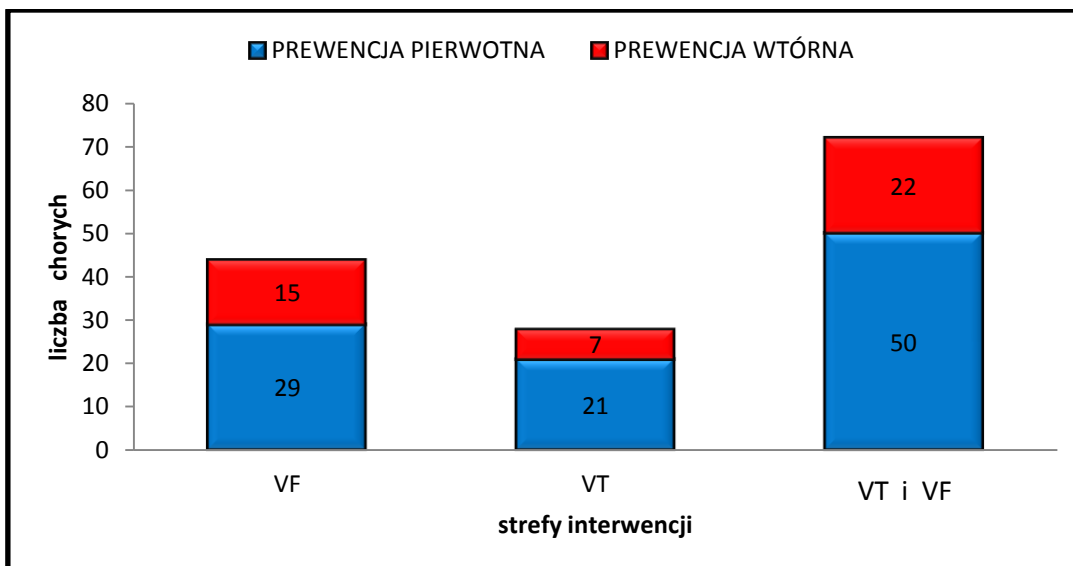
| | liczba osób z interwencjami w strefie VT i VF | % | liczba osób bez interwencji w strefie VT i VF | % | N całości | |
|---------------------|---|-------|---|-------|-----------|------------|
| prewencja pierwotna | 50 | 27,5% | 132 | 72,5% | 182 | $p=0,9275$ |
| prewencja wtórna | 22 | 28,2% | 56 | 71,8% | 78 | |

Tabela 12. Analiza prawdopodobieństwa wystąpienia interwencji adekwatnych w strefie VT w zależności od wskazań do implantacji w ramach prewencji pierwotnej lub wtórnej.

| | liczba osób z interwencjami w strefie VT | % | liczba osób bez interwencji w strefie VT | % | N całości | |
|---------------------|--|-------|--|-------|-----------|------------|
| prewencja pierwotna | 21 | 11,5% | 161 | 88,5% | 182 | $p=0,6645$ |
| prewencja wtórna | 7 | 9,0% | 71 | 91,0% | 78 | |

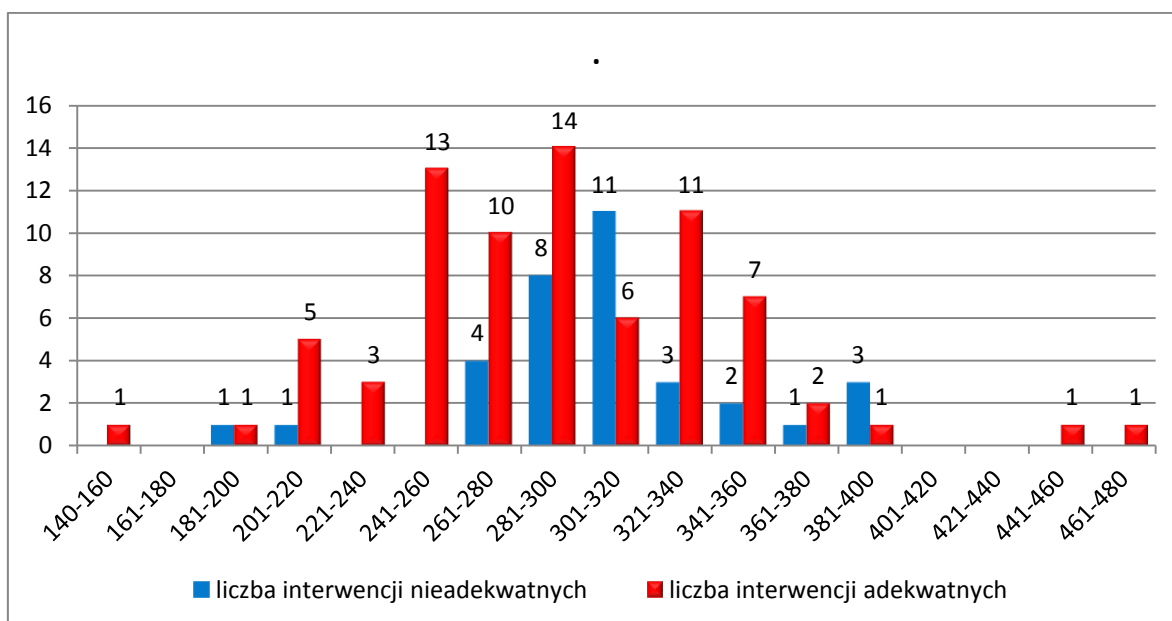
Tabela 13. Analiza prawdopodobieństwa wystąpienia interwencji adekwatnych w strefie VF w zależności od wskazań do implantacji w ramach prewencji pierwotnej lub wtórnej.

| | liczba osób z interwencjami w strefie VF | % | liczba osób bez interwencji w strefie VF | % | N całości | |
|---------------------|--|-------|--|-------|-----------|------------|
| prewencja pierwotna | 29 | 15,9% | 153 | 84,1% | 182 | $p=0,5885$ |
| prewencja wtórna | 15 | 19,2% | 63 | 80,8% | 78 | |



Rycina 18. Liczba chorych z interwencjami adekwatnymi w zależności od strefy detekcji VT i VF u chorych po implantacji w ramach prewencji pierwotnej i wtórnej.

Analizując częstotliwości rytmu indukujące interwencje stwierdzono, że mieściły się one w zakresie od 127 do 340 impulsów/min, co odpowiada długości cyklu R-R od 470 do 150 ms. Poniżej (Rycina 19) przedstawiono graficznie liczbę interwencji w poszczególnych przedziałach wartości czasu trwania cyklu częstoskurczu, zachowanego w pamięci urządzenia jako najkrótszy odstęp R-R (wyrażony w milisekundach).

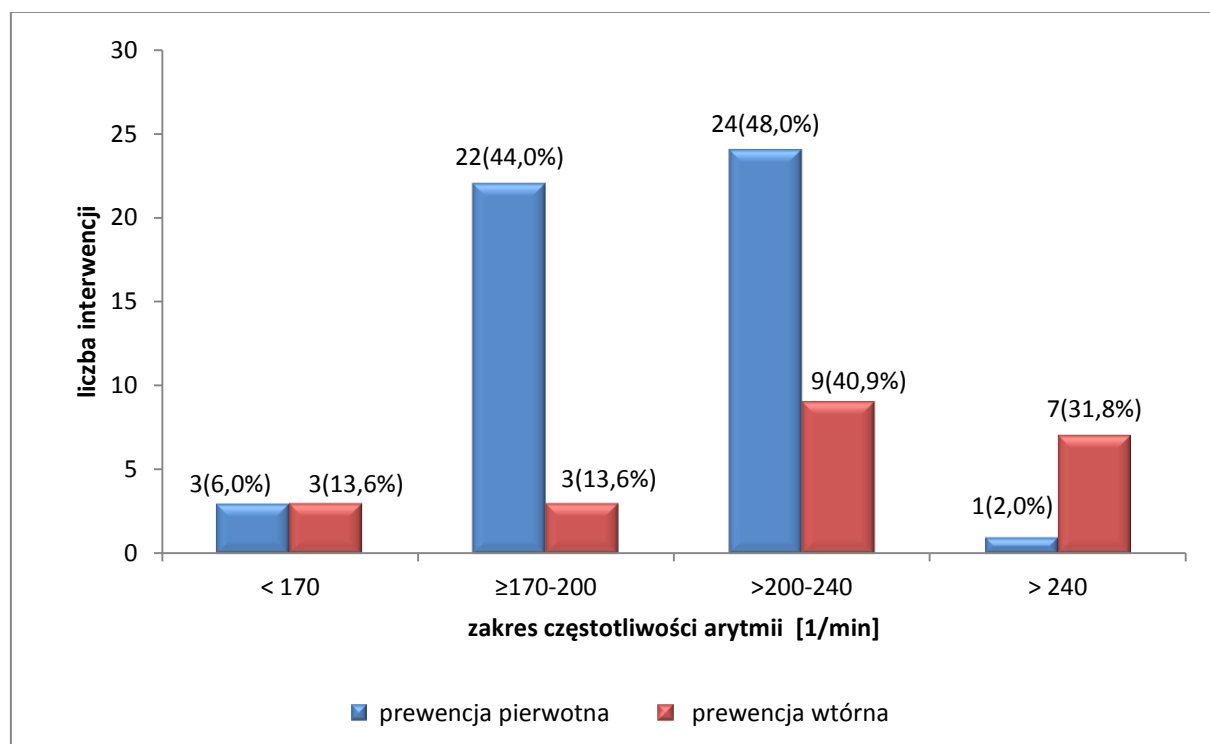


Rycina 19. Rozkład liczby interwencji adekwatnych i nieadekwatnych w zależności od wartości czasu trwania cyklu częstoskurczu (CL) wyrażonego odstępem R-R w ms.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy częstotliwością arytmii, która wyzwoliła interwencję adekwatną i nieadekwatną ($p=0,1772$) (Tabela 14). Analizując zakresy częstotliwości (<170, 170-≤200, >200-≤240, >240) dla komorowych zaburzeń rytmu wyzwalających interwencje adekwatne u chorych po implantacji w ramach prewencji pierwotnej stwierdzono istotnie statystycznie częstsze występowanie interwencji w zakresie częstotliwości arytmii 170-200/min ($p=0,0127$) i istotnie rzadsze w zakresie częstotliwości powyżej 240/min ($p=0,0002$) w porównaniu do pacjentów, u których implantowano urządzenie w ramach prewencji wtórnej (Rycina 20).

Tabela 14. Analiza wystąpienia interwencji adekwatnej lub nieadekwatnej w zależności od zakresu częstotliwości arytmii

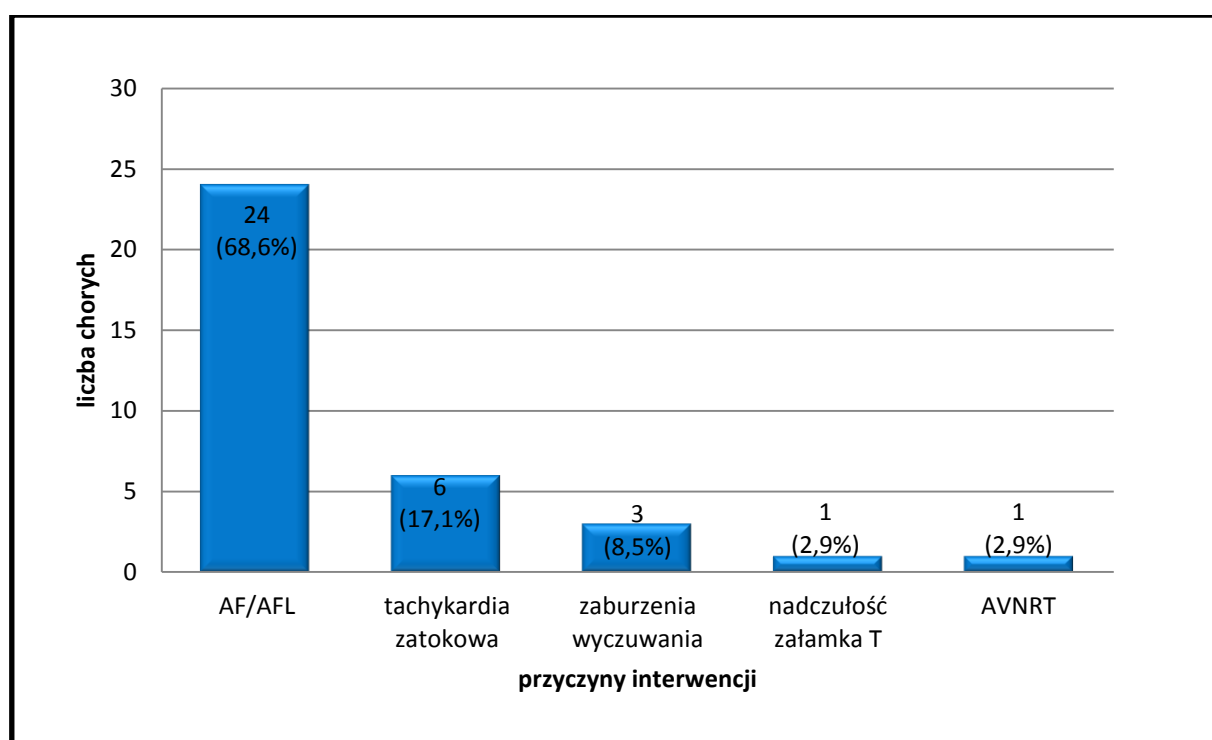
| zakres HR arytmii | Liczba interwencji | | P |
|-------------------|--------------------|--------------------|--------|
| | adekwatnych (N) | nieadekwatnych (N) | |
| poniżej 170 | 6 | 5 | 0,1772 |
| ≥170-200 | 25 | 18 | |
| >200-240 | 33 | 10 | |
| powyżej 240 | 8 | 2 | |



Rycina 20. Liczba interwencji u chorych implantowanych w prewencji pierwotnej lub wtórnej w zależności od częstotliwości wykrytej arytmii.

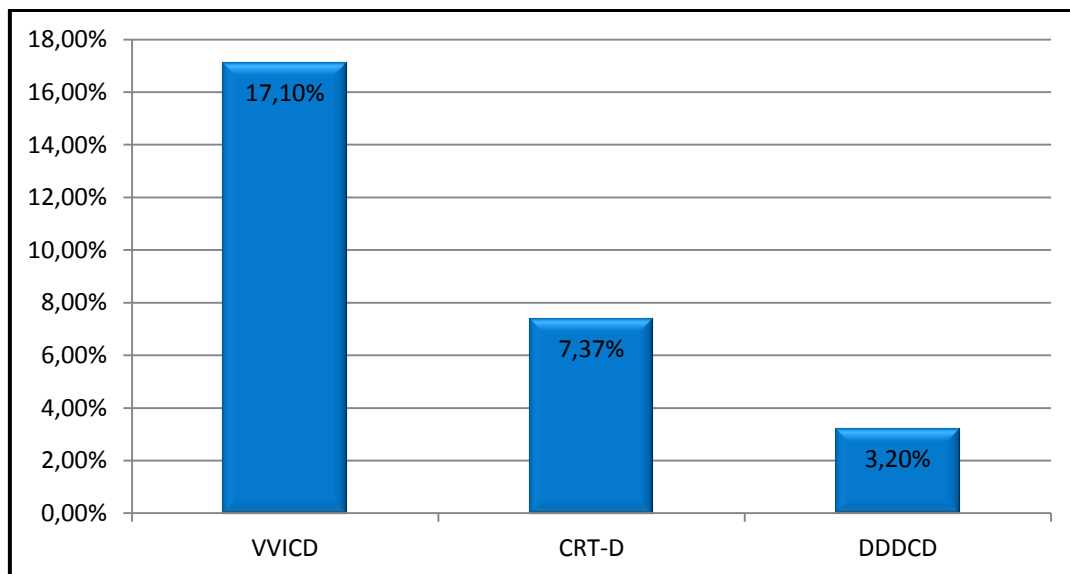
4.2.4 INTERWENCJE NIEADEKWATNE

Oceniając przyczyny terapii nieadekwatnych w obu grupach chorych implantowanych w ramach prewencji pierwotnej i wtórnej stwierdzono, że najczęstszą arytmia wyzwalającą tego typu interwencje było migotanie lub trzepotanie przedsionków, które wystąpiło u 17 (9,3%) chorych implantowanych w prewencji pierwotnej i u 7 (8,9%) w prewencji wtórnej oraz tachykardia zatokowa występująca odpowiednio u 5 (2,7%) i 1 (1,3%) pacjenta. Nie stwierdzono istotnej różnicy występowania nieadekwatnych wyładowań u pacjentów z AFL/AF implantowanych w prewencji pierwotnej i wtórnej ($p=0,8116$)(Rycina 21).



Rycina 21. Liczba chorych z interwencjami nieadekwatnymi w zależności od przyczyny.

Wyładowania nieadekwatne stwierdzono u 31 chorych z implantowanymi układami VVICTD, u 1 z DDDCD i u 3 z CRT-D. Odsetek chorych z interwencjami nieadekwatnymi w poszczególnych typach urządzeń przedstawiono poniżej (Rycina 22).



Rycina 22. Procent chorych z interwencjami nieadekwatnymi w zależności od typu urządzenia.

Wykazano istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo występowania nieadekwatnych wyładowań u osób z implantowanymi układami ICD VR w porównaniu do osób po implantacji układu ICD-DR. Nie wykazano podobnych różnic pomiędzy pacjentami z układami CRT-D a ICD-VR oraz pomiędzy układami ICD-DR a CRT-D (Tabela 15).

Tabela 15. Analiza prawdopodobieństwa wystąpienia interwencji nieadekwatnych w zależności od rodzaju implantowanego systemu.

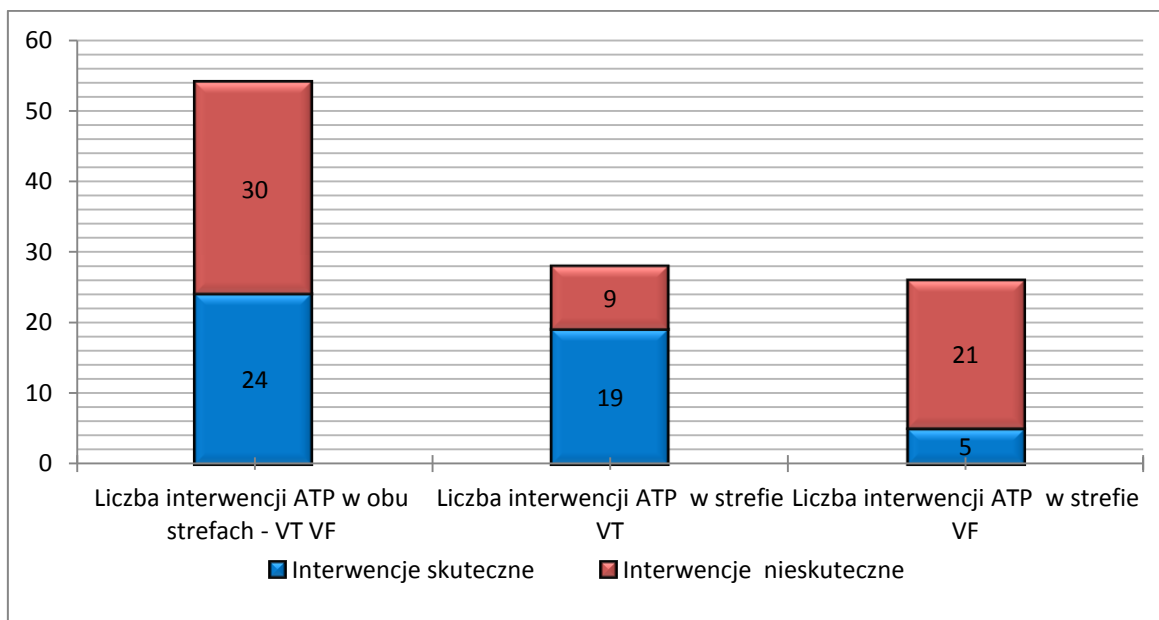
| porównanie urządzeń | N | % | N | % | p-wartość |
|---------------------|----|------|-----|-------|-----------|
| CRT-D vs ICD VR | 41 | 7,3% | 187 | 17,1% | p=0,1148 |
| CRT-D vs ICD DR | 41 | 7,3% | 31 | 3,2% | p=0,4512 |
| ICD DR vs ICD VR | 31 | 3,2% | 187 | 17,1% | p=0,0454 |

4.2.5 ANALIZA SKUTECZNOŚCI TERAPII ATP

Analizę skuteczności terapii z implantowanych w badanej populacji ICD i CRT-D, prowadzono dla dwóch rodzajów terapii, terapii niskoenergetycznych z użyciem stymulacji antytachyarytmicznej (ATP) i terapii wysokoenergetycznej z wykorzystaniem kardiowersji/defibrylacji.

Spośród 72 pacjentów, u których zarejestrowano interwencje adekwatne, w 18 przypadkach ATP było zaprogramowane tylko w strefie VT, natomiast w strefie VF pierwszą terapią pozostawała terapia wysokoenergetyczna (HV). W pozostałych 54 przypadkach urządzenia miały zaprogramowaną terapię ATP w strefie VF („ATP w trakcie ładowania”) i VT. W okresie obserwacji zarejestrowano 44 interwencje adekwatne w strefie detekcji VF i 28 w strefie VT. Z 44 epizodów w strefie VF ATP jako pierwszą terapię zaprogramowano w

26 przypadkach, w 18 przypadkach pierwszą terapią było wyładowanie wysokoenergetyczne. W strefie VT we wszystkich przypadkach pierwszym rodzajem terapii była terapia niskoenergetyczna (Rycina 23).

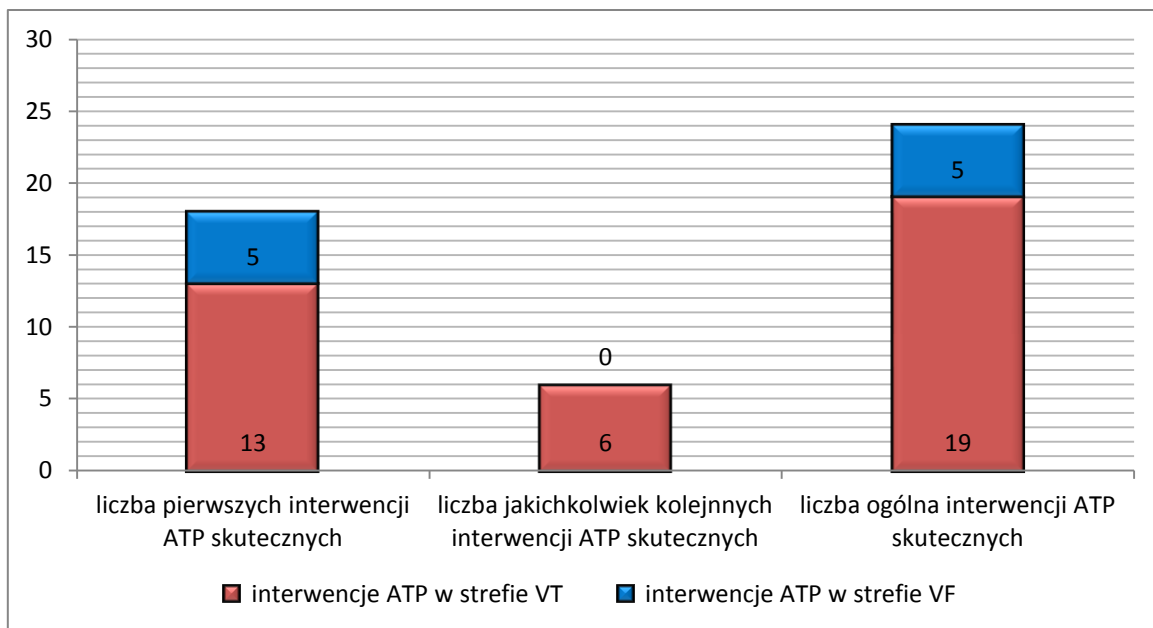


Rycina 23. Liczba interwencji ATP w strefach VT i VF.

Spośród 26 przypadków detekcji w strefie VF, w których jako pierwsza była zaprogramowana terapia ATP, jej skuteczność w przerwaniu tachyarytmii stwierdzono jedynie u 5 (19,3%) chorych. U 21 (80,7%) chorych, terapia ATP okazała się nieskuteczna. Arytmia we wszystkich przypadkach została przerwana wyładowaniem wysokoenergetycznym.

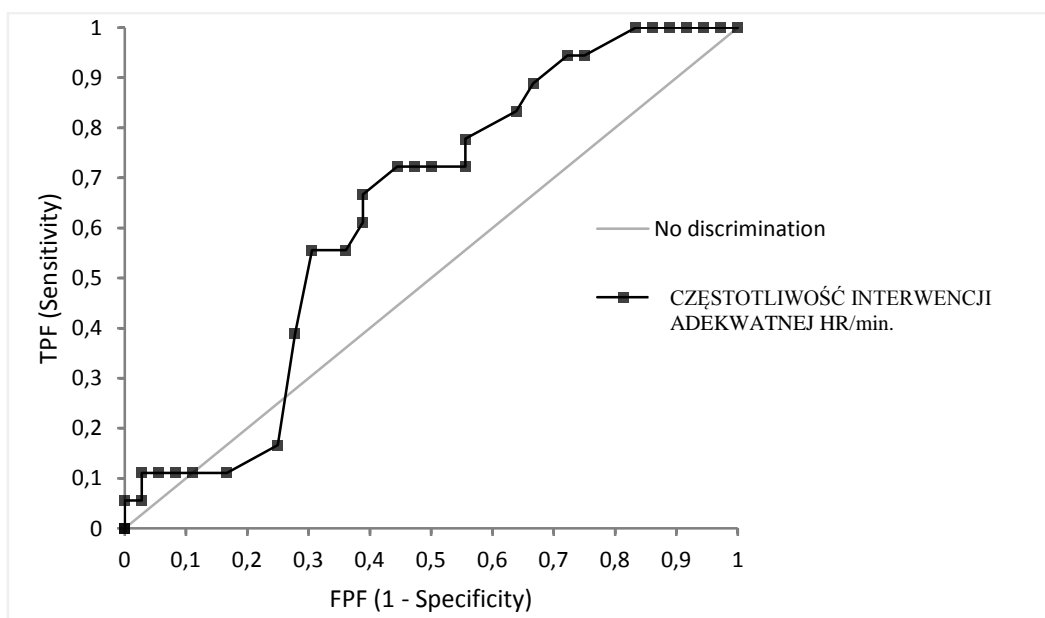
U 28 pacjentów stwierdzono detekcję arytmii w strefie VT. W tej strefie we wszystkich przypadkach jako pierwsza terapia była zaprogramowana stymulacja antytachyarytmiczna. Pierwsza dostarczona terapia ATP przerwała skutecznie 13 z 28 (46,4%) epizodów arytmii. Kolejne terapie ATP przerwały dalsze 6 (21,4%) epizodów arytmii. Podsumowując, w strefie VT, terapie ATP były skuteczne w 19 przypadkach (67,9%).

Podsumowując adekwatne terapie ATP w strefie VT i VF okazały się skuteczne dla przerwania 24 z 54 (44,4%) epizodów, w których ten rodzaj terapii był zaprogramowany (Rycina 24).



Rycina 24. Skuteczność terapii ATP w strefie VT i VF.

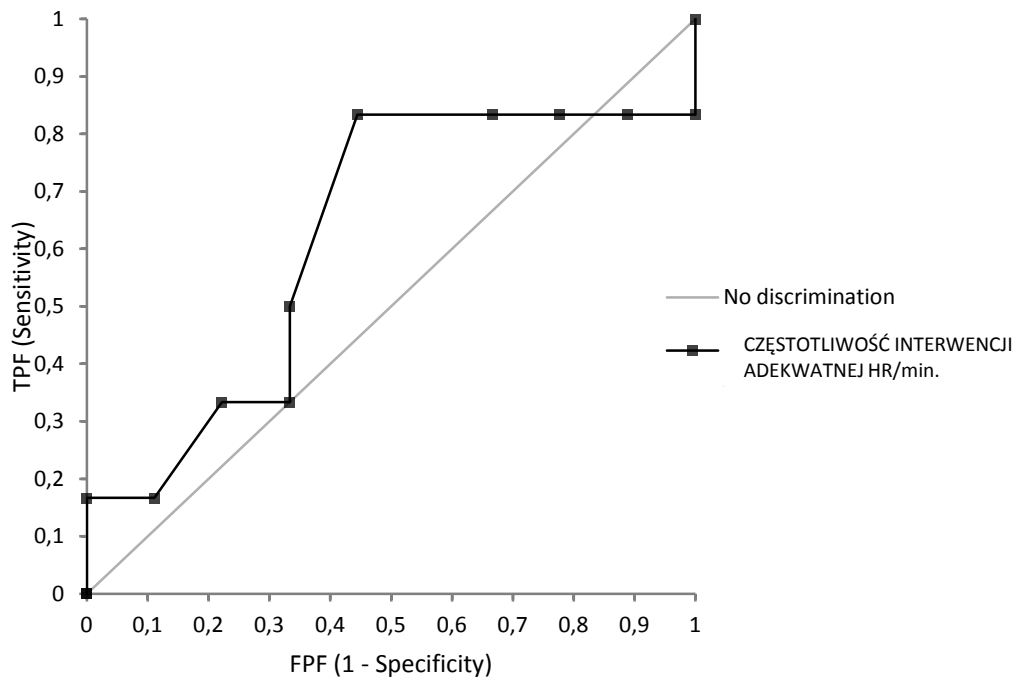
W oparciu o krzywe ROC oceniające skuteczność pierwszej interwencji ATP dla przerwania arytmii komorowej w strefie VT i VF w zależności od częstotliwości arytmii ($p=0,0883$) (Rycina 25) oraz skuteczności wszystkich zaprogramowanych interwencji ATP dla przerwania arytmii komorowej rozpoznanej w strefie VT ($p=0,4744$) (Rycina 26), nie wykazano istotnej statystycznie granicy częstotliwości arytmii wskazującej na obecność skutecznych interwencji ATP.



Area Under Curve (AUC)

| Test | AUC | 95% CI | SE | Z statistic | p-value |
|---|-------|----------------|--------|-------------|---------|
| CZĘSTOTLIWOŚĆ INTERWENCJI ADEKWATNEJ HR/min | 0,631 | 0,480 to 0,782 | 0,0769 | 1,70 | 0,0883 |

Rycina 25. Krzywa ROC dla zależności skuteczności pierwszego ATP od częstotliwości arytmii w czasie interwencji adekwatnych w strefach detekcji VT i VF.



Area Under Curve (AUC)

| Test | AUC | 95% CI | SE | Z statistic | p-value |
|---|-------|----------------|--------|-------------|---------|
| CZĘSTOTLIWOŚĆ INTERWENCJI ADEKWATNEJ HR/min | 0,620 | 0,291 to 0,950 | 0,1683 | 0,72 | 0,4744 |

Rycina 26. Krzywa ROC dla zależności skuteczności wszystkich ATP od częstotliwości arytmii w czasie interwencji adekwatnych w strefie VT.

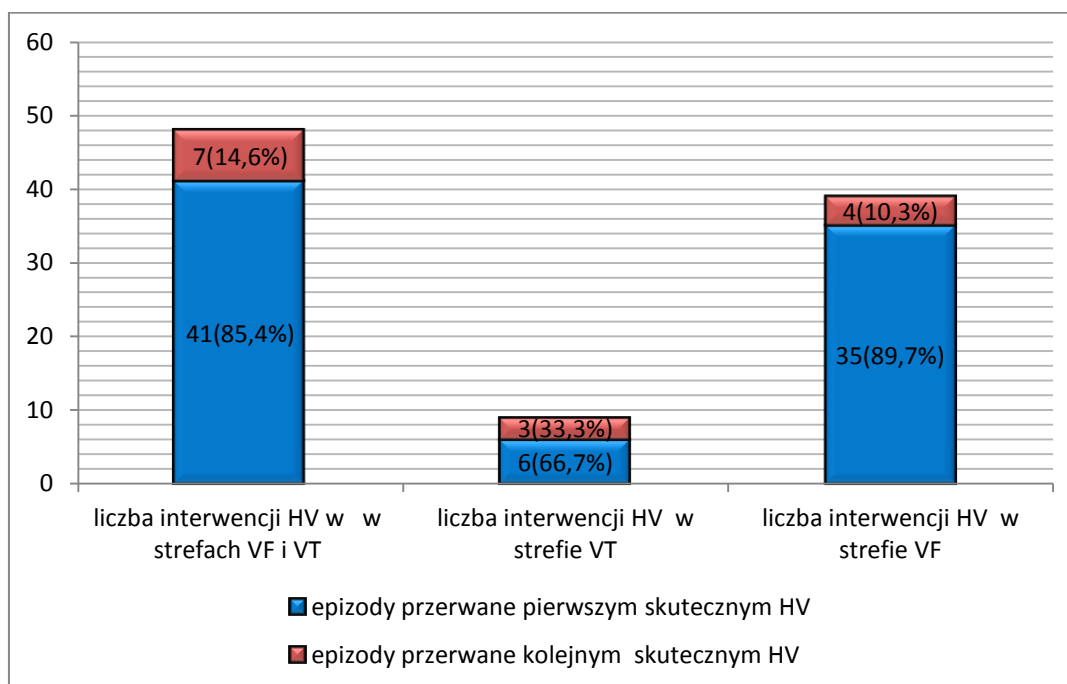
4.2.6 ANALIZA SKUTECZNOŚCI TERAPII WYSOKOENERGETYCZNYCH

Terapia wysokoenergetyczna została dostarczona w 48 przypadkach z 72 pierwszych adekwatnych interwencji dla arytmii w strefie detekcji VF lub VT.

W strefie VT, w grupie pacjentów, u których żadna z terapii ATP nie była skuteczna dla przerwania arytmii komorowej, pierwsza terapia HV przerwała 6 (66,7%) spośród 9 epizodów arytmii, druga przerwała pozostałe 3 epizody (33,3%).

W strefie detekcji VF, terapia wysokoenergetyczna została zastosowana jako pierwsza terapia u 18 chorych, w których nie została zaprogramowana terapia ATP i w dalszych 21 przypadkach po nieskutecznej terapii ATP. Pierwsza terapia wysokoenergetyczna w strefie detekcji VF przerwała 35 spośród 39 epizodów (89,7%), które nie zostały przerwane terapią ATP lub w których ATP nie było zaprogramowane, druga pozostałe 4 (10,3%). Sumaryczna skuteczność pierwszej terapii HV w obu strefach VT i VF wyniosła 85,4%. Druga zastosowana terapia wysokoenergetyczne przerwała pozostałe epizody. Nie zanotowano przypadku konieczności użycia więcej niż dwóch terapii HV dla przerwania VT/VF. Terapie wysokoenergetyczne były programowane z użyciem ich maksymalnych energii począwszy od pierwszej terapii (Rycina 27).

Ze względu na brak możliwości uzyskania danych z pamięci urządzeń pacjentów, którzy zmarli w okresie obserwacji nie można wykluczyć, że u części z nich nieskuteczna terapia ATP i HV w strefie detekcji VT lub VF stała się przyczyną zgonu.



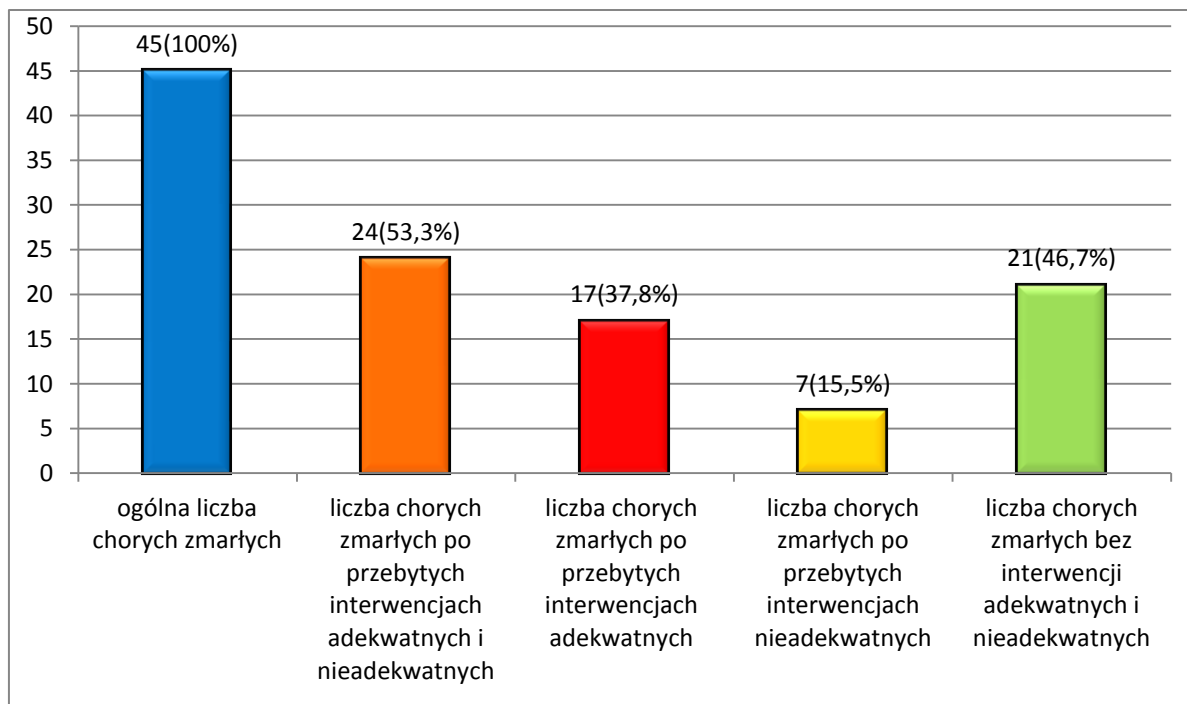
Rycina 27. Skuteczność pierwszej i kolejnej (drugiej) terapii wysokoenergetycznej w strefach VF i VT.

4.2.7 EFEKT PROARYTMICZNY

W 7 przypadkach terapii ICD stwierdzono efekt proarytmiczny. W trzech przypadkach interwencje nieadekwatne (ATP) wyzwolone napadowym AF spowodowały konwersję tej arytmii do VF. Stanowi to 8,6% wszystkich interwencji nieadekwatnych zanotowanych w grupie badanej. W pozostałych 4 (14,3%) przypadkach interwencji adekwatnych w strefie VT, po terapii ATP doszło do konwersji arytmii do VF. We wszystkich przypadkach proarytmicznego działania terapii ATP, terapia HV przerwała arytmie w strefie VF.

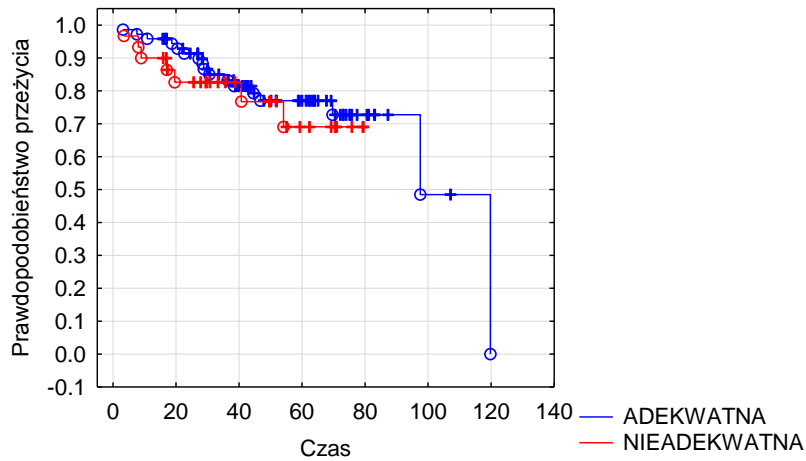
4.3 ŚMIERTELNOŚĆ

W okresie obserwacji w grupie badanej zanotowano 45 zgonów co stanowi 17,3% badanej populacji (Rycina 28)

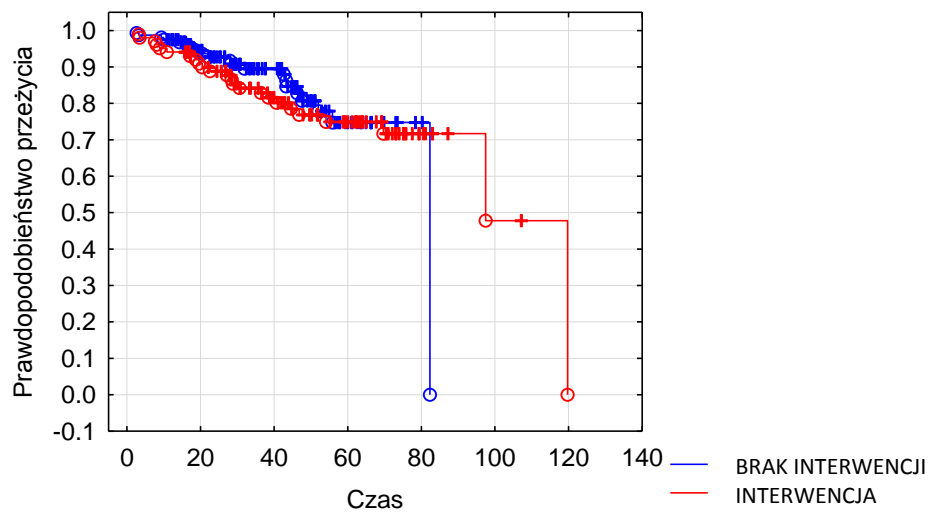


Rycina 28. Liczba zgonów i odsetek procentowy wśród zmarłych chorych populacji badanej (n=45) w zależności od doświadczonej interwencji urządzenia wszczepialnego.

Wykonana analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic w przeżyciu chorych z interwencjami adekwatnymi i nieadekwatnymi. Prawdopodobieństwo przeżycia 60 miesięcy u osób z adekwatnymi wyładowaniami wynosiło 77%, z wyładowaniami nieadekwatnymi 69% (Rycina 29). Podobnie nie zaobserwowano różnic w przeżyciu chorych bez interwencji w porównaniu do osób po przebytej interwencji urządzeń wszczepialnych (Rycina 30). Prawdopodobieństwo przeżycia 60 miesięcy u osób z jakimikolwiek wyładowaniami wynosiło 75%, a osób bez interwencji 74%.



Rycina 29. Krzywa Kaplana-Meiera prawdopodobieństwa przeżycia chorych po interwencji adekwatnej i nieadekwatnej.



Rycina 30. Krzywa Kaplana-Meiera prawdopodobieństwa przeżycia chorych po jakiegokolwiek interwencji i bez przebytej interwencji.

Analizując zależności pomiędzy grupą chorych którzy zmarli a grupą, którzy przeżyli stwierdzono istotnie statystycznie częściej wystąpienie zgonów u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek ($p=0,0052$) oraz u chorych po implantacji urządzeń jednojamowych ($p=0,0059$) oraz dwujamowych ($p=0,0189$) w porównaniu do pacjentów po implantacji trójjamowych układów resynchronizacyjnych (Tabela 16, Tabela 17).

Tabela 16. Analiza wpływu wybranych czynników klinicznych i leczenia farmakologicznego grupy chorych, którzy przeżyli lub zmarli w trakcie badania niezależnie od przebytej bądź nie interwencji terapeutycznej z ICD.

| | | chorzy zmarli N=45 | | chorzy żyjący N=215 | | n | p |
|-------------------|------------------------|-----------------------|-------|------------------------|-------|-----|--------|
| Frakcja wyrzutowa | EF < 20% | 2 | 4,4% | 6 | 2,8% | 8 | 0,1673 |
| | EF ≥ 20% ≤ 30 | 30 | 66,7% | 118 | 54,9% | 148 | |
| | EF > 30% | 13 | 28,9% | 91 | 42,3% | 104 | |
| Przebyta terapia | adekwatna | 17 | 37,8% | 55 | 25,6% | 72 | 0,1033 |
| | nieadekwatna | 7 | 15,6% | 23 | 10,7% | 30 | |
| | brak terapii | 21 | 46,6% | 137 | 63,7% | 158 | |
| Płeć | mężczyźni | 41 | 91,1% | 184 | 85,6% | 225 | 0,3230 |
| | kobiety | 4 | 8,9% | 31 | 14,4% | 35 | |
| Etiologia | niedokrwienna | 33 | 73,3% | 141 | 65,6% | 174 | 0,3149 |
| | inna | 12 | 26,7% | 74 | 34,4% | 86 | |
| Wskazania | profilaktyka pierwotna | 34 | 75,6% | 148 | 68,8% | 182 | 0,3712 |
| | profilaktyka wtórna | 11 | 24,4% | 67 | 31,2% | 78 | |
| ACI/AT1 | przyjmowane | 41 | 91,1% | 205 | 95,3% | 246 | 0,2521 |
| | nieprzyjmowane | 4 | 8,9% | 10 | 4,7% | 14 | |
| B-BLOKER | przyjmowane | 39 | 86,7% | 192 | 89,3% | 231 | 0,6095 |
| | nieprzyjmowane | 6 | 13,3% | 23 | 10,7% | 29 | |
| AF/AFI | obecny wywiad | 18 | 40,0% | 72 | 33,5% | 90 | 0,4038 |
| | bez wywiadu | 27 | 60,0% | 143 | 66,5% | 170 | |
| Cukrzyca | obecny wywiad | 16 | 35,6% | 64 | 29,8% | 80 | 0,4443 |
| | bez wywiadu | 29 | 64,4% | 151 | 70,2% | 180 | |
| Klasa NYHA | I | 2 | 4,4% | 7 | 3,3% | 9 | 0,3204 |
| | II | 29 | 64,5% | 162 | 75,3% | 191 | |
| | III | 14 | 31,1% | 46 | 21,4% | 60 | |
| PNN | obecny wywiad | 14 | 31,1% | 30 | 14,0% | 44 | 0,0052 |
| | bez wywiadu | 31 | 68,9% | 185 | 86,0% | 216 | |
| rodzaj urządzenia | ICD VR | 38 | 84,5% | 149 | 69,3% | 187 | 0,0228 |
| | ICD DR | 6 | 13,3% | 26 | 12,1% | 32 | |
| | CRT -D | 1 | 2,2% | 40 | 18,6% | 41 | |

Tabela 17. Analiza post hoc istotności wpływu rodzaju implantowanego urządzenia na przeżycie lub zgon u chorych w grupie badanej niezależnie od przebytej bądź nie interwencji terapeutycznej z ICD.

| | | | | | | |
|--------|--------|-------|-----|-------|----|----------|
| ICD VR | ICD DR | 20,3% | 187 | 18,8% | 32 | p=0,8376 |
| ICD VR | CRT -D | 20,3% | 187 | 2,4% | 41 | p=0,0059 |
| ICD DR | CRT -D | 18,8% | 32 | 2,4% | 41 | p=0,0189 |

Analizując zależności w grupach pacjentów, którzy zmarli, a u których w okresie obserwacji, wystąpiły interwencje adekwatne w porównaniu do osób żyjących z takimi samymi interwencjami stwierdzono, istotnie statystycznie częstsze wystąpienie zgonów u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek ($p=0,0096$) (Tabela 18).

Tabela 18. Analiza wpływu wybranych czynników klinicznych i leczenia farmakologicznego w grupach chorych, którzy przeżyli lub zmarli w trakcie badania po przebytej interwencji adekwatnej ICD.

| | | chorzy zmarli z adekwatnymi interwencjami N=17 | | chorzy żyjący z adekwatnymi interwencjami N=55 | | N | P |
|-------------------|------------------------|---|--------|---|-------|----|--------|
| Fracja wyrzutowa | EF < 20% | 0 | 0,0% | 4 | 7,3% | 4 | 0,3418 |
| | EF ≥ 20% ≤ 30 | 13 | 76,5% | 33 | 60,0% | 46 | |
| | EF > 30% | 4 | 23,5% | 18 | 32,7% | 22 | |
| Częstotliwość | < 170 | 3 | 17,6% | 3 | 5,4% | 6 | 0,3712 |
| | 170-≤200 | 4 | 23,5% | 21 | 38,2% | 25 | |
| | >200- ≤240 | 8 | 47,1% | 25 | 45,5% | 33 | |
| | > 240 | 2 | 11,8% | 6 | 10,9% | 8 | |
| Płeć | mężczyźni | 17 | 100,0% | 48 | 87,3% | 65 | 0,1216 |
| | kobiety | 0 | 0,0% | 7 | 12,7% | 7 | |
| Etiologia | niedokrwienna | 11 | 64,7% | 38 | 69,1% | 49 | 0,7347 |
| | inna | 6 | 35,3% | 17 | 30,9% | 23 | |
| Wskazania | profilaktyka pierwotna | 12 | 70,6% | 36 | 65,5% | 48 | 0,6947 |
| | profilaktyka wtórna | 5 | 29,4% | 19 | 34,5% | 24 | |
| ACI/AT1 | przyjmowane | 16 | 94,1% | 52 | 94,5% | 68 | 0,9463 |
| | nieprzyjmowane | 1 | 5,9% | 3 | 5,5% | 4 | |
| B-BLOKER | przyjmowane | 14 | 82,3% | 49 | 89,1% | 63 | 0,4628 |
| | nieprzyjmowane | 3 | 17,6% | 6 | 10,9% | 9 | |
| AF/AFI | obecny wywiad | 7 | 41,2% | 18 | 32,7% | 25 | 0,5225 |
| | bez wywiadu | 10 | 58,8% | 37 | 67,3% | 47 | |
| Cukrzyca | obecny wywiad | 5 | 29,4% | 13 | 23,6% | 18 | 0,6308 |
| | bez wywiadu | 12 | 70,6% | 42 | 76,4% | 54 | |
| Klasa NYHA | I | 0 | 0,0% | 1 | 1,8% | 1 | 0,1921 |
| | II | 10 | 58,8% | 43 | 78,2% | 53 | |
| | III | 7 | 41,2% | 11 | 20,0% | 18 | |
| PNN | obecny wywiad | 7 | 41,2% | 7 | 12,7% | 14 | 0,0096 |
| | bez wywiadu | 10 | 58,8% | 48 | 87,3% | 58 | |
| Rodzaj urządzenia | ICD VR | 14 | 82,3% | 44 | 80,0% | 58 | 0,6470 |
| | ICD DR | 2 | 11,8% | 4 | 7,3% | 6 | |
| | CRT -D | 1 | 5,9% | 7 | 12,7% | 8 | |
| Rodzaj terapii | HV | 13 | 76,5% | 35 | 63,6% | 48 | 0,3963 |
| | ATP | 11 | 64,7% | 44 | 80,0% | 55 | |

Analizując zgony osób, u których wystąpiły interwencje adekwatne i nieadekwatne, w porównaniu do grupy żyjących z tymi interwencjami, stwierdzono bliskie istotności statystycznej częstsze występowanie zgonów u pacjentów płci męskiej ($p=0,0514$) oraz istotne u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek ($p=0,0035$) (Tabela 19).

Tabela 19. Analiza wpływu wybranych czynników klinicznych i leczenia farmakologicznego grupy chorych, którzy przeżyli lub zmarli w trakcie badania po przebytych interwencjach adekwatnych i nieadekwatnych ICD.

| | | chorzy zmarli z wszystkimi interwencjami N=24 | | chorzy żyjący ze wszystkimi interwencjami N=78 | | n | p |
|-------------------|------------------------|--|--------|---|--------|----|--------|
| Fracja wyrzutowa | EF < 20% | 1 | 4,2% | 4 | 5,1% | 5 | 0,3018 |
| | EF ≥ 20% ≤ 30 | 18 | 75,0% | 45 | 57,7% | 63 | |
| | EF > 30% | 5 | 20,8% | 29 | 37,2% | 34 | |
| Płeć | mężczyźni | 24 | 100,0% | 67 | 85,9% | 91 | 0,0514 |
| | kobiety | 0 | 0,0% | 11 | 14,10% | 11 | |
| Etiologia | niedokrwienna | 15 | 62,5% | 50 | 64,1% | 65 | 0,8865 |
| | inna | 9 | 37,5% | 28 | 35,9% | 37 | |
| Wskazania | profilaktyka pierwotna | 17 | 70,8% | 52 | 66,7% | 69 | 0,7028 |
| | profilaktyka wtórna | 7 | 29,2% | 26 | 33,3% | 33 | |
| ACI/AT1 | przyjmowane | 22 | 91,7% | 74 | 94,9% | 96 | 0,5595 |
| | nieprzyjmowane | 2 | 8,3% | 4 | 5,1% | 6 | |
| B-BLOKER | przyjmowane | 20 | 83,3% | 70 | 89,7% | 90 | 0,3940 |
| | nieprzyjmowane | 4 | 16,7% | 8 | 10,3% | 12 | |
| AF/AFI | obecny wywiad | 9 | 37,5% | 34 | 43,6% | 43 | 0,5973 |
| | bez wywiadu | 15 | 62,5% | 44 | 56,4% | 59 | |
| Cukrzyca | obecny wywiad | 5 | 20,8% | 18 | 23,1% | 23 | 0,8181 |
| | bez wywiadu | 19 | 79,2% | 60 | 76,9% | 79 | |
| Klasa NYHA | I | 0 | 0,0% | 1 | 1,3% | 1 | 0,1885 |
| | II | 16 | 66,7% | 64 | 82,0% | 80 | |
| | III | 8 | 33,3% | 13 | 16,7% | 21 | |
| PNN | obecny wywiad | 9 | 37,5% | 9 | 11,5% | 18 | 0,0035 |
| | bez wywiadu | 15 | 62,5% | 69 | 88,5% | 84 | |
| Rodzaj urządzenia | ICD VR | 20 | 83,3% | 65 | 83,3% | 85 | 0,2907 |
| | ICD DR | 3 | 12,5% | 4 | 5,1% | 7 | |
| | CRT –D | 1 | 4,2% | 9 | 11,6% | 10 | |
| Rodzaj terapii | HV | 15 | 62,5% | 42 | 53,8% | 57 | 0,3410 |
| | ATP | 12 | 50,0% | 51 | 65,4% | 63 | |

Analizując różnice pomiędzy grupą chorych którzy zmarli a grupą, którzy przeżyli bez jakichkolwiek interwencji urządzeń w okresie obserwacji, stwierdzono istotnie statystycznie częściej wystąpienie zgonów u pacjentów po implantacji urządzeń jednojamowych

($p=0,0120$) oraz dwujamowych ($p=0,0474$) w porównaniu do pacjentów po implantacji trójjamowych układów resynchronizacyjnych. Zaobserwowane trendy w kierunku zwiększenia śmiertelności u chorych z cukrzycą oraz etiologią niedokrwienną stanowiły wartości odpowiednio $p=0,0947$ i $p=0,0751$ (Tabela 20, Tabela 21).

Tabela 20. Analiza wpływu wybranych czynników klinicznych i leczenia farmakologicznego grupy chorych, którzy przeżyli lub zmarli w trakcie badania bez przebytych interwencji adekwatnych i nieadekwatnych ICD.

| | | chorzy zmarli bez interwencji N=21 | | chorzy żyjący bez interwencji N=137 | | n | p |
|-------------------|------------------------|---------------------------------------|-------|--|-------|-----|--------|
| Fracja wyrzutowa | EF < 20% | 1 | 4,8% | 2 | 1,5% | 3 | 0,5203 |
| | EF ≥ 20% ≤ 30 | 12 | 57,1% | 73 | 53,3% | 85 | |
| | EF > 30% | 8 | 38,1% | 62 | 45,3% | 70 | |
| Płeć | mężczyźni | 17 | 81,0% | 117 | 85,4% | 134 | 0,5968 |
| | kobiety | 4 | 19,0% | 20 | 14,6% | 24 | |
| Etiologia | niedokrwienna | 18 | 85,7% | 91 | 66,4% | 109 | 0,0751 |
| | inna | 3 | 14,3% | 46 | 33,6% | 49 | |
| Wskazania | profilaktyka pierwotna | 17 | 81,0% | 96 | 70,1% | 113 | 0,3037 |
| | profilaktyka wtórna | 4 | 19,0% | 41 | 29,9% | 45 | |
| ACI/AT1 | przyjmowane | 19 | 90,5% | 131 | 95,6% | 150 | 0,3167 |
| | nieprzyjmowane | 2 | 9,5% | 6 | 4,4% | 8 | |
| B-BLOKER | przyjmowane | 19 | 90,5% | 122 | 89,1% | 141 | 0,8444 |
| | nieprzyjmowane | 2 | 9,5% | 15 | 10,9% | 17 | |
| AF/AFI | obecny wywiad | 9 | 42,9% | 38 | 27,7% | 47 | 0,1581 |
| | bez wywiadu | 12 | 57,1% | 99 | 72,3% | 111 | |
| Cukrzyca | obecny wywiad | 11 | 52,4% | 46 | 33,6% | 57 | 0,0947 |
| | bez wywiadu | 10 | 47,6% | 91 | 66,4% | 101 | |
| Klasa NYHA | I | 2 | 9,5% | 6 | 4,4% | 8 | 0,5116 |
| | II | 13 | 61,9% | 98 | 71,5% | 111 | |
| | III | 6 | 28,6% | 33 | 24,1% | 39 | |
| PNN | obecny wywiad | 5 | 23,8% | 21 | 15,3% | 26 | 0,3290 |
| | bez wywiadu | 16 | 76,2% | 116 | 84,7% | 132 | |
| Rodzaj urządzenia | ICD VR | 18 | 85,7% | 84 | 61,3% | 102 | 0,0394 |
| | ICD DR | 3 | 14,3% | 22 | 16,1% | 25 | |
| | CRT -D | 0 | 0,0% | 31 | 22,6% | 31 | |

Tabela 21. Analiza post hoc istotności wpływu rodzaju implantowanego urządzenia na przeżycie u populacji chorych bez przebytej interwencji adekwatnej i nieadekwatnej ICD.

| | | | | | | |
|--------|--------|-------|-----|-------|----|------------|
| ICD VR | ICD DR | 17,6% | 102 | 12,0% | 25 | $p=0,4990$ |
| ICD VR | CRT -D | 17,6% | 102 | 0,0% | 31 | $p=0,0120$ |
| ICD DR | CRT -D | 12,0% | 25 | 0,0% | 31 | $p=0,0474$ |

4.4 WYBRANE CZYNNIKI KLINICZNE A WYSTĄPIENIE ADEKWATNYCH I NIEADEKWATNYCH INTERWENCJI TERAPEUTYCZNYCH ICD.

4.4.1 WYSTĄPIENIE JAKICHKOLWIEK INTERWENCJI (ADEKWATNYCH LUB NIEADEKWATNYCH) W JAKIEJKOLWIEK STREFIE DETEKCJI (VT LUB VF).

Analizując prawdopodobieństwo wystąpienia jakichkolwiek interwencji (adekwatnych i nieadekwatnych) przy detekcji w obu strefach (VF i VT) w zależności od: płci, etiologii, wskazań do wszczepienia, stosowania leków beta-adrenolitycznych, naporstnicy, ACI/AT1, wywiadu w kierunku występowania AF/AFL, wartości frakcji wyrzutowej, wykazano istotnie częstsze interwencje w grupie pacjentów przyjmujących naporstnicę ($p=0,0420$) i u pacjentów z niższą frakcją wyrzutową ($p=0,0034$). Jakkolwiek dalsza analiza post hoc nie wykazała już obecności zależności istotnych statystycznie dla wartości frakcji wyrzutowej (Tabela 22, Tabela 23).

Tabela 22. Analiza wystąpienia interwencji adekwatnych i nieadekwatnej w strefie VT i VF w zależności od: płci, etiologii, profilaktyki wszczepienia, przyjmowanych leków beta-adrenolitycznych, ACEI/AT1, wywiadu AF/AFL wartości frakcji wyrzutowej.

| | | Liczba chorych z interwencjami | | Liczba chorych bez interwencji | | p |
|-------------------|----------------|--------------------------------|-------|--------------------------------|-------|--------|
| | | N | % | N | % | |
| Płeć | mężczyźni | 91 | 89,2% | 134 | 84,8% | 0,0907 |
| | kobiety | 11 | 10,8% | 24 | 15,2% | |
| Etiologia | niedokrwienna | 71 | 69,6% | 103 | 65,2% | 0,0823 |
| | inna | 31 | 30,4% | 55 | 34,8% | |
| Profilaktyka | pierwotna | 72 | 70,6% | 110 | 69,6% | 0,8907 |
| | wtórna | 30 | 29,4% | 48 | 30,4% | |
| ACI/AT1 | przyjmowane | 98 | 96,1% | 148 | 93,7% | 0,1638 |
| | nieprzyjmowane | 4 | 3,9% | 10 | 6,3% | |
| B-BLOKER | przyjmowane | 87 | 85,3% | 144 | 91,1% | 0,1608 |
| | nieprzyjmowane | 15 | 14,7% | 14 | 8,9% | |
| AF/AFL | obecny wywiad | 33 | 32,4% | 57 | 36,1% | 0,0883 |
| | bez wywiadu | 69 | 67,6% | 101 | 63,9% | |
| Digoxin | przyjmowany | 18 | 17,6% | 17 | 10,8% | 0,0422 |
| | nieprzyjmowane | 84 | 82,4% | 141 | 89,2% | |
| Frakcja wyrzutowa | <20 % | 5 | 4,9% | 3 | 1,9% | 0,0034 |
| | 20 -30% | 63 | 89,2% | 85 | 53,8% | |
| | ≥ 30% | 34 | 10,8% | 70 | 44,3% | |

Tabela 23. Analiza post hoc wystąpienia interwencji adekwatnej i nieadekwatnej w strefach VT i VF w zależności od wartości frakcji wyrzutowej.

| porównania | | p=wartość |
|------------|--------|-----------|
| < 20% | 20-30% | 0,2968 |
| < 20% | >30% | 0,1241 |
| 20-30% | >30% | 0,1172 |

4.4.2 WYSTĄPIENIE INTERWENCJI ADEKWATNYCH W JAKIEJKOLWIEK STREFIE DETEKCJI (VT LUB VF)

Analizując zależność pomiędzy wystąpieniem interwencji adekwatnej w strefach VF i VT a płcią, etiologią, wskazaniem do wszczęcia, stosowaniem w farmakoterapii leków beta-adrenolitycznych, ACEI/AT1, wywiadu AF/AFL, wartości frakcji wyrzutowej, stwierdzono istotnie częstsze występowanie interwencji ICD u pacjentów z etiologią niedokrwienną i nieniedokrwienną ($p=0,0437$) oraz istotnie częstsze występowanie interwencji adekwatnych u osób z wartościami EF <20 niż EF >30% ($p=0,0026$), oraz pomiędzy osobami z EF 20-30 a EF >30% ($p<0,0001$)(Tabela 24, Tabela 25).

Tabela 24. Analiza wystąpienia interwencji adekwatnej w strefach VF i VT w zależności od: płci, etiologii, profilaktyki wszczęcia, przyjmowanych leków beta- adrenolitycznych, ACEI/AT1, wywiadu AF/AFL, wartości frakcji wyrzutowej.

| | | Liczba chorych z interwencjami | | Liczba chorych bez interwencji | | p |
|-------------------|----------------|--------------------------------|-------|--------------------------------|-------|---------|
| | | N | (%) | N | (%) | |
| Płeć | mężczyźni | 65 | 90,3% | 160 | 85,1% | 0,0938 |
| | kobiety | 7 | 9,7% | 28 | 14,9% | |
| Etiologia | niedokrwienna | 53 | 73,6% | 121 | 64,4% | 0,0437 |
| | Inna | 19 | 26,4% | 67 | 35,6% | |
| Profilaktyka | pierwotna | 50 | 69,4% | 132 | 70,2% | 1,0000 |
| | wtórna | 22 | 30,6% | 56 | 29,8% | |
| B-BLOKER | przyjmowane | 63 | 87,5% | 168 | 89,4% | 0,6639 |
| | nieprzyjmowane | 9 | 12,5% | 20 | 10,6% | |
| ACEI/AT1 | przyjmowane | 69 | 95,8% | 177 | 94,1% | 0,7635 |
| | nieprzyjmowane | 3 | 4,2% | 11 | 5,9% | |
| AF/AFL | obecny wywiad | 26 | 36,1% | 64 | 34,0% | 0,1059 |
| | bez wywiadu | 46 | 63,9% | 124 | 66,0% | |
| Frakcja wyrzutowa | <20 % | 5 | 6,9% | 3 | 1,6% | <0,0001 |
| | 20 -30% | 54 | 75,0% | 94 | 50,0% | |
| | ≥ 30% | 13 | 18,1% | 91 | 48,4% | |

Tabela 25. Analiza post hoc wystąpienia interwencji adekwatnej w strefach VF i VT w zależności od wartości frakcji wyrzutowej.

| Porównania | | p=wartość |
|------------|--------|-----------|
| < 20% | 20-30% | 0,1556 |
| < 20% | >30% | 0,0026 |
| 20-30% | >30% | < 0,0001 |

4.4.3 WYSTĄPIENIE INTERWENCJI ADEKWATNYCH W STREFACH DETEKCJI VF

Analiza zależności wystąpienia interwencji adekwatnej w strefie VF w zależności od płci, etiologii, wskazaniami do wszczepienia, stosowaniem w farmakoterapii leków beta-adrenolitycznych, ACEI/AT1, wywiadu AF/AFL, wartości frakcji wyrzutowej wykazała istotnie częściej występujące wyładowania u pacjentów z wartością frakcji wyrzutowej >30% niż u chorych z EF o wartościach EF 20-30% (p=0,0012) (Tabela 26, Tabela 27).

Tabela 26. Analiza wystąpienia interwencji adekwatnej w strefie VF w zależności od: płci, etiologii, profilaktyki wszczepienia, przyjmowanych leków beta-adrenolitycznych, ACEI/AT1, wywiadu AF/AFL wartości frakcji wyrzutowej.

| | | Liczba chorych z interwencjami | | Liczba chorych bez interwencji | | P |
|------------------|----------------|--------------------------------|-------|--------------------------------|-------|--------|
| | | N | (%) | N | (%) | |
| Płeć | mężczyźni | 38 | 86,4% | 187 | 86,6% | 0,8427 |
| | kobiety | 6 | 13,6% | 29 | 13,4% | |
| Etiologia | niedokrwienna | 31 | 70,5% | 143 | 66,2% | 0,7255 |
| | inna | 13 | 29,5% | 73 | 33,8% | |
| Profilaktyka | pierwotna | 29 | 65,9% | 153 | 70,8% | 0,5885 |
| | wtórna | 15 | 34,1% | 63 | 29,2% | |
| ACI/AT1 | przyjmowane | 41 | 93,2% | 205 | 94,9% | 0,7120 |
| | nieprzyjmowane | 3 | 6,8% | 11 | 5,1% | |
| B-BLOKER | przyjmowane | 37 | 84,1% | 194 | 89,8% | 0,2935 |
| | nieprzyjmowane | 7 | 15,9% | 22 | 10,2% | |
| AF/AFL | obecny wywiad | 15 | 34,1% | 75 | 34,7% | 0,9054 |
| | bez wywiadu | 29 | 65,9% | 141 | 65,3% | |
| Fracja wyrzutowa | <20 % | 0 | 0,0% | 8 | 3,7% | 0,0021 |
| | 20 -30% | 16 | 36,4% | 132 | 61,1% | |
| | ≥ 30% | 28 | 63,6% | 76 | 35,2% | |

Tabela 27. Analiza post hoc wystąpienia interwencji adekwatnej w strefach VF w zależności od wartości frakcji wyrzutowej.

| porównania | | p=wartość |
|------------|--------|-----------|
| < 20% | 20-30% | 1,0000 |
| < 20% | >30% | 0,1974 |
| 20-30% | >30% | 0,0012 |

4.4.4 WYSTĄPIENIE INTERWENCJI ADEKWATNYCH W STREFACH DETEKCJI VT

Analiza zależności wystąpienia interwencji adekwatnej w strefie VT w zależności od wybranych parametrów klinicznych wykazała istotnie częściej występujące wyładowania u pacjentów z wartością frakcji wyrzutowej < 20% niż u chorych z EF o wartościach > 30% (p=0,0251) oraz istotnie częściej występujące wyładowania u pacjentów z wartością frakcji wyrzutowej < EF 20-30% niż u chorych z EF o wartościach > 30% (0,0001)(Tabela 28, Tabela 29).

Tabela 28. Analiza wystąpienia interwencji adekwatnej w strefie VT w zależności od: płci, etiologii, profilaktyki wszczepienia, przyjmowanych leków beta-adrenolitycznych, ACEI/AT1, wywiadu AF/AFl wartości frakcji wyrzutowej.

| | | Liczba chorych z interwencjami | | Liczba chorych bez interwencji | | p |
|-------------------|-----------------|--------------------------------|--------|--------------------------------|-------|--------|
| | | N | (%) | N | (%) | |
| Płeć | mężczyźni | 27 | 96,4% | 198 | 85,3% | 0,1431 |
| | kobiety | 1 | 3,6% | 34 | 14,7% | |
| Etiologia | niedokrwienność | 21 | 75,0% | 153 | 65,9% | 0,3999 |
| | inna | 7 | 25,0% | 79 | 34,1% | |
| Profilaktyka | pierwotna | 21 | 75,0% | 161 | 69,4% | 0,6645 |
| | wtórna | 7 | 25,0% | 71 | 30,6% | |
| ACEI/AT1 | przyjmowane | 28 | 100,0% | 218 | 94,0% | 0,6142 |
| | nieprzyjmowane | 0 | 0,0% | 14 | 6,0% | |
| B-BLOKER | przyjmowane | 26 | 92,9% | 205 | 88,4% | 0,7505 |
| | nieprzyjmowane | 2 | 7,1% | 27 | 11,6% | |
| AF/AFl | obecny wywiad | 7 | 25,0% | 83 | 35,8% | 0,2989 |
| | bez wywiadu | 21 | 75,0% | 149 | 64,2% | |
| Frakcja wyrzutowa | <20 % | 2 | 7,1% | 6 | 2,6% | 0,0001 |
| | 20 -30% | 24 | 85,7% | 124 | 53,4% | |
| | ≥ 30% | 2 | 7,1% | 102 | 44,0% | |

Tabela 29. Analiza post hoc wystąpienia interwencji adekwatnej w strefach VT w zależności od wartości frakcji wyrzutowej.

| porównania | | p=wartość |
|------------|--------|-----------|
| < 20% | 20-30% | 0,6211 |
| < 20% | >30% | 0,0251 |
| 20-30% | >30% | 0,0001 |

4.4.5 WYSTĄPIENIE INTERWENCJI NIEADEKWATNYCH W JAKIEJKOLWIEK STREFIE DETEKCJI (VT LUB VF).

Analiza występowania interwencji nieadekwatnych w obu strefach VT i VF nie wykazała istnienia istotnych zależności pomiędzy ich wystąpieniem a płcią, etiologią, wskazaniami do wszczepienia, stosowaniem beta-andrenolityków, ACEI/AT1, obecnością w wywiadzie AF/AFl oraz wartością frakcji wyrzutowej (Tabela 30).

Tabela 30. Analiza wystąpienia interwencji nieadekwatnej w strefie VT i VF w zależności od: płci, etiologii, profilaktyki wszczepienia, przyjmowanych leków beta-adrenolitycznych, ACEI/AT1, wywiadu AF/AFl wartości frakcji wyrzutowej.

| | | Liczba chorych z interwencjami | | Liczba chorych bez interwencji | | p |
|-------------------|----------------|--------------------------------|-------|--------------------------------|-------|--------|
| | | N | (%) | N | (%) | |
| Płeć | mężczyźni | 26 | 86,7% | 199 | 86,5% | 1,0000 |
| | kobiety | 4 | 13,3% | 31 | 13,5% | |
| Etiologia | niedokrwienna | 17 | 56,7% | 157 | 68,3% | 0,2197 |
| | Inna | 13 | 43,3% | 73 | 31,7% | |
| Profilaktyka | pierwotna | 22 | 73,3% | 160 | 69,6% | 0,8328 |
| | wtórna | 8 | 26,7% | 70 | 30,4% | |
| ACEI/AT1 | przyjmowane | 28 | 93,3% | 218 | 94,8% | 0,6683 |
| | nieprzyjmowane | 2 | 6,7% | 12 | 5,2% | |
| B-BLOKER | przyjmowane | 24 | 80,0% | 207 | 90,0% | 0,1201 |
| | nieprzyjmowane | 6 | 20,0% | 23 | 10,0% | |
| AF/AFl | obecny wywiad | 11 | 36,7% | 79 | 34,3% | 0,8395 |
| | bez wywiadu | 19 | 63,3% | 151 | 65,7% | |
| Frakcja wyrzutowa | <20 % | 0 | 0,0% | 8 | 3,5% | 0,4794 |
| | 20 -30% | 15 | 50,0% | 133 | 57,8% | |
| | ≥ 30% | 15 | 50,0% | 89 | 38,7% | |

4.5 WYBRANE CZYNNIKI KLINICZNE A SKUTECZNOŚĆ TERAPII ANTYTACHYARYTMICZNEJ (ATP).

4.5.1 SKUTECZNOŚĆ PIERWSZEJ ADEKWATNEJ TERAPII ATP W PRZERYWANIU CZĘSTOSKURCZU W JAKIEJKOLWIEK STREFIE DETEKCJI (VT I VF).

Analiza skuteczności pierwszorazowej terapii ATP w przerywaniu wszystkich epizodów arytmii adekwatnie rozpoznawanych zarówno w strefie detekcji VF jak i VT wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność terapii ATP w zakresie częstotliwości arytmii poniżej 170 i pomiędzy 170-200/min. Skuteczność interwencji była istotnie niższa przy arytmii o częstotliwości powyżej 200/min by przy częstotliwościach powyżej 240 /min

osiągnąć wartość zerową ($p=0,0049$). Analiza post hoc nie wykazała już tej zależności -tylko trend zwiększonej skuteczności ATP w zakresie 170-200 /min vs HR powyżej 240/min. Wartość frakcji wyrzutowej nie wpłynęła istotnie statystycznie na efektywność terapii ATP (Tabela 31, Tabela 32).

Tabela 31. Analiza wpływu częstotliwości arytmii, płci, etiologii, profilaktyki oraz wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność pierwszej adekwatnej interwencji ATP w przerywaniu częstoskurczu rozpoznanego w jakiegokolwiek strefie detekcji (VT i VF).

| | | Interwencje Nieskuteczne | | Interwencje Skuteczne | | P |
|-------------------|---------------|--------------------------|-------|-----------------------|--------|--------|
| | | N | (%) | N | (%) | |
| Częstotliwość | < 170 | 4 | 11,1% | 2 | 11,1% | 0,0049 |
| | 170-≤200 | 12 | 33,3% | 11 | 61,1% | |
| | >200- ≤240 | 14 | 38,9% | 5 | 27,8% | |
| | > 240 | 6 | 16,7% | 0 | 0,0% | |
| Płeć | mężczyźni | 31 | 86,1% | 18 | 100,0% | 0,1192 |
| | kobiety | 5 | 13,9% | 0 | 0,0% | |
| Etiologia | niedokrwienna | 27 | 75,0% | 13 | 72,2% | 0,2485 |
| | inna | 9 | 25,0% | 5 | 27,8% | |
| Profilaktyka | pierwotna | 28 | 77,8% | 17 | 94,4% | 0,1024 |
| | wtórna | 8 | 22,2% | 1 | 5,6% | |
| Frakcja wyrzutowa | <20 % | 3 | 8,3% | 2 | 11,1% | 0,0259 |
| | 20 -30% | 24 | 66,7% | 15 | 83,3% | |
| | ≥ 30% | 9 | 25,0% | 1 | 5,6% | |

Tabela 32. Analiza post hoc zależności wpływu częstotliwości arytmii i wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność pierwszej adekwatnej interwencji ATP w przerywaniu częstoskurczu rozpoznanego w jakiegokolwiek strefie detekcji (VT lub VF).

| porównania | | p=wartość |
|------------|---------|-----------|
| < 170 | 170-200 | 0,6628 |
| < 170 | 200-240 | 0,6008 |
| < 170 | >>240 | 0,4545 |
| 170-200 | 200-240 | 0,2077 |
| 170-200 | >>240 | 0,0575 |
| 200-240 | >>240 | 0,2887 |

| porównania | | p=wartość |
|------------|--------|-----------|
| <20% | 20-30% | p=0,9483 |
| <20% | >30% | p=0,1709 |
| 20-30% | >30% | p=0,0865 |

W wykonanej analizie statystycznej wpływu: częstotliwości rytmu serca w trakcie arytmii, płci, etiologii (niedokrwiennej i innej), wskazań do wszczepienia (profilaktyka wtórna i pierwotna) oraz wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność pierwszej adekwatnej interwencji ATP w przerywaniu częstoskurczu rozpoznanego w strefie VT, nie stwierdzono obecności istotnego wpływu badanych czynników na tę skuteczność (Tabela 33).

Tabela 33. Analiza wpływu częstotliwości arytmii, płci, etiologii, profilaktyki oraz wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność pierwszej adekwatnej interwencji ATP w przerywaniu częstoskurczu w strefie detekcji VT.

| | | Interwencje Nieskuteczne | | Interwencje Skuteczne | | P |
|-------------------|---------------|--------------------------|-------|-----------------------|--------|--------|
| | | N | % | N | % | |
| Częstotliwość | < 170 | 4 | 26,7% | 2 | 15,4% | 0,4681 |
| | 170-≤200 | 11 | 73,3% | 11 | 84,6% | |
| Płeć | mężczyźni | 14 | 93,3% | 13 | 100,0% | 0.5357 |
| | kobiety | 1 | 6,7% | 0 | 0,0% | |
| Etiologia | niedokrwienna | 10 | 66,7% | 9 | 69,2% | 0.3109 |
| | Inna | 5 | 33,3% | 4 | 30,8% | |
| Profilaktyka | pierwotna | 11 | 73,3% | 12 | 92,3% | 0,1806 |
| | wtórna | 4 | 26,7% | 1 | 7,7% | |
| Frakcja wyrzutowa | <20 % | 3 | 20,0% | 2 | 15,4% | 0.3611 |
| | 20 -30% | 12 | 80,0% | 11 | 84,6% | |
| | ≥ 30% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | |

Podobnie nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy wyżej wymienionymi parametrami a skutecznością pierwszej adekwatnej interwencji ATP w przerywaniu rozpoznanego epizodu w strefie detekcji VF (Tabela 34).

Tabela 34. Analiza wpływu częstotliwości arytmii, płci, etiologii, profilaktyki oraz wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność pierwszej adekwatnej interwencji ATP w przerywaniu częstoskurczu w strefie detekcji VF.

| | | Interwencje Nieskuteczne | | Interwencje Skuteczne | | P |
|-------------------|---------------|--------------------------|-------|-----------------------|--------|--------|
| | | N | % | N | % | |
| Częstotliwość | < 170 | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0,1768 |
| | 170-≤200 | 1 | 4,8% | 0 | 0,0% | |
| | >200- ≤240 | 14 | 66,7% | 5 | 100,0% | |
| | > 240 | 6 | 28,5% | 0 | 0,0% | |
| Płeć | mężczyźni | 17 | 81,0% | 5 | 100,0% | 0,4003 |
| | kobiety | 4 | 19,0% | 0 | 0,0% | |
| Etiologia | niedokrwienna | 17 | 81,0% | 4 | 80,0% | 0,4549 |
| | inna | 4 | 19,0% | 1 | 20,0% | |
| Profilaktyka | pierwotna | 17 | 81,0% | 5 | 100,0% | 0,4003 |
| | wtórna | 4 | 19,0% | 0 | 0,0% | |
| Frakcja wyrzutowa | <20 % | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0,2767 |
| | 20 -30% | 12 | 57,1% | 4 | 80,0% | |
| | ≥ 30% | 9 | 42,9% | 1 | 20,0% | |

4.5.2 SKUTECZNOŚĆ JAKIEJKOLWIEK ADEKWATNEJ TERAPII ATP W PRZERYWANIU EPIZODU ARYTMII W STREFIE DETEKЦИИ VT I VF

Oceniając wpływ analizowanych czynników na skuteczność jakiegokolwiek adekwatnej terapii ATP w przerywaniu epizodu arytmii w strefie detekcji VT, nie stwierdzono żadnych istotnych zależności statystycznych (Tabela 35).

Tabela 35. Analiza wpływu częstotliwości arytmii, płci, etiologii, profilaktyki oraz wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność jakiegokolwiek adekwatnej interwencji ATP w przerywaniu częstoskurczu rozpoznanego w strefie detekcji VT.

| | | Interwencje Nieskuteczne | | Interwencje Skuteczne | | p |
|-------------------|---------------|--------------------------|-------|-----------------------|--------|--------|
| | | N | (%) | N | (%) | |
| Częstotliwość | < 170 | 3 | 33,3% | 3 | 15,8% | 0,2161 |
| | 170-≥200 | 6 | 66,7% | 16 | 84,2% | |
| Płeć | mężczyźni | 8 | 88,9% | 19 | 100,0% | 0,3214 |
| | kobiety | 1 | 11,1% | 0 | 0,0% | |
| Etiologia | niedokrwienne | 8 | 88,9% | 14 | 73,7% | 0,2778 |
| | inna | 1 | 11,1% | 5 | 26,3% | |
| Profilaktyka | pierwotna | 7 | 77,8% | 18 | 94,7% | 0,2088 |
| | wtórna | 2 | 22,2% | 1 | 5,3% | |
| Frakcja wyrzutowa | <20 % | 2 | 22,2% | 2 | 10,5% | 0,3007 |
| | 20 -30% | 7 | 77,8% | 17 | 89,5% | |
| | ≥ 30% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | |

Ocena skuteczności przerywania jakiegokolwiek adekwatną terapią ATP arytmii w strefie detekcji VT i VF wykazała istotne różnice w większej skuteczności przerywania arytmii dla częstotliwości pomiędzy 170-200/min. w porównaniu do arytmii o częstotliwości 200-240/min. ($p=0,0121$) i częstotliwości powyżej 240/min. ($p=0,0036$). Skuteczność próby przerywania arytmii o częstotliwości powyżej 240/min. była równa zero (Rycina 31). Istotnie częściej interwencje skuteczne dotyczyły mężczyzn niż kobiet ($p=0,0451$). Zaznaczył się nieistotny statystycznie trend większej skuteczności terapii przy EF 20-30% w porównaniu do EF>30% ($p=0,0846$) (Tabela 36, Tabela 37).

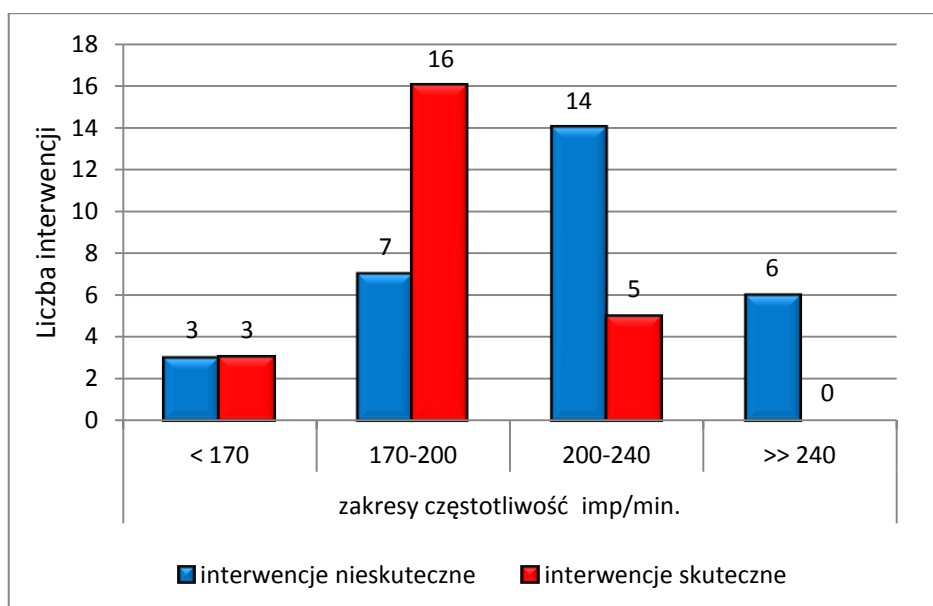
Tabela 36. Analiza wpływu częstotliwości arytmii, płci, etiologii, profilaktyki oraz wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność jakiegokolwiek adekwatnej interwencji ATP w przerywaniu częstoskurczu rozpoznanego w jakiegokolwiek strefie detekcji (VT lub VF).

| | | Interwencje Nieskuteczne | | Interwencje Skuteczne | | p |
|-------------------|---------------|--------------------------|-------|-----------------------|--------|--------|
| | | N | (%) | N | (%) | |
| Częstotliwość | < 170 | 3 | 10,0% | 3 | 12,5% | 0,0003 |
| | 170-≤200 | 7 | 23,3% | 16 | 66,7% | |
| | >200- ≤240 | 14 | 46,7% | 5 | 20,8% | |
| | > 240 | 6 | 20,0% | 0 | 0,0% | |
| Płeć | mężczyźni | 25 | 83,3% | 24 | 100,0% | 0,0451 |
| | kobiety | 5 | 16,7% | 0 | 0,0% | |
| Etiologia | niedokrwienna | 25 | 83,3% | 17 | 70,8% | 0,1438 |
| | Inna | 5 | 16,7% | 7 | 29,2% | |
| Wskazania | pierwotna | 24 | 80,0% | 22 | 91,7% | 0,1575 |
| | wtórna | 6 | 20,0% | 2 | 8,3% | |
| Frakcja wyrzutowa | <20 % | 2 | 6,7% | 2 | 8,3% | 0,0324 |
| | 20 -30% | 19 | 63,3% | 20 | 83,4% | |
| | ≥ 30% | 9 | 30,0% | 2 | 8,3% | |

Tabela 37. Analiza post hoc zależności wpływu częstotliwości arytmii i wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność jakiegokolwiek adekwatnej interwencji ATP w przerywaniu arytmii w strefach detekcji VT i VF.

| porównania | | P |
|------------|---------|--------|
| < 170 | 170-200 | 0,6328 |
| < 170 | 200-240 | 0,3442 |
| < 170 | >>240 | 0,1818 |
| 170-200 | 200-240 | 0,0121 |
| 170-200 | >>240 | 0,0036 |
| 200-240 | >>240 | 0,2887 |

| porównania | | P |
|------------|--------|--------|
| < 20% | 20-30% | 1,0000 |
| < 20% | >30% | 0,5165 |
| 20-30% | >30% | 0,0846 |



Rycina 31. Interwencje skuteczne i nieskuteczne a częstotliwość wykrywanych arytmii komorowych.

4.5.3 SKUTECZNOŚĆ PIERWSZEJ INTERWENCJI WYSOKOENERGETYCZNEJ (HV) W STREFIE DETEKcji VF ORAZ VT

Analiza wpływu: częstotliwości arytmii, płci, etiologii (niedokrwiennej i innej), wskazań do wszczepiania oraz wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność pierwszej interwencji HV w strefie VF i/lub VT, wykazały istotnie większą skuteczność terapii HV w strefach arytmii o częstości przekraczającej 170/min, w szczególności powyżej 240/min, gdzie osiągnęła ona 100%. Analizy post hoc wykazały jedynie obecność trendu większej skuteczności terapii HV w trakcie interwencji o częstotliwościach 200-240/min w porównaniu do częstotliwości <170/min (p=0,0878) oraz większej skuteczności w zakresie powyżej 240/min w porównaniu do częstotliwości <170/min (p=0,0545). Malejąca wartość EF wpływała na zmniejszenie skuteczności terapii HV. Trend ten jednak nie osiągnął istotności statystycznej (Tabela 38, Tabela 39).

Tabela 38. Analiza wpływu: częstotliwości arytmii, płci, etiologii, profilaktyki oraz wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność pierwszej adekwatnej interwencji typu HV w obu strefach detekcji VT, VF.

| | | Interwencje Nieskuteczne | | Interwencje Skuteczne | | P |
|------------------|---------------|--------------------------|--------|-----------------------|-------|--------|
| | | N | (%) | N | (%) | |
| Częstotliwość | < 170 | 2 | 28,6% | 1 | 2,4% | 0,0075 |
| | 170-≤200 | 1 | 14,3% | 8 | 19,5% | |
| | >200- ≤240 | 4 | 57,1% | 24 | 58,5% | |
| | > 240 | 0 | 0,0% | 8 | 19,5% | |
| Płeć | mężczyźni | 7 | 100,0% | 34 | 82,9% | 0,3053 |
| | kobiety | 0 | 0,0% | 7 | 17,1% | |
| Etiologia | niedokrwienna | 6 | 85,7% | 32 | 78,0% | 0,3749 |
| | inna | 1 | 14,3% | 9 | 22,0% | |
| Profilaktyka | pierwotna | 5 | 71,4% | 35 | 85,4% | 0,2502 |
| | wtórna | 2 | 28,6% | 6 | 14,6% | |
| Fracja wyrzutowa | <20 % | 1 | 14,3% | 1 | 2,4% | 0,0907 |
| | 20 -30% | 5 | 71,4% | 29 | 70,7% | |
| | ≥ 30% | 1 | 14,3% | 11 | 26,8% | |

Tabela 39. Analiza post hoc zależności wpływu częstotliwości arytmii na skuteczność pierwszej adekwatnej interwencji typu HV w przerywaniu częstoskurczu rozpoznanego w obu strefach detekcji VT, VF.

| porównania | | p wartość |
|------------|---------|-----------|
| < 170 | 170-200 | 0,1273 |
| < 170 | 200-240 | 0,0878 |
| < 170 | >>240 | 0,0545 |
| 170-200 | 200-240 | 0,7376 |
| 170-200 | >>240 | 1,0000 |
| 200-240 | >>240 | 0,5551 |

Analiza wpływu: częstotliwości arytmii, płci, etiologii (niedokrwiennej i innej) wskazań do wszczęcia ICD (profilaktyka wtórna i pierwotna) oraz wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność pierwszej interwencji typu HV w strefie detekcji VF oraz VT nie wykazały istotnego wpływu wartości analizowanych parametrów na tę skuteczność (Tabela 40, Tabela 41).

Tabela 40. Analiza wpływu: częstotliwości arytmii, płci, etiologii, profilaktyki oraz wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność pierwszej interwencji typu HV w strefie detekcji VF.

| | | Interwencje Nieskuteczne | | Interwencje Skuteczne | | P |
|-------------------|---------------|--------------------------|--------|-----------------------|-------|--------|
| | | N | (%) | N | (%) | |
| Częstotliwość | < 170 | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0,2489 |
| | 170-≤200 | 0 | 0,0% | 3 | 8,6% | |
| | >200- ≤240 | 4 | 100,0% | 24 | 68,6% | |
| | > 240 | 0 | 0,0% | 8 | 22,9% | |
| Płeć | mężczyźni | 4 | 100,0% | 29 | 82,9% | 0,4975 |
| | kobiety | 0 | 0,0% | 6 | 17,1% | |
| Etiologia | niedokrwienna | 2 | 50,0% | 23 | 65,7% | 0,3319 |
| | inna | 2 | 50,0% | 12 | 34,3% | |
| Profilaktyka | pierwotna | 3 | 75,0% | 22 | 62,9% | 0,3915 |
| | wtórna | 1 | 25,0% | 13 | 37,1% | |
| Frakcja wyrzutowa | <20 % | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0,3183 |
| | 20 -30% | 1 | 25,0% | 16 | 45,7% | |
| | ≥ 30% | 3 | 75,0% | 19 | 54,3% | |

Tabela 41. Analiza wpływu: częstotliwości arytmii, płci, etiologii profilaktyki oraz wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność pierwszej interwencji typu HV w strefie detekcji VT.

| | | Interwencje Nieskuteczne | | Interwencje Skuteczne | | p |
|-------------------|---------------|--------------------------|--------|-----------------------|-------|--------|
| | | N | (%) | N | (%) | |
| Częstotliwość | < 170 | 2 | 66,7% | 1 | 16,7% | 0,2143 |
| | 170-≤200 | 1 | 33,3% | 5 | 83,3% | |
| | >200- ≤240 | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | |
| | > 240 | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | |
| Płeć | mężczyźni | 3 | 100,0% | 5 | 83,3% | 0,6667 |
| | kobiety | 0 | 0,0% | 1 | 16,7% | |
| Etiologia | niedokrwienna | 3 | 100,0% | 5 | 83,3% | 0,6667 |
| | inna | 0 | 0,0% | 1 | 16,7% | |
| Profilaktyka | pierwotna | 2 | 66,7% | 5 | 83,3% | 0,5000 |
| | wtórna | 1 | 33,3% | 1 | 16,7% | |
| Frakcja wyrzutowa | <20 % | 1 | 33,3% | 1 | 16,7% | 0,5000 |
| | 20 -30% | 2 | 66,7% | 5 | 83,3% | |
| | ≥ 30% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | |

4.6 WYSTĄPIENIE INTERWENCJI TERAPEUTYCZNYCH ICD W ZALEŻNOŚCI OD ZASTOSOWANEGO LECZENIA ANTYARYTMICZNEGO.

Oceniając wystąpienie interwencji adekwatnych i wszystkich interwencji w zależności od zastosowanego leczenia antyarytmicznego w grupie chorych z interwencjami adekwatnymi nie wykazano różnic w grupach leczonych (Tabela 42, Tabela 43).

- lekami beta-adrenolitycznymi vs leki beta-adrenolityczne w połączeniu z amiodaronem,
- lekami beta-adrenolitycznymi vs amiodaron,
- amiodaronem vs brak leczenia lekami antyarytmicznymi,
- lekami beta-adrenolitycznymi w połączeniu z amiodaronem vs amiodaron.

W grupie pacjentów z jakimikolwiek interwencjami (adekwatnymi i nieadekwatnymi) istotnie rzadziej występowały interwencje u chorych leczonych samym LBA niż samym amiodaronem ($p=0,0478$) oraz u pacjentów nieprzyjmujących leków antyarytmicznych w porównaniu do przyjmujących amiodaron ($p=0,0421$).

Tabela 42. Leczenie farmakologiczne a występowanie interwencji adekwatnych.

| Rodzaj terapii | Interwencje Adekwatne | | Brak interwencji | | p |
|----------------------------|-----------------------|--------|------------------|--------|--------|
| | N | % | N | % | |
| Tylko B-Bloker | 45 | 25,3% | 133 | 74,7% | 0,2225 |
| B-bloker i Amiodaron | 18 | 34,0% | 35 | 66,0% | |
| tylko Amiodaron | 9 | 36,0% | 16 | 64,0% | 0,2800 |
| Bez leków antyarytmicznych | 0 | 0,0% | 4 | 100,0% | |
| Tylko B-Bloker | 45 | 25,3% | 133 | 74,70% | 0,3326 |
| Tylko Amiodaron | 9 | 36,00% | 16 | 64,00% | |
| B-bloker i Amiodaron | 18 | 34,00% | 35 | 66,0% | 0,7978 |
| tylko Amiodaron | 9 | 36,00% | 16 | 64,0% | |

Tabela 43. Leczenie farmakologiczne a występowanie interwencji adekwatnych i nieadekwatnych.

| Rodzaj terapii | Wszystkie Interwencje | | Brak Interwencji | | p |
|----------------------------|-----------------------|--------|------------------|--------|--------|
| | N | (%) | N | (%) | |
| Tylko B-Bloker | 66 | 37,1% | 112 | 62,9% | 0,7489 |
| B-bloker i Amiodaron | 21 | 39,6% | 32 | 60,4% | |
| Tylko Amiodaron | 15 | 60,0% | 10 | 40,0% | 0,0421 |
| Bez leków antyarytmicznych | 0 | 0,0% | 4 | 100,0% | 0,0478 |
| Tylko B-Bloker | 66 | 37,1% | 112 | 62,9% | |
| Tylko Amiodaron | 15 | 60,0% | 10 | 40,0% | 0,1436 |
| B-bloker i Amiodaron | 21 | 39,60% | 32 | 60,40% | |
| tylko Amiodaron | 15 | 60,00% | 10 | 40,00% | |

5. OMÓWIENIE

W badaniu wzięło udział 260 pacjentów, średnia wieku chorych w badaniu wyniosła $61,3 \pm 9,6$ lat (od 18 do 85 lat). Grupa badana składała się z 225 (86,5%) mężczyzn i 35 (13,5%) kobiet. Średnia wieku oraz odsetek płci męskiej są zbliżone do cech populacji z dużych badań klinicznych analizujących skuteczność ICD: PainFREE Rx II (średnia wieku 67 ± 11 lat, 78% udziału płci męskiej)[54], MADIT II (średnia wieku 65 ± 10 lat, 85% płci męskiej)[34], ADVANCE III (średnia wieku 65 ± 12 lat, 85% udziału płci męskiej)[56] czy rejestrze OPERA (średnia wieku $62 \pm 13,5$, udział płci męskiej 88%)[64].

Średnia frakcja wyrzutowa LV mierzona echokardiograficzną metodą Simpsona wynosiła $31,3 \pm 8,84$ %, podobnie jak w rejestrze OPERA - $36,7 \pm 14,4$ % [60] lub badaniu PainFREE II - 32 ± 12 % [54] czy ADVANCE III - 38 ± 14 % [56], a nieco wyższa niż w badaniu MADIT II 23 ± 5 % [34].

Z 260 osób badanych, 9 (3,5%) prezentowało objawy odpowiadające I klasie niewydolności serca wg NYHA, 191 (73,5%) II, a 60 (23%) klasie III. Podobny rozkład chorych obecny był w badaniu PainFREE II, grupa osób będąca w II klasie NYHA stanowiła najliczniejszy odsetek badanych chorych (odpowiednio 35% w ramieniu ATP i 32% w ramieniu Shock) jednakże był on znacząco niższy niż w omawianym badaniu[54]. Z kolei w badaniu MADIT II rozkład ten był bardziej homogenny: 36% chorych w I klasie NYHA, 34% w II, 24% w III i 6% w IV [34].

Urządzenia były implantowane u 70% (182 osób) badanych w prewencji pierwotnej i u 30% (78 osób) w prewencji wtórnej, podobnie jak w badaniu ADVANCE III gdzie implantacje u chorych w prewencji wtórnej stanowiły 25% zabiegów[56]. Z kolei w badaniu PainFREE II implantacje w prewencji pierwotnej stanowiły 48% implantacji [54], a w rejestrze OPERA tylko 30% [64].

Najliczniejszymi schorzeniami obecnymi w grupie badanej było: nadciśnienie tętnicze obecne u 173 osób (66,54%) oraz przebyty zawał serca u 160 (61,53%). Etiologia niedokrwienna stanowiła przyczynę niewydolności serca u 174 osób (66,9 %) ocenianej populacji. Podobne populacje chorych włączono do badania PainFREE II (chorobę niedokrwienną stwierdzono u 84% badanych, nadciśnienie tętnicze u 56%, przebyty zawał u 64% pacjentów)[54] i w ADVANCE III gdzie chory z niedokrwienną przyczyną uszkodzenia mięśnia sercowego stanowili 59 % grupy badanej[56].

W badanej populacji u większości pacjentów stosowano leczenie farmakologiczne zgodnie z obowiązującymi wytycznymi ESC dla terapii CHF.

Ponad 83% chorych przyjmowała jednocześnie leki z grupy ACEI, LBA, blokerów receptora aldosteronu, statyn i diuretyków. Najszerzej stosowane były leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny przyjmowane przez 90% (234) badanych, a w połączeniu z chorymi, którzy przyjmowali leki z grupy inhibitorów AT1 stanowiło to 94,6% (246) wszystkich badanych. Leki z grupy LBA przyjmowało 88,8% (231) chorych badanych a leki z grupy statyn 86,2% (224) pacjentów. Porównując stosowaną terapię farmakologiczną w leczeniu chorych we wcześniejszych dużych badaniach klinicznych, jak w badaniu MADIT II (Chorzy po przebytych zawale z EF <30% - LBA otrzymywało 70% badanych, ACEI 70% badanych, statyny 65% chorych)[34] czy w badaniu PainFREE II (ACEI przyjmowało 50% a LBA 59% chorych)[54] lub ADVANCE III (ACEI otrzymywało 80% chorych, LBA 81% chorych)[56], widoczna jest stale postępująca poprawa strategii leczenia farmakologicznego chorych z chorobą wieńcową i niewydolnością serca.

Rozkład implantowanych urządzeń w populacji badanej wyglądał następująco, w 187 przypadkach (71,9%) były to urządzenia pracujące w trybie VVICD, w 41 (15,8%) w trybie CRT-D a w 32 (12,3%) w DDDCD. Nieco inaczej wyglądał ten rozkład w rejestrze Opera[60] i Latitude [55] gdzie urządzenia DDDCD stanowiły odpowiednio 37,4 i 34,6 %, VVICD 39,5% i 24,9%, a urządzenia CRT-D 23,1 i 40,5%

Mediana czasu od implantacji urządzenia do wystąpienia pierwszej interwencji adekwatnej wyniosła 169 dni (w zakresie od 0 do 2265 dni). Dla interwencji nieadekwatnej mediana czasu wyniosła 41 dni (w zakresie od 2 do 1879 dni). Średni czas obserwacji wynosił $41,0 \pm 23,3$ miesiąca. W rejestrze Opera [64] czas obserwacji był około połowę krótszy (mediana: $22,8 \pm 8,8$ miesięcy), jednak czasy do pierwszej interwencji były podobne: dla interwencji adekwatnej 171 dni w zakresie od 50 do 363 dni a dla nieadekwatnej 90 dni w zakres 49–258 dni. W obu badaniach zwraca uwagę występowanie krótszego czasu od implantacji do wystąpienia interwencji nieadekwatnych niż adekwatnych, jednak różnice te nie okazały się być istotne statystycznie. Uzyskane w obecnym badaniu dane wskazują, że najczęściej do pierwszych interwencji adekwatnych lub nieadekwatnych dochodziło w ciągu pierwszych 6 miesięcy od implantacji. W obrębie tego przedziału czasu w ciągu pierwszego miesiąca od wszczepienia zarejestrowano 26 interwencji (14 interwencji adekwatnych i 12 nieadekwatnych). Obserwacja ta sugeruje, że najbardziej zagrożeni wystąpieniem arytmii są chorzy w krótkim okresie od ustalenia wskazań do leczenia przy użyciu ICD i w okresie okołimplantacyjnym. Należałoby zatem podjąć działania mające na celu maksymalne skrócenie okresu od momentu kwalifikacji chorego do chwili zabiegu. Ważne jest także jak najszybsze zaprogramowanie stref detekcji i terapii zgodnie z wynikami badań, w których udowodniono redukcję nieadekwatnych i niepotrzebnych terapii ICD przy zachowanym

bezpieczeństwie chorego jak PainFREE II Rx[54] czy PREPARE[55] Wydaje się jednak, że nie można bezkrytycznie przenosić ustawień systemu o udowodnionych korzyściach danego producenta na urządzenia innych wytwórców.

W analizowanej grupie 260 badanych, w okresie obserwacji stwierdzono obecność interwencji implantowanych urządzeń u 102 osób (39,3%). Ogólna liczba wszystkich chorych grupy badanej, która w rzeczywisty sposób wykorzystwała terapię antyarytmiczne wszczepionego urządzenia dla przerwania groźnych arytmii wyniosła 72 osoby co stanowi 28% całej ocenianej populacji.

Interwencji adekwatnych w grupie chorych implantowanych ze wskazań w ramach prewencji pierwotnej doświadczyło 50 (27,5%) z 182 chorych, 29 w strefie VF i 21 w strefie VT. Jest to wartość porównywalna z uzyskanymi w badaniu MADIT II-24% [34, 43, 48] czy SCD-HeFT -21% [33]

Wśród 78 osób, u których implantowano system w prewencji wtórnej zarejestrowano adekwatne interwencje u 22 (28,5%) pacjentów, 15 w strefie VF i 7 w strefie VT. Wynik ten jest niższy niż uzyskany w badaniu AVID (55%)[27,28] przy nieco dłuższym czasie obserwacji 31 vs 41 miesięcy. Niższy wynik może wynikać z zastosowania skuteczniejszego leczenia choroby podstawowej zarówno technikami inwazyjnymi jak i stosowaną farmakoterapią u pacjentów po epizodzie NZK, niż miało to miejsce czasie, gdy prowadzono badania nad przydatnością ICD w prewencji wtórnej nagłego zgonu sercowego.

W trakcie analizy prawdopodobieństwa wystąpienia adekwatnego wyładowania w okresie obserwacji dla grupy chorych implantowanej w prewencji pierwotnej lub wtórnej, nie stwierdzono obecności istotnych statystycznie różnic między odsetkiem chorych, u których stwierdzono interwencje adekwatne pomiędzy tymi grupami. Nie obserwowano także istotnych różnic w trakcie analizy prawdopodobieństwa wystąpienia wyładowania osobno w każdej ze stref VT i VF. Stwierdzenie braku różnic w odsetku chorych doświadczających adekwatnych interwencji pomiędzy grupą implantowaną w prewencji pierwotnej a wtórnej, świadczy o podobnym ryzyku wystąpienia groźnej arytmii w obu tych populacjach, wskazując na skuteczność kwalifikacji do leczenia przy użyciu ICD w ramach prewencji pierwotnej zgodnie z obowiązującymi zaleceniami. Poddaje to także w wątpliwość często stosowaną praktykę natychmiastowego implantowania urządzeń w prewencji wtórnej a umieszczania na długich listach oczekujących chorych kwalifikowanych w ramach prewencji pierwotnej. Na szczególną uwagę zasługuje fakt braku różnic w wystąpieniu migotania komór u pacjentów z grupy prewencji pierwotnej i wtórnej.

Wyładowania nieadekwatne stwierdzono u 35 pacjentów (13,5%) populacji badanej. Liczba ta jest podobna do uzyskanej w badaniu MADIT RIT 10,1% [57,58], MADIT II

11.5% [34,43], SCD-HeFT 17,4% [33]. W badanej grupie wyładowania nieadekwatne stanowiły aż 34,3% wszystkich wyładowań. Podobne wyniki uzyskano w badaniu MADIT II - 31,2% [34,43,48]. Oceniając przyczyny interwencji nieadekwatnych w obu grupach chorych prewencji pierwotnej i wtórnej, najczęstszą przyczyną interwencji było migotanie i trzepotanie przedsionków, które było powodem tych interwencji u 17 (9,3%) chorych implantowanych w prewencji pierwotnej i 7 (8,9%) w prewencji wtórnej. Drugą co do częstości występowania przyczyną terapii nieadekwatnych była tachykardia zatokowa występująca odpowiednio u 5 osób implantowanych w prewencji pierwotnej i 1 w prewencji wtórnej. Dane dotyczące przyczyn interwencji nieadekwatnych są zbieżne z danymi pochodzącymi z dużych badań klinicznych. W badaniu MADIT II (AF stanowiło 44%, a tachyarytmie nadkomorowe 36% przyczyn interwencji nieadekwatnych) [34,43,48]. W badaniu ALTITUDE migotanie przedsionków i tachykardia zatokowa stanowiły najczęstsze przyczyny wyładowań nieadekwatnych (odpowiednio 18 i 17%) [59]. Należy zauważyć, że spośród 7 epizodów terapii ICD, w których wystąpił efekt proarytmiczny, w trzech przypadkach (43%) nieadekwatnych interwencji z zastosowaniem ATP, spowodowanych napadowym AF, doszło do degeneracji tej arytmii do VF. Stanowi to 8,6% wszystkich interwencji nieadekwatnych zanotowanych w grupie badanej. A zatem u co dwunastego pacjenta z "banalnym" migotaniem przedsionków może pod wpływem dostarczenia nieadekwatnej terapii ATP pojawić się arytmia stanowiąca bezpośrednie zagrożenie życia.

Analiza wykazała interwencje urządzeń dla przerwania arytmii w zakresie częstotliwości od 127 do 340 uderzeń/min, co odpowiada cyklowi R-R w zakresie od 470 do 150 ms. Z uzyskanych danych wynika, że w 65 % wszystkich interwencji adekwatnych i ponad 70 % interwencji nieadekwatnych miało miejsce podczas arytmii o długości cyklu R-R od 330 do 250 ms, co odpowiada częstotliwości rytmu serca pomiędzy 181 a 240 uderzeń/min.

Analiza wystąpienia interwencji adekwatnej lub nieadekwatnej w zależności od zakresu częstotliwości arytmii nie wykazała obecności istotnych statystycznie różnic. Z kolei analizując częstotliwość arytmii występującą podczas interwencji adekwatnych u osób z implantowanymi urządzeniami w prewencji pierwotnej lub wtórnej, wykazano istotnie częstsze występowanie interwencji w zakresie częstości arytmii 170-200/min. u pacjentów po implantacji urządzeń w prewencji pierwotnej w porównaniu do częstotliwości arytmii powyżej 240/min., która występowała istotnie częściej w trakcie interwencji u osób po implantacji w prewencji wtórnej.

Analiza skuteczności pierwszorazowej terapii ATP w przerywaniu wszystkich epizodów arytmii adekwatnie rozpoznawanych zarówno w strefie VF jak i VT wykazała trend

rosnącej skuteczności, bez osiągnięcia istotności statystycznej dla terapii ATP w zakresie częstotliwości arytmii poniżej 170/min. (11,1% skutecznych interwencji) i pomiędzy 170-200/min. (61,1% skutecznych interwencji). Skuteczność interwencji spadała przy arytmii o częstotliwości powyżej 200/min. (27,8% skuteczności) by przy częstotliwościach powyżej 240 /min. osiągnąć wartość zerową.

Zwraca uwagę znacznie niższa skuteczność przerywania terapią ATP częstoskurczów komorowych w zakresie częstotliwości 200-240/min. w porównaniu do obserwowanej w badaniu PainFREE II.

W osobno przeprowadzonej analizie wpływu częstotliwości arytmii na skuteczność działania pierwszorazowej terapii ATP w każdej ze stref VT oraz VF nie stwierdzono występowania istotnych statystycznie różnic.

Przeprowadzona w dalszej kolejności ocena skuteczności przerywania jakąkolwiek adekwatną terapią ATP arytmii w strefie detekcji VT i VF wykazała obecność, istotnej statystycznie różnicy większej skuteczności przerywania arytmii o częstotliwości pomiędzy 170-200/min. w porównaniu do arytmii o częstotliwości 200-240/min. i częstotliwości powyżej 240/min. Próba przerywania arytmii o częstotliwości powyżej 240/min. była nieskuteczna.

Skuteczność adekwatnej terapii antytachyarytmicznej w przerywaniu arytmii w strefie detekcji VF wynosiła 19,3%. W strefie detekcji VT, pierwsze ATP osiągnęło skuteczność 46,4%, kolejne 67,9%. Ogólna skuteczność terapii ATP w strefie VT i VF wyniosła 44,4%.

Porównując otrzymane dane, oceniające skuteczność interwencji ATP z danymi uzyskanymi z dużych badań klinicznych (badanie PainFREE II skuteczność terapii ATP w przerywaniu częstoskurczów o długości cyklu 240-320 ms (HR 188-250/min.) wyniosła 72% [54], badanie PITAGORA skuteczność ATP w przerywaniu częstoskurczów o podobnych parametrach wyniosła 54% dla terapii typu ramp i 75% dla terapii burst [62], badaniu ADVENCE-D ośmio-impulsowy burst osiągnął skuteczność na poziomie 64% [61] zwraca uwagę niższa skuteczność przerywania terapią ATP częstoskurczów komorowych w populacji badanej.

Uzyskane wyniki sugerują zastosowanie w praktyce klinicznej użycia ATP głównie do przerywania arytmii w strefie detekcji VT. Rozważenie zastosowania do tego celu kilku terapii ATP na początku z wykorzystaniem ich bardziej agresywnych form, jak np. 15 impulsowa terapia typu burst, oraz wykorzystanie funkcji kardiowerterów pozwalających na rozpoczynanie terapii ATP od zapamiętanej ostatniej skutecznej formy interwencji. Nie oznacza to oczywiście całkowitej rezygnacji z próby przerywania arytmii rozpoznanej w strefie VF przy użyciu terapii ATP, pamiętając jednak o fakcie, że pomimo iż terapia ATP nie

obciąża w istotny sposób zużycia baterii i długości życia urządzeń, a zastosowana w czasie ładowania kondensatorów nie wpływa na czas konieczny do dostarczenia terapii, będzie ona skuteczna tylko u ok. 20% chorych z grupy z detekcją arytmii w strefie VF > 200/min.

Przeprowadzona analiza oceniająca skuteczności pierwszej lub kolejnych terapii ATP w przerywaniu adekwatnie rozpoznanej arytmii w strefach VT i VF wobec innych poza częstotliwością arytmii, czynników klinicznych takich jak: płeć, etiologia (niedokrwienność i inna), profilaktyka implantacji (wtórna i pierwotna) oraz wartości frakcji wyrzutowej przyniosła kilka interesujących spostrzeżeń. Wartość frakcji wyrzutowej nie miała istotnie statystycznego wpływu na skuteczność pierwszorazowej terapii ATP zastosowanej do przerywania arytmii komorowej w strefie VT i VF. Z kolei oceniając efektywność wszystkich adekwatnych terapii ATP w przerywaniu arytmii komorowych w strefie detekcji VF i VT stwierdzono statystycznie istotny wpływ na zwiększenie skuteczności terapii u płci męskiej, oraz nieistotny statystycznie trend większej skuteczności terapii przy wartości EF w zakresie 20-30% w porównaniu do chorych z frakcją powyżej 30%. Ocena skuteczności ATP pierwszorazowego jak i kolejnych w rozbiciu na osobne strefy detekcji VT albo VF nie wykazała istotności statystycznych, co być może wynika to z niewielkiej liczebności grup badanych.

Wynik stwierdzający obecność większej skuteczności ATP w grupach chorych z niższą frakcją wyrzutową, nie znajduje potwierdzenia w wynikach uzyskanych w badaniu PainFREE Rx II - gdzie zaobserwowano obecność większej skuteczności terapii ATP wraz ze wzrostem o każde 5% wartości EF, trend ten nie miał jednak wartości istotnej statystycznie [54].

Uzyskane wyniki potwierdziły wysoką skuteczność terapii wysokoenergetycznej dla przerywania groźnych komorowych zaburzeń rytmu zarówno w strefie VF jak i VT. Pierwsza terapia wysokoenergetyczna w strefie VF przerwała 35 (89,7%) epizodów, druga dalsze 4 (10,3%) epizody z 39 epizodów, w których stwierdzono terapię HV.

Sumaryczna skuteczność pierwszej terapii HV w obu strefach VT i VF wyniosła 85,4%. Podobną skuteczność interwencji wysokoenergetycznych na poziomie 92% zanotowano w badaniu PainFREE II [54]. Zarówno w strefie detekcji VF jak i VT 100 % arytmii, w której wystąpiły interwencje wysokoenergetyczne zostały przerwane i zakończone z użyciem maksymalnie drugiej interwencji. Nie zanotowano przypadku konieczności wielokrotnego użycia HV. Terapie wysokoenergetyczne były programowane z użyciem ich maksymalnych energii od pierwszej terapii.

Analiza wpływu: częstotliwości arytmii, płci, etiologii, wskazań do implantacji (profilaktyka wtórna i pierwotna) oraz wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność pierwszej interwencji typu HV w strefie VF lub VT nie wykazały istotnych statystycznie różnic.

Przeprowadzona analiza sumaryczna dla skuteczności pierwszej interwencji wysokoenergetycznej w obu strefach VT i VF wykazała większą skuteczność terapii HV w strefach arytmii o częstości powyżej 170/min. w szczególności powyżej 240/min., gdzie osiągnęła ona 100%. Jednak przeprowadzona później analiza post hoc wykazała już tylko obecność trendu większej skuteczności terapii HV w trakcie interwencji o częstotliwościach 200-240/min. w porównaniu do częstości <170/min. oraz większej skuteczności w zakresie powyżej 240/min. w porównaniu do częstości <170/min. Malejąca wartość EF wpływała na zmniejszenie skuteczności terapii HV, nie było to jednak istotne statystycznie.

Analiza zależności wystąpienia adekwatnej interwencji kardiowerterów-defibrylatorów w obu strefach detekcji VF i VT w zależności od: płci, etiologii, wskazań do wszczepienia, farmakoterapii (LBA, ACI/AT1), wywiadu AF/AFl, wartości frakcji wyrzutowej wykazała istotnie częstsze występowanie interwencji u pacjentów z etiologią niedokrwienną oraz u osób z wartościami EF <20 i pomiędzy 20 a 30% niż EF >30%.

Ta sama analiza przeprowadzona osobno, dla interwencji adekwatnej tylko w strefie VF i tylko w strefie VT wykazała ciekawą zależność, występowania istotnie częściej arytmii wykrywanej jako VF u pacjentów z większą wartością frakcji wyrzutowej >30% niż u chorych z EF o wartościach mniejszych- EF 20-30%. Z kolei wystąpienie interwencji w przypadku arytmii wykrywanej jako VT miało miejsce istotnie częściej u pacjentów z wartością frakcji wyrzutowej <20% i pomiędzy 20 a 30% niż u chorych z EF o wartościach > 30%. Wyniki te sugerowałyby związek wartości EF poniżej 30% czyli większego uszkodzenia lewej komory serca z występowaniem częstoskurczów komorowych, a chorych z EF powyżej 30% z większym zagrożeniem wystąpienia migotania komór. Podobne rezultaty uzyskali badacze analizujący chorych uczestniczących w badaniu AVID - występowanie epizodów VT było związane z niższymi wartościami EF ok. 29% a VF z wartościami ok. 36% [68].

Analizując występowanie wszystkich rodzajów interwencji adekwatnych i nieadekwatnych w obu strefach detekcji VF i VT w zależności w/w czynników klinicznych, wykazano częstsze występowanie interwencji ICD u pacjentów wraz ze zmniejszaniem się wartości EF, jednak zależność ta nie osiągnęła istotności statystycznej. Częściej interwencje miały miejsce wśród chorych z grupy pacjentów przyjmujących naparstnicę. Być może wynika z faktu zastosowania digoksyny jako leku "drugiego rzutu" w leczeniu niewydolności serca powiązanej najczęściej z obecnością migotania przedsionków - czyli u osób z bardziej zaawansowaną niewydolnością serca, z gorszą kontrolą częstotliwości rytmu w migotaniu

przedsionków i tym samym bardziej narażonych na interwencję ICD zarówno adekwatną jak i nieadekwatną. Może to także wynikać z faktu samego wpływu digoksyny na zwiększenie śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej oraz częstość zgonów z przyczyn arytmicznych sugerowanych przez autorów badania AFFIRM[69].

Porównując uzyskane wyniki do wyników dużych badań klinicznych to podobnie jak w badaniu PROFIT [46,49] niższa frakcja wyrzutowa, a w badaniu MADIT II [34,43] etiologia niedokrwienna były jednymi z czynników predysponujących do wystąpienia adekwatnej interwencji ICD. Z kolei nie zastosowanie w terapii leków beta-adrenolitycznych (MADIT II) [34,43] oraz wywiad migotania przedsionków (PROFIT) [46,49] uznane jako czynniki predysponujące do wystąpienia adekwatnych interwencji, nie znalazły potwierdzenia w wynikach uzyskanych w obecnej pracy. Przyjmowanie preparatów naparstnicy uznane w badaniu MADIT II [34,43] jako czynnik wpływający na wystąpienie adekwatnych interwencji w uzyskanych wynikach wpływało na wystąpienie istotnie częściej wszystkich interwencji zarówno adekwatnych jak i nieadekwatnych.

Analiza występowania interwencji nieadekwatnych nie wykazała istnienia istotnych zależności pomiędzy ich wystąpieniem a wartością frakcji wyrzutowej płcią, etiologią, wskazaniami do wszczepienia, stosowaniem beta-blokerów, ACI/AT1, częstotliwością arytmii, ani ku zaskoczeniu badacza wywiadem w kierunku występowania AF/AFl, czyli czynnikami uznanymi w badaniu MADIT-RIT [57,58] jako predysponujące do wystąpienia terapii nieadekwatnych. Jediną istotną zmienną wpływającą na wystąpienie nieadekwatnych terapii była implantacja układu ICD VR vs ICD DR. Uzyskany wynik powinien skłaniać do szerokiego korzystania w pracy klinicznej z dyskryminatorów arytmii pozwalających na ograniczenie złej kwalifikacji arytmii nadkomorowych oraz systemów wykorzystujących dodatkowo sygnał przedsionkowy (specjalnie dedykowane do tego celu elektrody komorowe) lub zaawansowane algorytmy analizujące zmienność rytmu komór.

W uzyskanych wynikach oceniających wpływ leczenia farmakologicznego na ryzyko wystąpienia interwencji adekwatnych, zdziwienie budzi fakt braku istotnej różnicy w częstości wystąpienia interwencji a zastosowanym w leczeniu antyarytmicznym różnych schematów terapii farmakologicznej (LBA vs LBA + amiodaron, LBA vs amiodaron, amiodaron vs brak leków antyarytmicznych, LBA + amiodaron vs amiodaron). Podczas, gdy w badaniu EMIAT [21] i GESICA[70] stwierdzono większą efektywność amiodaronu niż placebo, a w badaniu OPTIC[71] stwierdzono istotnie większą redukcję interwencji ICD u pacjentów leczonych terapią skojarzoną lekiem betaadrenolitycznym z amiodaronem niż samym betaadrenolitykiem. W grupie pacjentów z jakimikolwiek interwencjami (adekwatnymi i nieadekwatnymi) istotnie rzadziej występowały one u chorych leczonych

samymi LBA niż amiodaronem, oraz u pacjentów nieprzyjmujących leków antyarytmicznych w porównaniu do przyjmujących amiodaron. Na wyniki te można spojrzeć dwojako, oceniając je jako proarytmiczne działanie amiodaronu lub wnioskując, że grupa pozostając bez leczenia antyarytmicznego albo leczona tylko LBA, była mniej obciążona ryzykiem wystąpienia arytmii komorowych, czyli niejako "zdrowsza", a tym samym z mniejszym ryzykiem interwencji ICD. Chorzy leczeni amiodaronem prawdopodobnie wymagali intensywniejszej terapii antyarytmicznej ze względu na złożoność arytmii albo na jej ilość, co może się wiązać się z gorszymi efektami terapii. Być może pacjenci ze tej grupy chorych powinni być traktowani jako potencjalni kandydaci do leczenia ablacją RF.

Kolejną nieco zaskakującą obserwacją jest brak różnic w przeżyciu pacjentów bez interwencji terapeutycznych i po interwencjach adekwatnych oraz po wszelkiego rodzaju interwencjach ICD. Pogorszenie rokowania u chorych z interwencjami adekwatnymi lub jakimikolwiek potwierdzono w badaniach ALTITUD[59], MADIT RIT[57,58] czy w badaniu J. Pool i wsp. [51].

Analiza różnic między grupami chorych, którzy:

- zmarli i którzy przeżyli niezależnie, czy w okresie obserwacji doświadczyli lub nie interwencji ICD
- którzy zmarli a grupą, którzy przeżyli bez obecności jakichkolwiek interwencji urządzeń w okresie obserwacji
- którzy zmarli a którzy przeżyli, a u których w okresie obserwacji wystąpiły tylko interwencje adekwatne
- którzy zmarli lub przeżyli w trakcie badania po przebytych jakimikolwiek interwencjach ICD

wykazała, w dwóch pierwszych przypadkach istotnie statystycznie większe ryzyko zgonu u pacjentów po implantacji urządzeń jednojamowych i dwujamowych w porównaniu do pacjentów po implantacji trójjamowych układów resynchronizacyjnych. W pierwszej grupie chorych zwiększoną śmiertelność u chorych z wywiadem przewlekłej niewydolności nerek. W grupie drugiej zaznaczyła się zależność występowania większego ryzyka zgonu u chorych z wywiadem cukrzycy oraz etiologii niedokrwiennej. Nie była to jednak zależność istotna statystycznie. Wykazano istotnie częstsze występowanie zgonów u chorych z wywiadem przewlekłej niewydolności nerek w analizowanych populacjach chorych, którzy zmarli, a którzy przeżyli, a u których w okresie obserwacji wystąpiły tylko interwencje adekwatne oraz populacji pacjentów, którzy zmarli lub przeżyli z przebytymi jakimikolwiek

interwencjami ICD. Wykazano ponadto obecność trendu większej umieralności mężczyzn w grupie pacjentów po jakichkolwiek interwencjach ICD przebytych w trakcie obserwacji. Wyniki te pozostają w zgodzie z dostępnymi wynikami badań naukowych potwierdzających wpływ przewlekłej niewydolności nerek na zwiększenie ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych oraz zwiększenie ryzyka śmiertelności całkowitej w populacji ogólnej postępującą wraz z progresją choroby nerek [72,73].

Wystąpienie częstszych zgonów wśród pacjentów po implantacji jednojamowych oraz dwujamowych ICD w porównaniu do pacjentów po implantacji trójjamowych układów resynchronizacyjnych, może wynikać z faktu zsumowania ochrony antyarytmicznej oraz dodatkowych korzyści hemodynamicznych oferowanych przez układy resynchronizujące, a nieobecnych w działających jedynie antyarytmicznie jedno lub dwujamowych kardiowerterach-defibrylatorach. Obserwacje z prowadzonego badania pokrywają się z danymi uzyskanymi z analiz dużych badań klinicznych: MADIT-CRT, RAFT i REVERSE czy metaanalizie badań COMPANION, CARE-HF, MADIT--CRT i RAFT wskazujących, że pacjenci po implantacji układów CRT odnosili większą korzyść pod postacią zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności w porównaniu z pacjentami z implantowanymi układami ICD [74,75,76,77].

6. WNIOSKI

1. Ponad pięćdziesiąt procent chorych, u których stwierdzono interwencje terapeutyczne kardiowertera-defibrylatora, doświadczyło tych interwencji w okresie pierwszych 6-miesięcy od wszczepienia układu.
2. Nie stwierdzono różnic w odsetkach chorych, którzy doświadczyli interwencji adekwatnych pomiędzy grupami, w których implantowano urządzenia w ramach prewencji pierwotnej i wtórnej.
3. Stymulacja antytachyarytmiczna (ATP) była skuteczna w strefie detekcji migotania komór jedynie u 20% chorych, a w strefie detekcji częstoskurczu komorowego w około 2/3 przypadków.
4. U co 10 chorego z nieadekwatną interwencją i co 7 z adekwatną terapia stymulacją antytachyarytmiczną (ATP) wywołuje efekt proarytmiczny.
5. Stwierdzono wpływ wartości frakcji wyrzutowej i częstotliwością rytmu komór na skuteczność terapii stymulacją antytachyarytmiczną (ATP).
6. Wydaje się, że terapia wysokoenergetycznej ma mniejszą skuteczność w przerywaniu arytmii komorowej o niższej częstotliwości.
7. Pacjenci z etiologią niedokrwinną niewydolności serca oraz z frakcją wyrzutową $\leq 30\%$ mają istotnie większe prawdopodobieństwo interwencji adekwatnych.
8. Na śmiertelność w okresie obserwacji nie miała wpływu obecność wcześniejszej interwencji kardiowertera-defibrylatora.

7. SPIS TABEL I RYCIN

Tabele

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Przyczyny nagłego zgonu sercowego | 10 |
| Tabela 2. Wybrane badania kliniczne oceny skuteczności wykorzystania ICD w prewencji wtórnej SCD. | 13 |
| Tabela 3. Wybrane badania kliniczne oceny skuteczności wykorzystania ICD w prewencji pierwotnej SCD. | 15 |
| Tabela 4. Częstość występowania interwencji ICD spowodowana VF/VT. | 23 |
| Tabela 5. Model terapii i detekcji podgrupy ATP i Shock w badaniu PainFREE Rx II. | 24 |
| Tabela 6. Programowanie stref detekcji i terapii w badaniu PREPARE. | 25 |
| Tabela 7. Metody programowania urządzeń w badaniu MADIT-RIT. | 27 |
| Tabela 8. Przyjęte jako docelowe zasady programowania detekcji i terapii urządzeń. | 36 |
| Tabela 9. Charakterystyka kliniczna populacji badanej. | 39 |
| Tabela 10. Leczenie farmakologiczne w badanej populacji. | 40 |
| Tabela 11. Analiza prawdopodobieństwa wystąpienia interwencji adekwatnych we wszystkich strefach detekcji w zależności od wskazań do implantacji w ramach prewencji pierwotnej lub wtórnej. | 45 |
| Tabela 12. Analiza prawdopodobieństwa wystąpienia interwencji adekwatnych w strefie VT w zależności od wskazań do implantacji w ramach prewencji pierwotnej lub wtórnej. | 45 |
| Tabela 13. Analiza prawdopodobieństwa wystąpienia interwencji adekwatnych w strefie VF w zależności od wskazań do implantacji w ramach prewencji pierwotnej lub wtórnej. | 45 |
| Tabela 14. Analiza wystąpienia interwencji adekwatnej lub nieadekwatnej w zależności od zakresu częstotliwości arytmii. | 47 |
| Tabela 15. Analiza prawdopodobieństwa wystąpienia interwencji nieadekwatnych w zależności od rodzaju implantowanego systemu. | 49 |
| Tabela 16. Analiza wpływu wybranych czynników klinicznych i leczenia farmakologicznego grupy chorych, którzy przeżyli lub zmarli w trakcie badania niezależnie od przebytej bądź nie interwencji terapeutycznej z ICD. | 56 |
| Tabela 17. Analiza post hoc istotności wpływu rodzaju implantowanego urządzenia na przeżycie lub zgon u chorych w grupie badanej niezależnie od przebytej bądź nie interwencji terapeutycznej z ICD. | 56 |

| | |
|---|----|
| Tabela 18. Analiza wpływu wybranych czynników klinicznych i leczenia farmakologicznego w grupach chorych, którzy przeżyli lub zmarli w trakcie badania po przebytej interwencji adekwatnej ICD. | 57 |
| Tabela 19. Analiza wpływu wybranych czynników klinicznych i leczenia farmakologicznego grupy chorych, którzy przeżyli lub zmarli w trakcie badania po przebytych interwencjach adekwatnych i nieadekwatnych ICD. | 58 |
| Tabela 20. Analiza wpływu wybranych czynników klinicznych i leczenia farmakologicznego grupy chorych, którzy przeżyli lub zmarli w trakcie badania bez przebytych interwencji adekwatnych i nieadekwatnych ICD. | 59 |
| Tabela 21. Analiza post hoc istotności wpływu rodzaju implantowanego urządzenia na przeżycie u populacji chorych bez przebytej interwencji adekwatnej i nieadekwatnej ICD. .. | 59 |
| Tabela 22. Analiza wystąpienia interwencji adekwatnych i nieadekwatnej w strefie VT i VF w zależności od: płci, etiologii, profilaktyki wszczepienia, przyjmowanych leków beta-adrenolitycznych, ACEI/AT1, wywiadu AF/AFl wartości frakcji wyrzutowej. | 60 |
| Tabela 23. Analiza post hoc wystąpienia interwencji adekwatnej i nieadekwatnej w strefach VT i VF w zależności od wartości frakcji wyrzutowej. | 60 |
| Tabela 24. Analiza wystąpienia interwencji adekwatnej w strefach VF i VT w zależności od: płci, etiologii, profilaktyki wszczepienia, przyjmowanych leków beta- adrenolitycznych, ACEI/AT1, wywiadu AF/AFL, wartości frakcji wyrzutowej. | 61 |
| Tabela 25. Analiza post hoc wystąpienia interwencji adekwatnej w strefach VF i VT w zależności od wartości frakcji wyrzutowej. | 61 |
| Tabela 26. Analiza wystąpienia interwencji adekwatnej w strefie VF w zależności od: płci, etiologii, profilaktyki wszczepienia, przyjmowanych leków beta-adrenolitycznych, ACEI/AT1, wywiadu AF/AFl wartości frakcji wyrzutowej. | 62 |
| Tabela 27. Analiza post hoc wystąpienia interwencji adekwatnej w strefach VF w zależności od wartości frakcji wyrzutowej. | 62 |
| Tabela 28. Analiza wystąpienia interwencji adekwatnej w strefie VT w zależności od: płci, etiologii, profilaktyki wszczepienia, przyjmowanych leków beta-adrenolitycznych, ACEI/AT1, wywiadu AF/AFl wartości frakcji wyrzutowej. | 63 |
| Tabela 29. Analiza post hoc wystąpienia interwencji adekwatnej w strefach VT w zależności od wartości frakcji wyrzutowej. | 63 |
| Tabela 30. Analiza wystąpienia interwencji nieadekwatnej w strefie VT i VF w zależności od: płci, etiologii, profilaktyki wszczepienia, przyjmowanych leków beta-adrenolitycznych, ACEI/AT1, wywiadu AF/AFl wartości frakcji wyrzutowej. | 64 |

| | |
|---|----|
| Tabela 31. Analiza wpływu częstotliwości arytmii, płci, etiologii, profilaktyki oraz wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność pierwszej adekwatnej interwencji ATP w przerywaniu częstoskurczu rozpoznanego w jakiegokolwiek strefie detekcji (VT i VF)..... | 65 |
| Tabela 32. Analiza post hoc zależności wpływu częstotliwości arytmii i wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność pierwszej adekwatnej interwencji ATP w przerywaniu częstoskurczu rozpoznanego w jakiegokolwiek strefie detekcji (VT lub VF)..... | 65 |
| Tabela 33. Analiza wpływu częstotliwości arytmii, płci, etiologii, profilaktyki oraz wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność pierwszej adekwatnej interwencji ATP w przerywaniu częstoskurczu w strefie detekcji VT. | 66 |
| Tabela 34. Analiza wpływu częstotliwości arytmii, płci, etiologii, profilaktyki oraz wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność pierwszej adekwatnej interwencji ATP w przerywaniu częstoskurczu w strefie detekcji VF. | 66 |
| Tabela 35. Analiza wpływu częstotliwości arytmii, płci, etiologii, profilaktyki oraz wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność jakiegokolwiek adekwatnej interwencji ATP w przerywaniu częstoskurczu rozpoznanego w strefie detekcji VT. | 67 |
| Tabela 36. Analiza wpływu częstotliwości arytmii, płci, etiologii, profilaktyki oraz wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność jakiegokolwiek adekwatnej interwencji ATP w przerywaniu częstoskurczu rozpoznanego w jakiegokolwiek strefie detekcji (VT lub VF)..... | 68 |
| Tabela 37. Analiza post hoc zależności wpływu częstotliwości arytmii i wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność jakiegokolwiek adekwatnej interwencji ATP w przerywaniu arytmii w strefach detekcji VT i VF. | 68 |
| Tabela 38. Analiza wpływu: częstotliwości arytmii, płci, etiologii, profilaktyki oraz wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność pierwszej adekwatnej interwencji typu HV w obu strefach detekcji VT, VF. | 69 |
| Tabela 39. Analiza post hoc zależności wpływu częstotliwości arytmii na skuteczność pierwszej adekwatnej interwencji typu HV w przerywaniu częstoskurczu rozpoznanego w obu strefach detekcji VT, VF. | 69 |
| Tabela 40. Analiza wpływu: częstotliwości arytmii, płci, etiologii, profilaktyki oraz wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność pierwszej interwencji typu HV w strefie detekcji VF..... | 70 |
| Tabela 41. Analiza wpływu: częstotliwości arytmii, płci, etiologii profilaktyki oraz wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność pierwszej interwencji typu HV w strefie detekcji VT..... | 70 |
| Tabela 42. Leczenie farmakologiczne a występowanie interwencji adekwatnych. | 71 |
| Tabela 43. Leczenie farmakologiczne a występowanie interwencji adekwatnych i nieadekwatnych. | 72 |

Ryciny

| | |
|--|----|
| Rycina 1. ICD implantowane 04.02.1980 w J.Hopkins Hospital, Baltimore..... | 6 |
| Rycina 2. Schemat budowy kardiowertera defibrylatora.(Dzięki uprzejmości firmy Medtronic) | 8 |
| Rycina 3. Schemat budowy elektrody defibrylującej..... | 9 |
| Rycina 4. Mechanizmy SCD [17]. | 12 |
| Rycina 5. Liczba implantowanych w Polsce ICD (pierwszorazowo i wymian w latach 2001-2013) na podstawie..... | 16 |
| Rycina 6. Przykładowy schemat stref ICD z przypisanymi terapiami. | 17 |
| Rycina 7. Wydruk z programatora firmy ST Jude Medical z adekwatną interwencją wysokoenergetyczną 15 J przerywającą epizod w strefie detekcji VF. | 18 |
| Rycina 8. Wydruk z programatora firmy Medtronic. Widoczna skuteczna interwencja typu ATP w strefie detekcji VT..... | 19 |
| Rycina 9. Procent chorych z interwencjami adekwatnymi i nieadekwatnymi w badaniach klinicznych [38]..... | 20 |
| Rycina 10. Wydruk z programatora firmy Medtronic. Nieadekwatna interwencja ICD w przebiegu trzepotania przedsionków doprowadzająca do powstania migotania przedsionków. | 21 |
| Rycina 11. Rodzaj implantowanych urządzeń w grupie badanej..... | 40 |
| Rycina 12. Liczba chorych z i bez przebytych interwencji terapeutycznych..... | 41 |
| Rycina 13. Przyczyny interwencji urządzeń wszczepialnych w okresie obserwacji. | 42 |
| Rycina 14. Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli jakiegokolwiek interwencji w okresie obserwacji - narastająco..... | 43 |
| Rycina 15. Liczba pierwszych jakichkolwiek interwencji (adekwatnych lub nieadekwatnych) w poszczególnych miesiącach obserwacji..... | 43 |
| Rycina 16. Liczba pierwszych interwencji adekwatnych w poszczególnych miesiącach obserwacji..... | 44 |
| Rycina 17. Liczba pierwszych interwencji nieadekwatnych w poszczególnych miesiącach obserwacji..... | 44 |

| | |
|---|----|
| Rycina 18. Liczba chorych z interwencjami adekwatnymi w zależności od strefy detekcji VT i VF u chorych po implantacji w ramach prewencji pierwotnej i wtórnej. | 46 |
| Rycina 19. Rozkład liczby interwencji adekwatnych i nieadekwatnych w zależności od wartości czasu trwania cyklu częstoskurczu (CL) wyrażonego odstępem R-R w ms..... | 46 |
| Rycina 20. Liczba interwencji u chorych implantowanych w prewencji pierwotnej lub wtórnej w zależności od częstotliwości wykrytej arytmii. | 47 |
| Rycina 21. Liczba chorych z interwencjami nieadekwatnymi w zależności od przyczyny. | 48 |
| Rycina 22. Procent chorych z interwencjami nieadekwatnymi w zależności od typu urządzenia. | 49 |
| Rycina 23. Liczba interwencji ATP w strefach VT i VF. | 50 |
| Rycina 24. Skuteczność terapii ATP w strefie VT i VF..... | 51 |
| Rycina 25. Krzywa ROC dla zależności skuteczności pierwszego ATP od częstotliwości arytmii w czasie interwencji adekwatnych w strefach detekcji VT i VF. | 51 |
| Rycina 26. Krzywa ROC dla zależności skuteczności wszystkich ATP od częstotliwości arytmii w czasie interwencji adekwatnych w strefie VT..... | 52 |
| Rycina 27. Skuteczność pierwszej i kolejnej (drugiej) terapii wysokoenergetycznej w strefach VF i VT..... | 53 |
| Rycina 28. Liczba zgonów i odsetek procentowy wśród zmarłych chorych populacji badanej (n=45) w zależności od doświadczonej interwencji urządzenia wszczepialnego..... | 54 |
| Rycina 29. Krzywa Kaplana-Meiera prawdopodobieństwa przeżycia chorych po interwencji adekwatnej i nieadekwatnej..... | 55 |
| Rycina 30. Krzywa Kaplana-Meiera prawdopodobieństwa przeżycia chorych po jakiegokolwiek interwencji i bez przebytej interwencji..... | 55 |
| Rycina 31. Interwencje skuteczne i nieskuteczne a częstotliwość wykrywanych arytmii komorowych. | 68 |

8. STRESZCZENIE

Nagły Zgon Sercowy – (SCD - Sudden cardiac death) od zawsze stanowił i nadal stanowi znaczny problem kliniczny i populacyjny. Nagłe zgony są odpowiedzialne za około 12-20 % wszystkich zgonów. Z tej liczby na SCD przypada ok 88%. Szacuje się, że częstość występowania SCD w Europie wynosi 1-2 przypadków rocznie na 1000 mieszkańców. Oznacza to, że całkowita liczba zgonów w tym mechanizmie na naszym kontynencie wynosi około 700 000 przypadków rocznie, a w Polsce około 38 000-76 000. Wśród osób zmarłych w mechanizmie nagłego zgonu sercowego główną przyczyną wyjściową śmierci była choroba wieńcowa, leżąca u podłoża 80 % wszystkich SCD. Przeprowadzone duże, randomizowane, wielośrodkowe badania kliniczne potwierdziły skuteczność zastosowania terapii przy użyciu implantowanych kardiowerterów - defibrylatorów w prewencji pierwotnej i wtórnej nagłego zgonu sercowego. Spowodowały na całym świecie, także w Polsce istotny wzrost liczby implantacji tych urządzeń. Wraz z wzrostem liczby chorych z implantowanymi ICD, zwrócono uwagę, że tylko pewna część chorych zabezpieczonych kardiowerterami rzeczywiście korzysta z wszczepionego urządzenia. Wynika to z oczywistego faktu, że arytmie komorowe wymagające interwencji ICD, pojawiają się tylko u pewnego odsetka chorych z implantowanymi urządzeniami. Kolejne obserwacje ujawniły oprócz ewidentnych korzyści płynących ze tego typu terapii, występowanie negatywnego wpływu wyładowań wysokoenergetycznych na zwiększenie śmiertelności i progresję niewydolności krążenia w grupie pacjentów z przebytą interwencją ICD z powodu VT/VF w porównaniu do pacjentów bez interwencji. Kolejne obserwacje powodowały ciągły rozwój technologiczny implantowanych urządzeń oraz zmiany w ich programowaniu ze zwróceniem szczególnej uwagi na uzyskanie ich wysokiej skuteczności przy jednoczesnym ograniczeniu nieadekwatnych i niepotrzebnych interwencji szczególnie wysokoenergetycznych oraz szerszym wykorzystaniu terapii antyarytmicznej niskoenergetycznej. Próba porównania wyników publikowanych badań z rzeczywistymi zyskami, korzyściami i oraz ujemnymi skutkami terapii przy użyciu ICD w "codziennej" praktyce oddziału kardiologicznego stanowiła kanwę dla tej pracy.

CEL PRACY

- Ocena występowania adekwatnych i nieadekwatnych terapii ICD.
- Ocena skuteczności terapii ICD zarówno ATP jak i wyładowań wysokoenergetycznych w badanej grupie.
- Ocena zależności częstotliwości arytmii a skuteczność terapii antyarytmicznej.
- Ocena wpływu wybranych parametrów klinicznych na rokowania pacjentów po wszczepieniu ICD.

GRUPA BADANA

Do badania włączono 260 chorych, w tym 225 mężczyzn i 35 kobiet. Będących pacjentami Oddziału Kardiologii lub przychodni kardiologicznej Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kaliszu, u których implantowano układy ICD VR, ICD DR, CRT-D (kod NASPE/BPEG odpowiednio: VVE-VVI00, VVE-DDD00, VVE-DDD0V) wyprodukowanych przez firmy Biotronik, Medtronic, St Jude Medical. Średnia wieku badanej populacji wynosiła 61,3 lata \pm 9,6 (od 18 do 85 lat), Wizyty kontrolne prowadzono w przyszpitalnej poradni kardiologicznej .

PROTOKÓŁ BADANIA

Badanie miało charakter retrospektywy. Analizie została poddana dokumentacja chorych pochodząca z okresu okołoimplantacyjnego - wypisy szpitalne, oraz dokumentacja kontroli urządzeń, która składała się z dwóch części: dokumentacji papierowej (karty wizyt kontrolnych pacjentów, wydruki z programatora) oraz dokumentacji elektronicznej (dane o zdarzeniach arytmicznych przechowywanych w pamięci programatorów służących do kontroli urządzeń wszczepialnych. Badania kontrolne w poradni kardiologicznej odbywały się planowo według schematu; pierwsza miesiąc po zabiegu implantacji, następne planowe kontrole co 4-6 miesięcy. Kontrole nieplanowane, których przyczyną były: przypadki dostarczenia terapii wysokoenergetycznej lub problemy sygnalizowanych przez chorych, których natura sugerowała ich związek ze wszczepionym urządzeniem. Do badania włączono tylko tych kolejnych pacjentów, u których minął przynajmniej rok pomiędzy wszczepieniem urządzenia a zamknięciem bazy danych, lub okresem krótszym w przypadku wcześniejszego wyzwolenia terapii z urządzenia wszczepialnego.

WYNIKI

W badaniu wzięło udział 260 pacjentów, średnia wieku wynosiła $61,4 \pm 9,7$ lat (w zakresie od 18 do 85 lat). Średni czas obserwacji do dnia zamknięcia bazy danych - tj. 30.07.2014 wyniósł $41,0 \pm 23,3$ miesiące. W grupie badanej było 225 mężczyzn i 35 kobiet (odpowiednio: 86,5 i 13,5%). Średnia frakcja wyrzutowa LV obliczona na podstawie parametrów z badania echokardiograficznego metodą Simpsona wynosiła $31,3 \pm 8,8\%$. Spośród 260 osób badanych, 9 chorych było w klasie czynnościowej I wg NYHA, 191 w klasie II, a 60 w III. Urządzenia były implantowane w ramach prewencji pierwotnej u 182 pacjentów (70%) i u 78 (30%) w prewencji wtórnej. Spośród 78 pacjentów, u których implantowano ICD w prewencji wtórnej u 40 (51,3%) wskazaniem był przebyty epizod VT a u 38 (48,7%) epizod VF.

Spośród analizowanych chorób współistniejących najczęściej występującymi były: nadciśnienie tętnicze - obecne u 173 osób (66,5%) oraz przebyty zawał serca 160 pacjentów (61,5%). Etiologia niedokrwienna stanowiła przyczynę niewydolności serca u 174 osób (66,9%) ocenianej populacji. Ponad 83% chorych przyjmowało jednocześnie leki z grupy ACEI, beta-andrenolityków, blokerów receptora aldosteronu, statyn i diuretyków. Najszerzej stosowane były leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny przyjmowane przez 234 badanych (90%). Liczba chorych przyjmujących ACEI lub inhibitory AT1 wynosiła 245 (95,01%).

W analizowanej grupie chorych ($n=260$) interwencje terapeutyczne implantowanych urządzeń stwierdzono u 102 pacjentów (39,3%). Wśród pacjentów z zarejestrowanymi interwencjami u 67 (65,7%) stwierdzono interwencje wyłącznie adekwatne, interwencje wyłącznie nieadekwatne u 30 pacjentów (29,4%), zarówno interwencje adekwatne jak i nieadekwatne u 5 (4,9%) pacjentów.

Średni czas od implantacji urządzenia do pierwszej, jakiegokolwiek interwencji terapeutycznej wynosił średnio $12,2 \pm 17,6$ miesięcy, mediana 5,4 miesiąca (zakres: 0 do 75,5 miesiąca). Średni czas od implantacji urządzenia do wystąpienia pierwszej interwencji adekwatnej wyniósł $13,6 \pm 19,1$ miesiąca mediana 5,6 miesiąca (zakres od 0 do 75,5 miesiąca) a dla interwencji nieadekwatnej $9,3 \pm 13,8$ miesiąca mediana 1,4 miesiąca (zakres od 0,1 do 62,6 miesiąca). Czas od implantacji do pierwszej interwencji adekwatnej nie różnił się istotnie od czasu do pierwszej interwencji nieadekwatnej ($p=0,1714$)

Analiza wykazała interwencje urządzeń dla przerwania arytmii w zakresie częstotliwości od 127 do 340 uderzeń/min, co odpowiada cyklowi R-R w zakresie od 470 do 150 ms. Z uzyskanych danych wynika, że w 65 % wszystkich interwencji adekwatnych i ponad 70 % interwencji nieadekwatnych miało miejsce podczas arytmii o długości cyklu R-R

od 330 do 250 ms, co odpowiada częstotliwości rytmu serca pomiędzy 181 a 240 uderzeń/min. W analizie wystąpienia interwencji adekwatnej lub nieadekwatnej w zależności od zakresu częstotliwości arytmii nie uzyskano istotnych statystycznie różnic. ($p=0,1772$)

W badanej grupie liczba chorych, która doświadczyła co najmniej jednej interwencji adekwatnej wynosiła 72(27,7 % wszystkich badanych). Interwencje adekwatne zarejestrowano u 50(27,5%) pacjentów w grupie, w której implantowano ICD w ramach prewencji pierwotnej(u 29 w strefie detekcji VF i 21 w strefie VT) oraz u 22 (28,2%) pacjentów, u których implantowano system w ramach prewencji wtórnej (u 15 chorych w strefie detekcji VF, 7 w strefie VT). Nie stwierdzono obecności istotnych statystycznie różnic między odsetkiem chorych z interwencjami adekwatnymi pomiędzy grupą, u której wszczepiono ICD w prewencji pierwotnej i wtórnej ($p=0,9275$). Nie zaobserwowano także różnic pomiędzy tymi grupami, gdy analizowano prawdopodobieństwo wystąpienia interwencji osobno w każdej ze stref VT ($p=0,6645$) i VF ($p=0,5885$),

Oceniając przyczyny interwencji nieadekwatnych w obu grupach chorych prewencji pierwotnej i wtórnej, najczęstszą przyczyną tego typu interwencji było migotanie lub trzepotanie przedsionków, które wystąpiło u 17(9,3 %) chorych implantowanych w prewencji pierwotnej i u 7(8,9%) w prewencji wtórnej. Nie stwierdzono istotnej różnicy występowania nieadekwatnych wyładowań u pacjentów z AF/AFI implantowanych w prewencji pierwotnej i wtórnej ($p=0.8116$).

Spośród 72 pacjentów, u których zarejestrowano interwencje adekwatne, w 18 przypadkach ATP było zaprogramowane tylko w strefie VT, natomiast w strefie VF pierwszą terapią pozostawała terapia wysokoenergetyczna (HV) .W pozostałych 54 przypadkach urządzenia miały zaprogramowane terapię ATP w strefie VF („ATP w trakcie ładowania”) i VT. W okresie obserwacji zarejestrowano 44 interwencje adekwatne w strefie detekcji VF i 28 w strefie VT. Z 44 epizodów w strefie VF ATP jako pierwszą terapię zaprogramowano w 26 przypadkach, w 18 przypadkach pierwszą terapią było wyładowanie wysokoenergetyczne. W strefie VT zarejestrowano 28 epizodów detekcji i terapii. W tej strefie we wszystkich przypadkach pierwszym rodzajem terapii była terapia niskoenergetyczna. Spośród 26 przypadków detekcji w strefie VF, w których jako pierwsza była zaprogramowana terapia ATP, jej skuteczność w przerwaniu tachyarytmii stwierdzono jedynie u 5 (19,3%) chorych. U 28 pacjentów stwierdzono detekcję arytmii w strefie VT. W tej strefie we wszystkich przypadkach jako pierwsza terapia była zaprogramowana stymulacja antytachyarytmiczna. Pierwsza dostarczona terapia ATP przerwała skutecznie 13 z 28 (46,4%) epizodów arytmii. Kolejne terapie ATP przerwały dalsze 6 (21,4%) epizodów arytmii. Podsumowując, w strefie VT, terapie ATP były skuteczne w 19 przypadkach (67,9%).

Wszystkie adekwatne terapie ATP w strefie VT i VF okazały się skuteczne dla przerwania 24 z 54 (44,4%) epizodów, w których ten rodzaj terapii był zaprogramowany. Terapia wysokoenergetyczna została dostarczona w 48 przypadkach z 72 pierwszych adekwatnych interwencji dla arytmii w strefie VF lub VT. W strefie VT, w grupie pacjentów, u których żadna z terapii ATP nie była skuteczna dla przerwania arytmii komorowej, pierwsza terapia HV przerwała 6 (66,7%) spośród 9 epizodów arytmii, druga przerwała pozostałe 3 epizody (33,3%). Pierwsza terapia wysokoenergetyczna w strefie VF przerwała 35 spośród 39 epizodów (89,7%), które nie zostały przerwane terapią ATP lub w których ATP nie było zaprogramowane, druga pozostałe 4 (10,3%). Sumaryczna skuteczność pierwszej terapii HV w obu strefach VT i VF wyniosła 85,4%. Druga zastosowana terapia wysokoenergetyczna przerwała pozostałe epizody. Nie zanotowano przypadku konieczności użycia więcej niż dwóch terapii HV dla przerwania VT/VF.

W 7 przypadkach terapii ICD stwierdzono efekt proarytmiczny. W trzech przypadkach interwencje nieadekwatne (ATP) wyzwolonych napadów AF spowodowały konwersję tej arytmii do VF. Stanowi to 8,6% wszystkich interwencji nieadekwatnych zanotowanych w grupie badanej. W pozostałych 4 (14,3%) przypadkach interwencji adekwatnych w strefie VT, po terapii ATP doszło do konwersji arytmii do VF. W okresie obserwacji w grupie badanej zanotowano 45 zgonów co stanowi 17,3% badanej populacji. Wykonana analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic w przeżyciu chorych z interwencjami adekwatnymi i nieadekwatnymi. Prawdopodobieństwo przeżycia 60 miesięcy u osób z adekwatnymi wyładowaniami wynosiło 77%, z wyładowaniami nieadekwatnymi 69%. Podobnie nie zaobserwowano różnic w przeżyciu chorych bez jakichkolwiek interwencji w porównaniu do osób z przebytą jakąkolwiek interwencją urządzeń wszczepialnych. Prawdopodobieństwo przeżycia 60 miesięcy u osób z jakimikolwiek wyładowaniami wynosiło 75%, a osób bez interwencji 74%.

Ocena skuteczności przerywania jakąkolwiek adekwatną terapią ATP arytmii w strefie VT i VF wykazała istotnie różnice w większej skuteczności przerwania arytmii dla częstotliwości pomiędzy 170-200/min w porównaniu do arytmii o częstotliwości 200-240/min ($p=0,0121$) i częstotliwości powyżej 240/min ($p=0,0036$). Skuteczność próby przerwania arytmii o częstotliwości powyżej 240/min była równa zero. Istotnie częściej interwencje skuteczne dotyczyły mężczyzn niż kobiet ($p=0,0451$). Zaznaczył się nieistotny statystycznie trend większej skuteczności terapii przy EF 20-30% w porównaniu do EF >30% ($p=0,0846$). Analiza wpływu: częstotliwości arytmii, płci, etiologii (niedokrwiennej i innej), wskazań do wszczepiania oraz wartości frakcji wyrzutowej na skuteczność pierwszej interwencji HV w strefie VF i/lub VT, wykazały istotnie większą skuteczność terapii HV w strefach arytmii o

częstotliwości przekraczającej 170/min, w szczególności powyżej 240/min, gdzie osiągnęła ona 100%. Analizy post hoc wykazały jedynie obecność trendu większej skuteczności terapii HV w trakcie interwencji o częstotliwościach 200-240/min w porównaniu do częstotliwości <170/min.(0,0878) oraz większej skuteczności w zakresie powyżej 240/min w porównaniu do częstotliwości <170/min(p=0,0545). Malejąca wartość EF wpływała na zmniejszenie skuteczności terapii HV. Trend ten jednak nie osiągnął istotności statystycznej.

Analizując zależność pomiędzy wystąpieniem interwencji adekwatnej w jakiegokolwiek strefie detekcji VF lub VT a: płcią, etiologią uszkodzenia serca, wskazaniami do wszczepienia, stosowaniem w farmakoterapii leków beta-adrenolitycznych, ACEI/AT1, wywiadu AF/AFL, wartością frakcji wyrzutowej, stwierdzono istotnie częstsze występowanie interwencji ICD u pacjentów z etiologią niedokrwienną niż nieniedokrwienną(p=0,0437), oraz istotnie częstsze występowanie interwencji adekwatnych u osób z wartościami EF <20 niż EF >30%(p=0,0026), oraz pomiędzy osobami z EF 20-30 a EF >30% (p<0,0001) Ta sama analiza przeprowadzona osobno, dla interwencji adekwatnej tylko w strefie VF i tylko w strefie VT wykazała występowanie istotnie częściej arytmii wykrywanej jako VF u pacjentów z większą wartością frakcji wyrzutowej >30% niż u chorych z EF o wartościach mniejszych- EF 20-30%. Z kolei wystąpienie interwencji w przypadku arytmii wykrywanej jako VT miało miejsce istotnie częściej u pacjentów z wartością frakcji wyrzutowej <20% i pomiędzy 20 a 30% niż u chorych z EF o wartościach > 30%.

WNIOSKI

1. Ponad pięćdziesiąt procent chorych, u których stwierdzono interwencje terapeutyczne kardiowertera-defibrylatora, doświadczyło tych interwencji w okresie pierwszych 6-miesięcy od wszczepienia układu.
2. Nie stwierdzono różnic w odsetkach chorych, którzy doświadczyli interwencji adekwatnych pomiędzy grupami, w których implantowano urządzenia w ramach prewencji pierwotnej i wtórnej.
3. Stymulacja antytachyarytmiczna (ATP) była skuteczna w strefie detekcji migotania komór jedynie u 20% chorych, a w strefie detekcji częstoskurczu komorowego w około 2/3 przypadków.
4. U co 10 chorego z nieadekwatną interwencją i co 7 z adekwatną terapią stymulacją antytachyarytmiczną (ATP) wywołuje efekt proarytmiczny.

5. Stwierdzono wpływ wartości frakcji wyrzutowej i częstotliwością rytmu komór na skuteczność terapii stymulacją antytachyarytmiczną (ATP).
6. Wydaje się, że terapia wysokoenergetycznej ma mniejszą skuteczność w przerywaniu arytmii komorowej o niższej częstotliwości.
7. Pacjenci z etiologią niedokrwienną niewydolności serca oraz z frakcją wyrzutową $\leq 30\%$ mają istotnie większe prawdopodobieństwo interwencji adekwatnych.
8. Na śmiertelność w okresie obserwacji nie miała wpływu obecność wcześniejszej interwencji kardiowertera-defibrylatora.

9. ABSTRACT

ANALYSIS OF EFFICACY OF THERAPY WITH ANTIARRHYTHMIC IMPLANTABLE CARDIOVERTER DEFIBRILLATORS IN INTERRUPTING DANGEROUS VENTRICULAR ARRHYTHMIAS

Sudden cardiac death - (SCD) has always represented and still represents a significant clinical and population problem. Sudden deaths are responsible for approximately 12-20% of all deaths. SCD accounts for approximately 88% of this number. It is estimated that the incidence of SCD in Europe is 1-2 cases per year per 1000 inhabitants. This means that the total number of deaths in this mechanism at our continent is about 700 000 cases per year, while in Poland about 38 000-76 000 .Among the people who died in the mechanism of sudden cardiac death the underlying cause of the death was a coronary artery disease, underlying 80% all of SCD. Multicenter large, randomized clinical trials have confirmed the efficacy of therapy with implantable cardioverter - defibrillators in primary and secondary prevention of sudden cardiac death. They led to a worldwide, including Poland, significant increase in the number of implantation of these devices. With the increase in the number of patients with implanted ICD, it was pointed out that only a part of the cardioverter protected patients actually benefit from the implanted device. This is due to the obvious fact that ventricular arrhythmias requiring ICD interventions, appear only in a proportion of patients with implanted devices. Another observation revealed, in addition to the obvious benefits of this treatment, the occurrence of negative impact of high-energy discharges on the increased mortality and progression of heart failure in patients with a history of ICD intervention due to VT / VF, as compared to patients without the intervention. Subsequent observations resulted in the continuous technological development of implantable devices, and changes in their programming, with special attention to achieve their high efficiency with simultaneous reduction of inadequate or unnecessary intervention especially high-energy ones and a broader use of low-energy interventions in antiarrhythmic therapy. An attempt to compare the results of published studies of actual gains, as well as the benefits and negative effects of using ICD therapy in everyday practice of a Cardiology Ward was the leaven of this work.

THE PURPOSE OF THE STUDY

The purpose of the study was:

- Evaluation of prevalence of adequate and inadequate ICD therapies
- Evaluation of the efficacy of ICD therapy, both ATP and high energy discharges in the study group.

- Evaluation of the impact of frequency of arrhythmias on the efficacy of antiarrhythmic therapy
- Evaluation of the influence of clinical parameters on the prognosis of patients with implanted ICDs.

STUDY GROUP

The trial enrolled 260 patients, including 225 men and 35 women who were the patients of the Cardiology Ward or the outpatient cardiology clinic at Regional Hospital in Kalisz who were implanted in the years 2002-2013, VR ICD systems, DR ICD, CRT-D (code NASPE / BPEG respectively: VVE-VVI00, VVE-DDD00, VVE-DDD0V) produced by the companies Biotronik, Medtronic, St. Jude Medical. The average age of the study population was 61.3 years \pm 9.6 (from 18 to 85 years). Inspection visits were conducted in the outpatient cardiology clinic.

THE STUDY PROTOCOL

The study was retrospective. The analysis included records of patients dating from the period around the implantation - the hospital discharge summaries and documentation of control devices, which consisted of two parts: the paper documentation (cards of patients' follow-up visits, printouts from the programmer) and electronic documentation (arrhythmic event data stored in the memory of programmers for control of implantable devices. Checkups in the outpatient cardiology clinic were held as planned according to the scheme: the first one - a month after implantation, the next scheduled checkup every 4-6 months. Unplanned visits, whose cause were: cases of delivery of high-energy therapy or problems signaled by patients whose nature suggested their relationship with the implanted device. The study enrolled only those subsequent patients in whom there was at a least a year's gap between the implanted device and the database lock, or a shorter period in the case of the earlier triggering of the implantable therapy device.

RESULTS

The study involved 260 patients; the average age of whom was 61.4 \pm 9.7 years (ranging from 18 to 85 years). The median follow-up to the closing date of the database - i.e. 30.07.2014 was 41.0 \pm 23.3 months. In the study group there were 225 men and 35 women (respectively: 86.5 % and 13.5%). The average LV ejection fraction calculated on the basis of parameters from echocardiography using Simpson was 31.3 \pm 8.8%. Of the 260 people surveyed, 9 patients were in functional class I NYHA Class II 191 and 60 in the third. Devices have been implanted for primary prevention in 182 patients (70%) and in 78 (30%) for

secondary prevention. Of the 78 patients who were implanted with an ICD for secondary prevention in 40 (51.3%) the indication was a previous episode of VT and 38 (48.7%) a VF episode.

Among the analyzed comorbidities, the most frequent were: hypertension - present in 173 patients (66.5%) and myocardial infarction 160 patients (61.5%). Ischemic etiology was the cause of heart failure in 174 patients (66.9%) of the population estimate. More than 83% of patients were taking at the same time chronically ACE inhibitor drugs, "beta blockers", aldosterone receptor blockers, statins and diuretics. The most widely used were the drugs from the angiotensin-converting enzyme group taken by 234 respondents (90%). The number of patients treated with ACE inhibitors or AT1 inhibitors amounted to 245 (95.01%).

In the analyzed group of patients (n = 260) therapeutic interventions of the implanted devices were found in 102 patients (39.3%). Among patients with interventions recorded, 67 (65.7%) had only adequate interventions, interventions only inadequate occurred in 30 patients (29.4%), both adequate and inadequate interventions were found in 5 (4.9%) patients.

The mean time from implantation of a device to the first, any therapeutic intervention amounted to an average of 12.2 ± 17.6 months, median 5.4 months (range: 0 to 75.5 months). The mean time from implantation until an adequate first intervention was 13.6 ± 19.1 months median of 5.6 months (range, 0 to 75.5 months), and for the inadequate intervention - 9.3 ± 13.8 months, median 1.4 months (range, 0.1 to 62.6 months). The time from implantation to the first adequate intervention did not differ significantly from time to first inadequate intervention ($p = 0.1714$).

In the study group, the number of patients who experienced at least one adequate intervention was 72 (27.7% of all respondents). Adequate interventions were recorded in 50 (27.5%) patients in the group with ICD for primary prevention (in 29 in the VF detection zone, and in 21 in the VT zone), and in 22 (28.2%) patients who were implanted the system for secondary prevention (15 patients in the VF detection zone 7 in the VT zone). There were no statistically significant differences were present between the percentage of patients with adequate interventions between the groups which had ICD implanted for primary and secondary prevention ($p = 0.9275$). There were also no differences observed between these groups when the probability of intervention separately in each zone VT ($p = 0.6645$) and VF ($p = 0.5885$) was analyzed.

Assessing the causes of inadequate intervention in both groups of patients with primary and secondary prevention, the most common cause of this type of intervention was atrial fibrillation or atrial flutter, which occurred in 17 (9.3%) patients implanted for primary prevention and 7 (8.9%) for secondary prevention . There was no significant difference in the

occurrence of inappropriate shocks in patients with AF / AFL implanted for primary and secondary prevention ($p = 0.8116$).

Of the 72 patients in whom interventions appropriate were recorded, in 18 cases ATP was only programmed in the VT zone, whereas in the VF zone the first treatment remained high energy treatment (HV). In other cases, the 54 devices were programmed for the ATP therapy in the VF and VT zones ("ATP during charging"). During the observation period 44 appropriate interventions were recorded in the VF detection zone and 28 in the VT zone. Out of 44 episodes in the VF zone, ATP as the first therapy programmed in 26 cases, in 18 cases the first treatment was a high-energy discharge. In VT zone 28 there were 28 episodes of detection and therapy recorded. In this zone, in all cases the first type of therapy was the low energy therapy. Of the 26 cases detected in the VF zone, where the ATP therapy was programmed first, its effectiveness in terminating tachyarrhythmias was only found in 5 (19.3%) patients. 28 patients had arrhythmia detected in the VT zone. In this zone, in all cases the first therapy to be programmed was anti-tachyarrhythmic stimulation. The first ATP therapy delivered effectively stopped 13 of 28 (46.4%) episodes of arrhythmia. The subsequent ATP therapies interrupted by subsequent 6 (21.4%) episodes of arrhythmia. In summary, in the VT zone, ATP therapies were effective in 19 cases (67.9%).

In summary adequate ATP therapies in the VT and VF zones turned out to be effective in the interruption of 24 out of 52 (44.4%) episodes in which this type of therapy was programmed. High energy therapy was delivered in 48 cases out of 72 first adequate interventions for arrhythmia in the VF or VT zones. The VT zone, in patients in whom no ATP therapy has been effective to interrupt ventricular arrhythmia, the first HV therapy interrupted 6 (66.7%) of 9 arrhythmia episodes, the second interrupted the remaining 3 episodes (33.3%). The first high energy treatment in the VF zone interrupted 35 of the 39 episodes (89.7%) which had not been therapy by ATP or in which ATP had not been programmed; the other remaining 4 (10.3%). The total efficiency of the first HV therapy in both VT and VF zones was 85.4%. The second high-energy therapy applied interrupted the other episodes. There has been no case of having to apply more than two HV therapies for the termination of VT/VF.

In seven cases of the ICD therapy a pro-arrhythmic effect was found. In three cases, inadequate interventions (ATP) liberated by paroxysmal AF resulted in the conversion of the arrhythmia to VF. This represents 8.6% of the total inadequate interventions recorded in the study group. In the remaining 4 (14.3%) of adequate interventions in the VT zone, after ATP therapy arrhythmia has been converted to a VF. During the observation period group 45 deaths were reported in the study which represents 17.3% of the study population. The

performed statistical analysis did not display any significant differences in survival of patients with adequate and inadequate interventions. The probability of survival of 60 months in patients with adequate discharge was 77%; with inadequate discharge - 69%. Similarly, there were no observed differences in survival of patients without any intervention in relation to persons with a history of any intervention with implantable devices. The probability of survival of 60 months in patients with any kind of discharge was 75%, and without the intervention of 74%.

Evaluation of effectiveness of interruption of adequate arrhythmias with any ATP therapy in the VT and VF zones VT showed significant differences in more effectiveness of interrupting the arrhythmia for frequencies between 170-200 / min compared to arrhythmia frequency of 200-240 / min ($p = 0.0121$), and frequencies above 240 / min ($p = 0.0036$). The efficacy of attempts to terminate the arrhythmia with the frequency of 240 / min was equal to zero. Significantly more effective interventions concerned men than women ($p = 0.0451$). A statistically non-significant trend of higher effectiveness of the therapy for EF 20-30% compared to EF > 30% ($p = 0.0846$) was noted down.

Analysis of the effect: the frequency of arrhythmia, sex, etiology (ischemic and otherwise), the indications for implantation and the ejection fraction on the efficiency of first HV intervention in the VF and/or VT zones demonstrated a significantly greater efficacy of HV therapy in arrhythmia zones with a frequency greater than 170 / min in particular above 240 / min, where it reached 100%. Post hoc analyzes revealed only the presence of the trend of greater efficacy of HV therapy during the interventions with the frequency of 200-240 / min compared to the frequency of <170 / min (0.0878) and greater efficacy in the range of 240 / min in comparison to the frequency of <170 / min ($p = 0.0545$). The decreasing value of EF reduces the effectiveness of HV therapy. However, this trend did not reach statistical significance

By analyzing the relationship between the occurrence of adequate interventions in the VF or VT zones, and gender, etiology, indications for implantation, the use of beta-blockers in pharmacotherapy, ACE inhibitors / AT1, history of AF / AFL, ejection fraction, it was found that a significantly higher incidence of ICD interventions for patients of ischemic etiology, than non-ischemic ($p = 0.0437$) and significantly higher incidence of adequate interventions in patients with EF values of <20 than EF > 30% ($p = 0.0026$), and between those of EF and EF 20-30 > 30% ($p < 0.0001$)

CONCLUSIONS

1. Majority of patients received first ICD therapy within 6-month after implantation.
2. There were no differences in the percentages of patients who experienced adequate interventions between the groups in which the device was implanted for primary prevention and secondary prevention.
3. ATP was successful in VF zone only in 20% of patients, whereas in VT zone in about 2/3 of cases.
4. Proarrhythmic effect of ATP was observed in every 10 patient after appropriate and every 7 after inappropriate therapy.
5. In addition to the ejection fraction and ventricular rate during a persisted ventricular arrhythmia there was no effect of other parameters found on the efficacy of ATP therapy.
6. Significant trend towards lower efficacy of shock therapy for „slower” ventricular arrhythmias has been observed.
7. There was a significantly higher probability of adequate intervention in patients with ischemic etiology of heart failure and with ejection fraction $\leq 30\%$.
8. There were no differences found in mortality between the groups of patients who experienced and those who did not experience an adequate ICD intervention during the observation period.

10. PIŚMIENNICTWO

- ¹ Deyell MW., Tung S., Ignaszewski A.: The implantable cardioverter-defibrillator :from Mirowski to its current use . BCMJ 2010;52(5):248
- ² Watkins L., JR Mirowski M., Mower MM. et al.: Implantation of the automatic defibrillator, the subxiphoid apporoach. Ann Thorac Surg. 1982;34(5):515-20
- ³ Kaczmarek K., Szfraniec Z., Wranciz J.K. :Kardiowerter defibrylator ratuje życie ,ale ..Aspekty techniczne -przyszłość. Trendy w Kardiologii 2012;1(2):3-4
- ⁴ Świętecka G.: Historia elektrostymulacji w Polsce. Folia Cardiologica Excerpta 2013; tom 8, supl.C: 1-5
- ⁵ Przybylski A., Sterliński M.: Historia wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów Elektrody defibrylacyjne. W: red.red. Przybylski A., Sterliński M. Kardiowertery Defibrylatory. AiM, Warszawa 2006, ss:11-12, 49-51
- ⁶ Kempa M., Raczak G.: Implantowany kardiowerter defibrylator. W: red.red. Pruszyk P., Hryniewiecki T., Drożdż J.: Wielka Interna Kardiologia część II. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009, ss: 276-288
- ⁷ Hayes DL., Zipes DP.: Stymulatory serca i kardiowertery-defibrylatory. W: red.red. Zipes P., Libby P., Bonow RO., Brunwald E.: Choroby Serca tom 2. Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2007, ss: 766-773
- ⁸ Trusz-Gluza M., Wnuk-Wojnar AM., Filipecki A., Wita K.: Zaburzenia rytmu serca i przewodzenia. W: red.red. Szczeklik A., Tendera M.: Kardiologia tom I. Medycyna Praktyczna, Kraków 2009, ss:477-482
- ⁹ M.Bhargava: Implantowane kardiowertery-defibrylatory. W:red.red. Griffin BP., Topol EJ.: Podręcznik Kardiologii Cleveland Clinic. MediPag,Warszawa 2006,ss:687-696
- ¹⁰ Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al.: Task force on sudden cardiac death ESC. Europace 2002;4:3-18
- ¹¹ Woźniak-Skowerska I., Wita K., Trusz Gluza M.: Nagła śmierć sercowa definicja, przyczyny, mechanizmy i patofizjologia. Kardiologia po Dyplomie. Medical Tribune Polska 2006;5:8-12
- ¹² Narang R., Cleland J., Erhard G., et al.: Mode of death in chronic heart failure. A request and propositon for more accurate calassification. Eur Heart J.1996;17:1390-1403
- ¹³ Zipes DP., Camm AJ., Borggreffe M., et al.: Wytyczne dotyczące postępowania u chorych z komorowymi zaburzeniami rytmu serca i zapobiegania nagłemu zgonowi sercowemu

- American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA). European Society of Cardiology (ECS). *Eur Heart J.* 2006;27:2099-140
- ¹⁴ Koziel M., Kalarus Z.: Automatyczny kardiowerter defibrylator w prewencji pierwotnego nagłego zgonu sercowego -u kogo i kiedy należy go zastosować? *Kardiologia po Dyplomie* 2012;11(1):36-41
 - ¹⁵ Wita K., Rychlik W., Woźniak -Skowerska I., Trusz -Gluza M.: Nagła śmierć sercowa, epidemiologia, czynniki ryzyka. *Kardiologia po Dyplomie. Zeszyt edukacyjny* 2006;5:13-17
 - ¹⁶ Pytkowski M.: Nagły zgon sercowy. W: red.red. Pruszyk P., Hryniewiecki T., Drożdż J.: *Wielka Interna Kardiologia część II. Medical Tribune Polska* 2009,ss :289-300
 - ¹⁷ Bayes de Luna A., Coumel P., Leclercq JF.: Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J.* 1989;117(1):151-9
 - ¹⁸ Cobb LA., Fahrenbruch CE., Olsufka M., Copass MK.: Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980-2000. *JAMA.* 2002; 288(23):3008.
 - ¹⁹ Weisfeldt ML., Everson-Stewart S., Sitlani C. et al.:Ventricular Tachyarrhythmias after Cardiac Arrest in Public versus at Home. *N.Engl. J. Med.* 2011;364:313-321
 - ²⁰ Pratt C., Moyé L.:The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Casting Suppression in a Different Light .*Circulation*1995;91:245-247
 - ²¹ Julian DG., Camm AJ., Frangin G., et al.: Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular failure dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997;349 : 667-674.
 - ²² Cairns JA., Connolly SJ., Roberts R., Gent M.: Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular depolarisation: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349: 675-682
 - ²³ Connolly SJ.: Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *The Lancet* 1997; 350: 1417-1424
 - ²⁴ MERIT-HF Study Group. : Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial In Congestive Heart Failure (MERIT-HF).*Lancet* 1999;353:2001-2007.
 - ²⁵ 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.

- ²⁶ The CIBIS-II Investigators. :The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
- ²⁷ Klein RC., Raitt MH., Wilkoff BL., et al. :Analysis of implantable cardioverter defibrillator therapy in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(9):940-8.
- ²⁸ Connolly SJ., Hallstrom AP., Cappato R., et al. :Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J.* 2000;21(24):2071-8.
- ²⁹ Connolly SJ., Gent M., Roberts RS., et al.: Canadian implantable defibrillator study (CIDS) a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101(11):1297-302.
- ³⁰ Kuck KH., Cappato R., Siebels J., Rüppel R.: Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-54
- ³¹ Moss AJ., Jackson Hall W., Cannom DS.,et al. :Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia. *N Engl J Med.*1996; 335:1933-1940
- ³² Buxton AE., Lee KL., DiCarlo L., et al.: Electrophysiologic Testing to Identify Patients with Coronary Artery Disease Who Are at Risk for Sudden Death. *N Engl J Med.* 2000; 342:1937-1945
- ³³ Bardy GH., Lee KL., Mark DB., et al, for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT).: Investigators Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 2005; 352:225-237
- ³⁴ Moss A., Zareba W., Hall W., et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation 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.
- ³⁵ Bristow MR., Saxon LA., Boehmer J., et al , for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators .:Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2004;350:2140-50.

- ³⁶ Desai AS., Fang JC., Maisel WH.: Implantable Defibrillators for the Prevention of Mortality in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 2004;292(23):2874-2879.
- ³⁷ Adkisson WO., Canby RC., Khalighi K., et al. :Therapies (PainFREE Rx II) Trial Results Cardioverter-Defibrillators : Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Shocks for Spontaneous Rapid Ventricular Tachycardia in Patients With Implantable Prospective Randomized Multicenter Trial of Empirical Antitachycardia Pacing . *Circulation* 2004;110:2591-2596
- ³⁸ Germano JJ., Reynolds M., Essebag V., Josephson ME.: Frequency and Causes of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapies: Is Device Therapy Proarrhythmic? *The American Journal of Cardiology* 2006; 97:1255–1261
- ³⁹ Francis J., Johnson B., Niehaus M.: Quality of Life in Patients with Implantable Cardioverter Defibrillators .*Indian Pacing Electrophysiol J*. 2006; 6(3): 173–181.
- ⁴⁰ Sears SF., Lewis TS., Kuhl EA., Conti JB.: Predictors of Quality of Life in Patients With Implantable Cardioverter Defibrillators. *Psychosomatics* 2005;46:451–457
- ⁴¹ Irvine J., Dorian P., Baker B.: Quality of life in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS).*American Heart Journal* 2002;144(2): 282–289
- ⁴² Przybylski A., Sterliński M.: Interwencje ICD.W: red.red. Przybylski A., Sterliński M.: Kardiowertery Defibrylatory. *AiM,Warszawa* 2006,ss:92-113
- ⁴³ Daubert JP., Zareba W., Cannom DS., et al.: Inappropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks in MADIT II Frequency, Mechanisms, Predictors, and Survival Impact for the MADIT II Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(14):1357-1365
- ⁴⁴ Wathen MS., Sweeney MO., DeGroot PJ., et al.: Shock reduction using antitachycardia pacing for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 796–801
- ⁴⁵ Sears SE JR, Conti JB.: Understanding implantable cardioverter defibrillator shocks and storms: medical and psychosocial considerations for research and clinical care. *Clin Cardiol* 2003;26:107–111
- ⁴⁶ Przybylski A.: Czynniki prognostyczne wystąpienia interwencji terapeutycznych ICD i jej znaczenie rokownicze. *W Dobrym Rytmie* 2011;1(18):30-33.
- ⁴⁷ Przybylski A.: Kardiowerter -defibrylator ratuje ,życie ,ale ...Potrzeba lepszej kwalifikacji chorych. *Trendy Kardiologii* 2012;1(2):17-21
- ⁴⁸ Singh JP., Hall WJ., McNitt S. et al.: Factors influencing appropriate firing of the implanted defibrillator for ventricular tachycardia/fibrillation: findings from the Multicenter

- Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(9):1712-20.
- ⁴⁹ Klein G., Lissel C., Fuchs AC., et al. :Predictors of VT/VF-occurrence in ICD patients: results from the PROFIT-Study. *Europace* 2006;8:618–624
- ⁵⁰ Moss AJ., Greenberg H., Case RB.; et al. for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II (MADIT-II):.Research Group Long-Term Clinical Course of Patients After Termination of Ventricular Tachyarrhythmia by an Implanted Defibrillator. *Circulation.* 2004;110:3760-3765
- ⁵¹ Poole JE., Johnson GW., Hellkamp AS., et al. :Prognostic Importance of Defibrillator Shocks in Patients with Heart Failure. *N Engl. J Med.* 2008;359:1009-17
- ⁵² Cevik C., Perez-Verdia A., Nugent K.: Implantable cardioverter defibrillators and their role in heart failure progression. *Europace* 2009;11:710–715
- ⁵³ Mitkowski P.: "To shock or not to shock" terapia wysokoenergetyczna ICD -Jak jej unikać. *W Dobrym Rytmie* 2009;2:4-6.
- ⁵⁴ Wathen MS., DeGroot PJ., Sweeney MO., et al.: Prospective Randomized Multicenter Trial of Empirical Antitachycardia Pacing Versus Shocks for Spontaneous Rapid Ventricular Tachycardia in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) Trial Results. *Circulation.* 2004;110:2591-2596
- ⁵⁵ Wilkoff BL., Williamson BD., Stern RS., et al.:Strategic Programming of Detection and Therapy Parameters in Implantable Cardioverter-Defibrillators Reduces Shocks in Primary Prevention Patients: Results from the PREPARE (Primary Prevention Parameters Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(7):541–550
- ⁵⁶ Gasparini M., Proclemer A., Klersy C., et al.: Effect of Long-Detection Interval vs Standard-Detection Interval for Implantable Cardioverter-Defibrillators on Antitachycardia Pacing and Shock Delivery The ADVANCE III Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2013;309(18):1903-1911
- ⁵⁷ Moss AJ., Schuger C., Beck CA., et al., for the MADIT-RIT Trial Investigators.: Reduction in Inappropriate Therapy and Mortality through ICD Programming .*N Engl J Med.* 2012;367:2275-83
- ⁵⁸ Ruwald AC., Schuger C., Moss AJ., et al.: Mortality Reduction In Relation To ICD Programming In MADIT-RIT *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2014;7:785-92

- ⁵⁹ Powell BD., Saxon LA., Boehmer JP., et al.: Survival After Shock Therapy in Implantable Cardioverter-Defibrillator and Cardiac Resynchronization Therapy-Defibrillator Recipients According to Rhythm Shocked : The ALTITUDE Survival by Rhythm Study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(18):1674-1679.
- ⁶⁰ Sadoul N., Mletzko R.: Incidence and Clinical Relevance of Slow Ventricular Tachycardia in Implantable Cardioverter-Defibrillator Recipients An International Multicenter Prospective Study. *Circulation* 2005;112:946-953
- ⁶¹ Santini M., Lunati M., Defaye P., et al.: Prospective multicenter randomized trial of fast ventricular tachycardia termination by prolonged versus conventional anti-tachyarrhythmia burst pacing in implantable cardioverter-defibrillator patients-Atp DeliVery for pAiNless ICD thErapy (ADVANCE-D).*J Interv Card Electrophysiol.* 2010; 27(2):127–135.
- ⁶² Gulizia et al.: The PITAGORA ICD Trial. A Randomized Study to Compare Ramp Versus Burst Antitachycardia Pacing Therapies to Treat Fast Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Implantable Cardioverter Defibrillators. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology* 2009;2:146-153
- ⁶³ Martins RP., Blangy H., Muresan L., et al.: Safety and efficacy of programming a high number of antitachycardia pacing attempts for fast ventricular tachycardia: a prospective study. *Europace* 2012;14(10):1457-64
- ⁶⁴ Leenhardt A., Defaye P., Mouton E., et al.: First inappropriate implantable cardioverter defibrillator therapy is often due to inaccurate device programming: analysis of the French OPERA registry. *Europace* 2012;14:1465–1474
- ⁶⁵ Olshansky B., Day JD., Moore S., et al.: Is dual-chamber programming inferior to single-chamber programming in an implantable cardioverter-defibrillator? Results of the INTRINSIC RV (Inhibition of Unnecessary RV Pacing with AVSH in ICDs) study. *Circulation* 2007;115:9–16.
- ⁶⁶ Wilkoff BL., Kudenchuk PJ., Buxton AE., et al.: The DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator) II Trial . *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(10):872-880
- ⁶⁷ The DAVID Trial Investigators. Dual-Chamber Pacing or Ventricular Backup Pacing in Patients With an Implantable DefibrillatorThe Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA.* 2002;288(24):3115-3123
- ⁶⁸ Raitt MH., Klein RC., Wyse DG., Wilkoff BL., et al.: Comparison of Arrhythmia Recurrence in Patients Presenting With Ventricular Fibrillation Versus Ventricular

- Tachycardia in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial .
Am J Cardiol. 2003;91(7):812-6.
- ⁶⁹ Whitbeck MG., Charnigo RJ., Khairy P., et al.: Increased mortality among patients taking digoxin – analysis from the AFFIRM study. Eur Heart J. 2013;34:1481-1488.
- ⁷⁰ Doval HC., Nul DR., Grancelli HO., et al.: 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;344:493-8
- ⁷¹ Connolly SJ., Dorian P., Roberts RS., et al.: Comparison of β -Blockers, Amiodarone Plus β -Blockers, or Sotalol for Prevention of Shocks From Implantable Cardioverter Defibrillators: The OPTIC Study: A Randomized Trial JAMA for the Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators JAMA. 2006;295(2):165-171
- ⁷² Weiner DE., Tighiouart H., Amin MG., et al. :Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. J. Am. Soc. Nephrol. 2004;15(5):1307—1315
- ⁷³ Meisinger C., Doring A., Lowel H., et al.: Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population. Eur. Heart J. 2006;27(10):1245–1250
- ⁷⁴ Zareba W., Klein H., Cygankiewicz I., et al.: Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). Circulation 2011;123:1061–1072
- ⁷⁵ Sipahi I., Chou JC., Hyden M. et al.: Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. Am Heart J. 2012;163: 260–267
- ⁷⁶ Gold MR., Thebault C., Linde C., et al.: Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodelling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. Circulation, 2012;126:822–829.
- ⁷⁷ Tang AS., Wells GA., Talajic M., et al.: Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. N Engl J Med. 2010;363:2385–2395.