

*Rodzicom i Bratu
oraz Przyjaciółom*

LIDIA ŁEPSKA

**ZMIENNOŚĆ RYTMU ZATOKOWEGO
PO PRZEDWCZESNYCH POBUDZENIACH KOMOROWYCH
A WYSTĘPOWANIE ZŁOŚLIWYCH TACHYARYTMII KOMOROWYCH
U PACJENTÓW Z KARDIOMIOPATIA ROZSTRZENIOWĄ.**

Rozprawa na tytuł doktora nauk medycznych

Promotor

**Dr hab. n. med. Maria Dudziak,
Prof. nadzw. Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**

**Gdański Uniwersytet Medyczny
Wydział Lekarski
Zakład Diagnostyki Chorób Serca
II Katedra Kardiologii**

2012

*Dobrze widzi się tylko sercem.
Mały Książę*

*Jakaż mądrość może być lepsza od dobroci?
Jean Jacques Rousseau*

SPIS TREŚCI

1.	Spis skrótów.	5
2.	WSTĘP.	12
2.1.	Kardiomiopatia rozstrzeniowa. Definicja, etiologia, przebieg kliniczny i rokowanie.	12
2.1.1.	Czynniki ryzyka umieralności ogólnej w kardiomiopatii rozstrzeniowej.	17
2.1.2.	Czynniki ryzyka nagłego zgonu w kardiomiopatii rozstrzeniowej.	18
2.2.	Niewydolność serca.	19
2.3.	Nagły zgon.	21
2.4.	24 godzinne badanie elektrokardiograficzne metodą holterowską.	27
2.5.	Komorowe zaburzenia rytmu.	28
2.6.	Turbulencja rytmu zatokowego serca.	31
2.6.1.	Definicja.	32
2.6.2.	Mechanizm turbulencji rytmu serca.	32
2.6.3.	Ocena ilościowa parametrów turbulencji rytmu serca.	33
2.6.4.	Turbulencja rytmu serca u osób zdrowych.	37
2.6.5.	Czynniki wpływające na wartość parametrów turbulencji rytmu serca.	37
2.6.6.	Zastosowanie kliniczne turbulencji rytmu serca.	42
2.6.6.1.	Choroba wieńcowa oraz zawał serca.	42
2.6.6.2.	Kardiomiopatia rozstrzeniowa i niewydolność krążenia.	45
2.6.6.2.1.	Turbulencja rytmu zatokowego a tachyarytmie komorowe w kardiomiopatii rozstrzeniowej.	46
2.6.6.2.2.	Turbulencja rytmu zatokowego a śmiertelność sercowa w kardiomiopatii rozstrzeniowej.	47
3.	CEL PRACY.	51
3.1.	Cel główny.	51
3.2.	Cele szczegółowe.	51
3.3.	Punkty końcowe.	52
4.	MATERIAŁ BADAWCZY.	53
4.1.	Rekrutacja pacjentów.	53
4.2.	Kryteria włączenia do badania.	53
4.3.	Kryteria wyłączenia z badania.	53
5.	METODA.	55
5.1.	Badanie przedmiotowe i podmiotowe.	55

5.2.	Badanie echokardiograficzne.	55
5.3.	Badanie elektrokardiograficzne spoczynkowe.	56
5.4.	Badanie elektrokardiograficzne 24 godzinne metodą holterowską	56
5.5.	Porównanie systemów holterowskich.	60
5.6.	Metody analizy statystycznej.	61
6.	WYNIKI.	62
6.1.	Charakterystyka badanej populacji pacjentów z niewieńcopochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	62
6.1.1.	Choroby współistniejące.	69
6.1.2.	Zaawansowanie choroby podstawowej.	69
6.1.3.	Punkty końcowe.	70
6.2.	Charakterystyka pacjentów z komorowymi epizodami tachyarytmicznymi.	73
6.3.	Charakterystyka pacjentów zmarłych.	75
6.4.	Wiek i płeć a tachyarytmie komorowe oraz zgony sercowe.	77
6.5.	Przewlekłe choroby współtowarzyszące kardiomiopatii rozstrzeniowej a tachyarytmie komorowe oraz zgony sercowe.	77
6.6.	Etiologia kardiomiopatii rozstrzeniowej a tachyarytmie komorowe oraz zgony sercowe.	78
6.7.	Omdlenia, typ arytmii komorowej przebytej w przeszłości oraz implantacja ICD a tachyarytmie komorowe oraz zgony sercowe.	79
6.8.	Zaawansowanie niewydolności krążenia oceniane wg klasyfikacji NYHA, frakcja wyrzutowa lewej komory oraz wymiary lewej komory serca a tachyarytmie komorowe oraz zgony sercowe.	82
6.9.	Turbulencja rytmu zatokowego a tachyarytmie komorowe oraz zgony sercowe.	84
6.10.	Wybrane parametry elektrokardiogramu spoczynkowego a tachyarytmie komorowe oraz zgony sercowe.	92
6.11.	Wybrane parametry rejestracji holterowskiej a tachyarytmie komorowe oraz zgony sercowe.	93
6.12.	Porównanie systemów holterowskich.	95
7.	DYSKUSJA.	96
7.1.	Wybrane dane demograficzne i kliniczne a występowanie tachyarytmii komorowych i śmiertelność sercowa.	96
7.1.1.	Płeć żeńska a tachyarytmie komorowe oraz zgony sercowe.	96
7.1.1.1.	Płeć żeńska a epizody komorowe tachyarytmiczne.	96
7.1.1.2.	Płeć żeńska a zgon sercowy.	97
7.1.2.	Wiek a epizody tachyarytmiczne komorowe oraz zgony sercowe.	99

7.1.2.1.	Wiek a epizody komorowe tachyarytmiczne.	99
7.1.2.2.	Wiek a zgon sercowy.	100
7.1.3.	Przewlekłe choroby współtowarzyszące.	102
7.1.3.1.	Nadciśnienie tętnicze.	102
7.1.3.2.	Cukrzyca.	103
7.1.3.3.	Przewlekła niewydolność nerek.	104
7.1.3.4.	Przewlekła obturacyjna choroba płuc i astma oskrzelowa.	106
7.1.3.5	Czynnościowa niedomykalność mitralna.	107
7.1.4.	Etiologia kardiomiopatii rozstrzeniowej.	109
7.2.1.	Zaawansowanie niewydolności krążenia ocenianej według klasyfikacji NYHA a epizody arytmiczne.	111
7.2.2.	Zaawansowanie niewydolności krążenia ocenianej według klasyfikacji NYHA a zgony sercowe.	113
7.3.	Wybrane parametry echokardiograficzne a tachyarytmie komorowe i śmiertelność sercowa.	116
7.3.1.	Fracja wyrzutowa lewej komory serca a tachyarytmie komorowe.	116
7.3.2.	Fracja wyrzutowa lewej komory serca a zgon sercowy.	119
7.3.3.	Wymiar późnoskurczowy lewej komory serca a tachyarytmie komorowe i śmiertelność sercowa.	122
7.3.4.	Wymiar późnorozkurczowy lewej komory serca a tachyarytmie komorowe.	123
7.3.5.	Wymiar późnorozkurczowy lewej komory serca a zgon sercowy.	125
7.4.	Omdlenia a tachyarytmie komorowe oraz zgony sercowe.	127
7.5.	Tachyarytmie komorowe w przeszłości oraz implantacja kardiowertera - defibrylatora a tachyarytmie komorowe oraz zgony sercowe.	129
7.5.1.	Nieutrwalony częstoskurcz komorowy a tachyarytmie komorowe w obserwacji prospektywnej.	129
7.5.2.	Liczba i charakterystyka epizodów nieutrwalonego częstoskurczu komorowego w badaniu holterowskim ECG a komorowych epizodów tachyarytmicznych.	131
7.5.3.	Nieutrwalony częstoskurcz komorowy a zgon sercowy.	133
7.5.4.	Liczba i charakterystyka epizodów nieutrwalonego częstoskurczu komorowego w badaniu holterowskim ECG a zgon sercowy.	135
7.5.5.	Utrwalone tachyarytmie komorowe lub adekwatne interwencje implantowanego kardiowertera – defibrylatora w przeszłości a MVT lub adekwatnych interwencji ICD występujące prospektywnie.	137

7.5.6.	Utrwalone tachyarytmie komorowe lub adekwatne interwencje implantowanego kardiowertera – defibrylatora w przeszłości a śmiertelność.	138
7.5.7.	Wystąpienie częstoskurczu komorowego utrwalonego lub adekwatnych interwencji implantowanego kardiowertera – defibrylatora stwierdzanego w obserwacji prospektywnej a śmiertelność.	139
7.5.8.	Implantacja ICD a tachyarytmie komorowe.	139
7.5.9.	Implantacja ICD a śmiertelność sercowa.	142
7.6.	Wybrane parametry elektrokardiograficzne a tachyarytmie komorowe i śmiertelność sercowa.	144
7.6.1	Wydłużony czas trwania zespołu QRS a epizody arytmiczne.	144
7.6.2.	Wydłużony czas trwania zespołu QRS a śmiertelność sercowa.	146
7.6.3.	Blok lewej odnogi pęczka Hisa a epizody komorowych tachyarytmicznych.	148
7.6.4.	Blok lewej odnogi pęczka Hisa a śmiertelność sercowa.	149
7.6.5.	Zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo – komorowego.	151
7.6.6.	Spoczynkowa częstość rytmu zatokowego.	152
7.6.7.	Dyspersja rytmu zatokowego w badaniu holterowskim.	154
7.6.8.	Odchylenie standardowe odstępów pobudzeń normalnych w 24-godzinny badaniu holterowskim ECG (SDNN) a komorowe epizody tachyarytmiczne.	156
7.6.9	Odchylenie standardowe odstępów pobudzeń normalnych w 24 godzinny badaniu holterowskim ECG (SDNN) a zgon sercowy.	158
7.6.10.	Parametry turbulencji rytmu zatokowego a tachyarytmie komorowe.	160
7.6.11.	Parametry turbulencji rytmu zatokowego a zgony sercowe.	162
7.6.12.	Dynamika odstępu QT w 24 godzinny badaniu ECG metodą holterowską.	165
8.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW.	169
9.	WNIOSKI.	172
10	OGRANICZENIA.	173
11.	PIŚMIENNICTWO.	178
12.	STRESZCZENIE.	201
13.	SUMMARY.	209
14.	Spis tabel.	215
15.	Spis rycin.	217

1. SPIS SKRÓTÓW

ACC – *The American College of Cardiology*,

ADCM – *alcoholic dilatative cardiomyopathy*, kardiomiopatia rozstrzeniowa alkoholowa,

AHA – *The American Heart Association*,

AIRE - *The ramipril among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure trial*,

ALPHA – *The heart failure due to nonischaemic cardiomyopathy registry*,

AMIOVIRT - *Amiodaron versus implantable cardioverter – defibrillator: randomized trial in patients with nonischaemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia*,

ANDROMEDA – *The dronedarone therapy for severe heart failure trial*,

APB – *atrial premature beat, atrial ventricular contraction*, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe, ektopia przedsionkowa,

AT2 – *an angiotensin receptor type 2*, receptor dla angiotensyny typ 2,

ATHENA - *The dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation trial*,

ATRAMI - *The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction Study*,

AVB – *atrioventricular block*, blok przedsionkowo – komorowy,

AVID - *The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators Trial*,

BASIS – *The Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival Trial*,

BBB – *bundle branch block*, blok odnogi pęczka Hisa,

BEST - *Beta-Blocker Evaluation Survival Trial*,

BRS – *baroreceptor sensitivity*, wrażliwość baroreceptorów,

CAD – *coronary artery disease*, choroba wieńcowa serca,

CAMIAT – *The Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial*,

CAPRICORN - *The Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction Trial*,

CARE-HF - *CArdiac RESynchronization in Heart Failure trial*,

CARISMA - *Cardiac Arrhythmia and Risk Stratification after Myocardial Infarction trial*,

CARMEN - *Carvedilol ACE-inhibitor Remodeling Mild CHF EvaluationN trial*,

CASH - *The Cardiac Arrest Study in Hamburg*,

CAST I- *The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial I*,

CAST II - *The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II*,

CAT - *The Cardiomyopathy Trial*,

CD – *cardiac death*, zgon sercowy,

CDMS - *Captopril – The Digoxin Multicenter Study*,

CHARM-Added – *Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity-Added trial*,

CHARM-Alternative – *Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Alternative trial*,

CHF – *chronic heart failure*, przewlekła niewydolność serca, przewlekła niewydolność krążenia sercopochodna,

CHF-STAT- *Amiodarone in Patients with Congestive Heart failure and Asymptomatic Ventricular Arrhythmia trial*,

CI - *confidence interval*, przedział ufności,

CIBIS I- *The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study I*,

CIBIS-II - *The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*,

CIDS – *The Canadian Implantable Defibrillator Study*,

CKD – *chronic kidney disease*, przewlekła niewydolność nerek,

COMET - *The Carvedilol or Metoprolol European Trial*,

COMPANION - *The Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillator Therapies in Heart Failure trial*,

CONSENSUS - *A Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study, Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart failure*,

CONTAK-HF - *Cardiac Resynchronization Therapy for the Treatment of Heart Failure in Patients With Intraventricular Conduction Delay and Malignant Ventricular Tachyarrhythmias Trial*,

COPERNICUS – *The effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure study*,

CRT - *cardiac resynchronisation therapy*, terapia resynchronizująca,

CRT-D- *cardiac resynchronisation therapy with implanted cardioverter - defibrillator*, terapia resynchronizująca z kardiowerterem defibrylatorem,

CRT-P- *cardiac resynchronisation stimulation biventricular*, stymulacja resynchronizująca dwukomorowa,

DC - *deceleration capacity*, pomiar deceleracji oscylacji rytmu w 24 godzinnym badaniu ECG metodą holterowską,

DCM – *dilated cardiomyopathy*, kardiomiopatia rozstrzeniowa,

DEBUT – *The Defibrillator Versus beta-Blockers for Unexplained Death in Thailand Study*,

DEFIBRILAT – *The Defibrillator as Bridge to Later Transplantation Study*,

DEFINITE – *The Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation Study*,

DIAMOND – *The Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide Trial*,

DIAMOND-CHF – *The dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction Trial*,

DIAMOND-MI – *The dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left-ventricular dysfunction: a randomised trial*,

DIG - *The Digitalis Investigation Group Study*,
 ECG - *an electrocardiogram*, elektrokardiogram, EKG,
 ELITE – *The Evaluation of Losartan in the Elderly Study*,
 ELITE II - *The Losartan Heart Failure Survival Study II*,
 EMIAT – *The European Myocardial Infarction Amiodarone Study*,
 EPHESUS – *The eplerenone in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction study*,
 EPICAL - *Epidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine Study*,
 EPS – *an electrophysiologic percutaneous stimulation*, przezskórna stymulacja prawej komory,
 ESC – *The European Society of Cardiology*, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne,
 EVADEF - *Evaluation Médico-Economique du Défibrillateur Automatique Study*
 FFT - *fast Fournier transformation*, szybka transformacja Fourniera,
 GESICA - *Gruppo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Amiodarone. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure study*,
 GESICA-GEMA - *Gruppo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina - Grupo de Estudios Multicéntricos en Argentina*.
 GISSI-2 - *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico 2*,
 GISSI-HF - *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico – Heart Failure*,
 GFR – *glomerular filtration rate*, frakcja filtacji kłębuszkowej,
 GREPI - *The Groupe d'Etude du Pronostic de l'Infarctus du Myocarde*,
 HF – *heart failure*, niewydolność serca,
 HF - *high frequency*, o wysokiej częstotliwości (0,15-0,4 Hz),
 HOPE – *The effects of ramipril on cardiovascular events in high-risk patients trial*,
 HR - *hazard ratio*, hazard względny, ryzyko względne,
 HRd - *heart rate dispersion*, dyspersja częstości rytmu, różnica między maksymalną i minimalną częstością rytmu zatokowego,
 HRT – *heart rate turbulence*, turbulencja rytmu zatokowego,
 HRT0 - *heart rate turbulence 0*, czyli prawidłowe oba parametry HRT,
 HRT1 - *heart rate turbulence 1*, czyli jeden z parametrów HRT nieprawidłowy,
 HRT2 - *heart rate turbulence 2*, czyli oba parametry HRT nieprawidłowe,
 HRTØ - *heart rate turbulence Ø*, czyli brak analizy HRT z powodów metodologicznych,
 HRV – *heart rate variability*, zmienność rytmu zatokowego,
 ICD – *implanted cardioverter defibrillator*, wszczepialny kardiowerter defibrylator,
 IDCM – *idiopathic dilated cardiomyopathy*, kardiomiopatia rozstrzeniowa idiopatyczna,
 ISFC – *The International Society and Federation of Cardiology*,

LAD – *left atrium diameter*, wymiar lewego przedsionka serca,

LBBB - *left bundle branch block*, blok lewej odnogi pęczka Hisa,

LF - *low frequency*, o niskiej częstotliwości (0,04-0,15 Hz),

LV – *left ventricle*, lewa komora serca,

LVAD – *left ventricular assist device*, urządzenie wspomagania lewej komory, tzw. „sztuczne serce”,

LVEDD – *left ventricular end-diastolic diameter*, wymiar końcowo rozkurczowy lewej komory serca,

LVEF – *left ventricular ejection fraction*, frakcja wyrzutowa lewej komory serca,

LVESD - *left ventricular end-systolic diameter*, wymiar końcowoskurczowy lewej komory serca,

MACAS – *The Marburg Cardiomyopathy Study*,

MADIT – *The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*,

MADIT II - *The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II*,

MADIT-CRT - *The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy*,

MAVERIC - *The Midlands Trial of Empirical Amiodarone versus Electrophysiology-guided Interventions and Implantable Cardioverter–defibrillators: a multi-centre prospective randomised clinical trial on the secondary prevention of sudden cardiac death*,

MERIT-HF - *The Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure*,

MERIT-HF-BB - *Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure-Beta-Blocker Arm*,

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease equation,

MHR - *mean heart rate*, średnia częstość rytmu zatokowego w 24 godzinnym badaniu elektrokardiograficznym metodą holterowską,

MIRACLE ICD – *Multisite Insync Randomized Clinical Evaluation and InSync ICD Study*,

MPIP – *The Multicenter Post-Infarction Program*,

MR – *mitral regurgitation*, niedomykalność mitralna,

MRFAT – *The Multiple Risk Factor Analysis Trial*,

ms – *millisecond*, milisekunda,

MUSIC – *Muerte Subita en Insuficiencia Cardiaca; Sudden Death in Heart Failure Study*,

MUSTIC - *The MULTISite STimulation In Cardiomyopathy Study*,

MUSTT – *The Multicenter Unsustained Tachycardia Trial*,

mVT - *monomorphic ventricular tachycardia*, częstoskurcz komorowy monomorficzny,

MVT – *malignant ventricular tachyarrhythmias*, złośliwe komorowe arytmie (częstoskurcz komorowy i migotanie komór),

NIDCM – *nonischaemic dilated cardiomyopathy*, kardiomiopatia rozstrzeniowa niewieńc pochodna,

NN – *an interval of normal beats*, odstęp NN tj. odstęp między załawkami R krzywej elektrokardiograficznej pobudzeń zatokowych w badaniu ECG metodą holterowską

nsVT - *nonsustained ventricular tachycardia*, nieutrwalony częstoskurcz komorowy,

NYHA – *The New York Heart Association*,

ONTARGET - *The ONGoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*,

OR – *odds ratio*, iloraz szans,

p – *probability*, prawdopodobieństwo,

PAB – *premature atrial beat, premature atrial contraction*, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe, ektopia przedsionkowa,

PAPm - *mean pulmonary artery pressure*, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej,

PAPS – *The Polish Amiodarone Pilot Study*,

PDS - *power density spectrum*, gęstość mocy widma,

pNN₅₀ - *percentage of normal intervals*, odsetek odstępów pobudzeń normalnych różniących się od sąsiednich o ponad 50 ms względem liczby wszystkich odstępów NN w badanym okresie,

POLKARD-HF - *Prognosis in patients with severe heart failure referred for heart transplantation-POLKARD-HF Registry*,

PRAISE - *The Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effects of Amlodipine on Mortality and Morbidity in Patients with Severe Heart Failure*,

PROMISE - *Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation*,

pVT - *polimorphic ventricular tachycardia*, polimorficzny częstoskurcz komorowy,

QTc – *QT corrected interval*, skorygowany odstęp QT,

QTc – *mean QT corrected interval*, średni skorygowany odstęp QT,

QTd – *QT interval dispersion*, dyspersja odstepu QT,

RAA - *renin-angiotensin-aldosterone system* - układ renina angiotensyna – aldosteron,

RAAI – *renin-angiotensin-aldosterone inhibitors* - inhibitory układu renina angiotensyna aldosteron,

RALES - *Randomized Aldactone Evaluation Study*,

RBBB - *right bundle branch block*, blok prawej odnogi pęczka Hisa,

REFINE – *The Risk Estimation After Infarction, Noninvasive Evaluation*,

REVERSE – *The Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction Study*,

RMSSD - *root mean square of successive differences*, pierwiastek kwadratowy średniej z sumy kwadratów różnic pomiędzy kolejnymi odstępami NN w badanym okresie (w ms),

RR- *relative risk*, ryzyko względne,

RR – odstęp między załamkami R dwóch kolejnych pobudzeń zatokowych w zapisie ECG, wyrażonych w ms.

RVD – *right ventricle diameter*, wymiar prawej komory serca,

SCA– *sudden cardiac arrest*, nagłe zatrzymanie krążenia,

SCD – *sudden cardiac death*, nagły zgon sercowy,

SCD-HeFT - *The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure Study*,

SD – *standard deviation*, odchylenie standardowe,

SDANN - *standard deviation of averaged normal intervals*, odchylenie standardowe średnich wartości odstępów pobudzeń normalnych, mierzonych w kolejnych krótkich (zazwyczaj 5 minutowych) przedziałach dłuższego okresu, zwykle doby (w ms),

SDNN - *standard deviation of normal intervals*, odchylenie standardowe czasów trwania wszystkich wartości odstępów pobudzeń normalnych tj. odstępów między załamkami RR pobudzeń zatokowych w badanym czasie, zwykle 24 godzin (mierzone w ms),

SDNNI - *SDNN index* – wskaźnik *SDNN*, czyli średnia z odchyłeń standardowych kolejnych odstępów normalnych z kolejnych 5 – minutowych okresów badania (w ms),

SENIORS – *The nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure study*,

SOLVD -D– *The effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction study*,

SOLVD – *The effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure study*,

SPIC - *The Italian Multicenter Cardiomyopathy Study Group Study*,

STARS-BNP – *The Multicenter Study*,

sVT – *sustained ventricular tachycardia*, utrwalony częstoskurcz komorowy,

SWORD – *The Survival With Oral d-Sotalol Trial*,

śr. – *mean value*, średnia,

TCR - *The Trieste Cardiomyopathy Registry, The Heart Muscle Disease Registry of Trieste*,

TdP VT - *torsade de pointes ventricular tachycardia*, częstoskurcz komorowy torsade de pointes,

TEN-HMS - *The Trans-European Network-Home-Care Management System Study*,

The V-HeFT II VA – *The enalapril decreases prevalence of ventricular tachycardia in patients with chronic congestive heart failure study*,

TO - *turbulence onset*, początek turbulencji,

TO patol - *turbulence onset pathological*, patologiczna wartość parametru „początek turbulencji”,

TOVA - *The Triggers Of Ventricular Arrhythmias Study*,

TRACE – *The trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction trial*,

TS - *turbulence slope*, nachylenie turbulencji,

TS patol - *turbulence slope pathological*, patologiczna wartość parametru „nachylenie turbulencji”,

TT – *timing turbulence*, początkowa sekwencja odstępu RR z sekwencji stosowanej do obliczeń TS w analizie HRT,

TWA – *T-wave alternans*, zmienność załamka T,

UK-Heart - *The United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial*,

ULF - *ultra low frequency*, o najniższej częstotliwości (poniżej 0,003 Hz),

USA – *United States of America*, Stany Zjednoczone Ameryki,

Val-HeFT - *Valsartan in Chronic Heart Failure Trial*,

VEST - *Vesnarinon Heart Failure Trial*,

VF – *ventricular fibrillation*, migotanie komór,

VF1 - *ventricular flagellation*, trzepotanie komór,

V-HeFT-II – *The Cooperative Vasodilator Heart Failure Trial II*,

VLF - *very low frequency*, o bardzo niskiej częstotliwości (0,003-0,04 Hz),

VPB – *ventricular premature beat, premature ventricular contraction*, przedwczesne pobudzenie komorowe, ektopia komorowa,

VT – *ventricular tachycardia*, częstoskurcz komorowy,

VTE – *ventricular tachycardia events (ventricular sustained tachycardia or ventricular fibrillation or sudden cardiac death or adequate ICD intervention or the hospitalization caused by ventricular tachyarrhythmias)*, epizody tachyarytmiczne (utrwalony częstoskurcz komorowy lub migotanie komór lub nagły zgon sercowy, adekwatna interwencja ICD, hospitalizacja z powodu tachyarytmii komorowej),

VTs – *ventricular sustained tachycardias (ventricular sustained tachycardia or ventricular fibrillation or sudden cardiac arrest or adequate ICD intervention)*, tachyarytmie komorowe (utrwalony częstoskurcz komorowy, migotanie komór, adekwatna interwencja ICD lub nagłe zatrzymanie krążenia),

WHO – *World Health Organization*, Światowa Organizacja Zdrowia,

2. Wstęp

2.1 Kardiomiopatia rozstrzeniowa.

Definicja, etiologia, przebieg kliniczny i rokowanie.

Kardiomiopatia rozstrzeniowa (*dilated cardiomyopathy*, DCM) jest zespołem chorobowym mięśnia sercowego charakteryzującym się powiększeniem jam serca w stosunku do grubości ich ścian i upośledzeniem czynności skurczowej. Proces chorobowy obejmuje pierwotnie lewą komorę, później może zajmować pozostałe jamy serca, najczęściej prawą komorę [1, 2]. DCM można traktować jako końcową fazę ponad 75 różnych schorzeń mięśnia sercowego, prowadzących do zmniejszenia jego zdolności do generowania skurczu [3]. Rozstrzeń komór jest następstwem wzrostu siły odśrodkowej działającej na ścianę lewej komory o nieprawidłowej strukturze. Zgodnie z prawem Laplace’a siła ta wzrasta proporcjonalnie do wymiarów lewej komory.

Rozpoznanie DCM można postawić w oparciu o dwa kryteria stwierdzane łącznie:

Pierwsze – obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) $< 45\%$ (> 2 odchylenia standardowe (*standard deviation*, SD)) i / lub frakcji skracania $< 25\%$ ($> 2SD$) w ocenie echokardiograficznej, radioizotopowej lub angiograficznej oraz

Drugie – powiększenie wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory (*left ventricular end diastolic diameter*, LVEDD) $> 117\%$ wartości skorygowanej dla wieku i pola powierzchni ciała, co odpowiada 2SD przewidywanego zakresu normy $+5\%$.

Według stanowiska Grupy Roboczej WHO/ ISFC ds. Definicji i Klasyfikacji Kardiomiopatii postawienie rozpoznania pierwotnej, idiopatycznej kardiomiopatii rozstrzeniowej (*idiopathic dilated cardiomyopathy*, IDCM) możliwe jest dopiero po wykluczeniu wtórnych postaci kardiomiopatii. Czynnikiem indukującym rozwój wtórnej DCM są m.in. nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe, choroba wieńcowa (przewlekłe niedokrwienie lub przebudowa po przebytym zawale serca), czynniki genetyczne, wirusowe zapalenie mięśnia sercowego lub toksyczne jego uszkodzenie, tachyarytmie, choroby metaboliczne, patologiczna reakcja immunologiczna. Wykluczenie postaci wtórnych obejmuje, m.in. układowe nadciśnienie tętnicze ($> 160/100$ mmHg, udokumentowane i potwierdzone powtarzanymi pomiarami i / lub wykładnikami powikłań narządowych), chorobę wieńcową (obecność zwężenia $> 50\%$ średnicy światła dużej gałęzi tętnicy wieńcowej lub przebycie zawału mięśnia sercowego), przewlekłe nadużywanie alkoholu, utrwalone nadkomorowe lub komorowe zaburzenia rytmu, przebiegające z szybką czynnością serca, choroby układowe, choroby osierdzia, nabyte

lub wrodzone wady serca, nadciśnienie płucne, stosowanie leków o uznanym działaniu kardiotoksycznym (np. antracykliny) [4, 5]. Niejednokrotnie w praktyce klinicznej wstępne rozpoznanie IDCM u chorych z uogólnionymi zaburzeniami kurczliwości lewej komory serca musi być zweryfikowane po wykonaniu koronarografii i stwierdzeniu niedrożności w tętnicy wieńcowej po przebytych bezobjawowo zawałach serca z postępującym następczym przewlekłym remodelingiem. Z drugiej strony u chorych z IDCM dość często w badaniu echokardiograficznym stwierdza się odcinkowe zaburzenia kurczliwości, sugerujące przebycie zawału serca. Biopsja endomiokardialna wykonywana w celu stwierdzenia obecności genomu wirusa lub nacieków zapalnych pozwala rozpoznać zapalenie mięśnia sercowego. Wiadomo jednak, że obecność wirusa w biopsji mięśnia sercowego nie musi korelować ani z aktywnym, ani z przebyłym procesem zapalnym; może być jedynie „przypadkowym, współistniejącym znaleziskiem”. Przed postawieniem ostatecznego rozpoznania etiologii DCM konieczne jest zatem przeprowadzenie pełnej diagnostyki obejmującej m.in. koronarografię, biopsję endomiokardialną, badania immunologiczne, biochemiczne w celu wykluczenia chociażby choroby wieńcowej oraz zapalenia mięśnia sercowego - dwóch najczęstszych przyczyn rozstrzeni lewej komory serca [4-6].

Ocenia się, że DCM występuje w Stanach Zjednoczonych Ameryki (USA, *United States of America*) z częstością 36 osób na 100000 mieszkańców, w tym 30-60% przypadków zaliczanych jest do postaci rodzinnej [4, 5, 7]. Do ujawnienia się choroby może przyczynić się niedożywienie (niedobór tiaminy, białka), przewlekłe nadużywanie alkoholu etylowego lub leczenie antracyklinami. Niektóre wtórne postaci, takie jak kardiomiopatia antracyklinowa, alkoholowa lub okołoporodowa, rozwijają się prawdopodobnie na podłożu kardiomiopatii uwarunkowanej genetycznie o niepełnej ekspresji po zadziałaniu dodatkowego uszkadzającego bodźca (alkohol, cytostatyki) lub obciążenia układu krążenia (ciąża). W postaci połogowej DCM nie został jednoznacznie ustalony czynnik sprawczy [4, 5].

Kardiomiopatia alkoholowa (*alcoholic dilated cardiomyopathy*, ADCM) stanowi ok. 1/3 przypadków DCM w populacji zachodniej i rozwija się wskutek długotrwałego nadużywania alkoholu (ponad 90 gram dziennie przez co najmniej 5 lat; najczęściej po 10 latach) prawdopodobnie u osób z predyspozycją genetyczną [8]. Uszkodzenie mięśnia serca w ADCM powodują: 1) bezpośredni wpływ toksyczny alkoholu lub jego metabolitów na mięśnie prążkowane, 2) zaburzenia żywieniowe, najczęściej skojarzone z niedoborem tiaminy, 3) dodatki spotykane w napojach alkoholowych, np. kobalt, 4) możliwy jest także wpływ kompleksowych zaburzeń elektrolitowych (hipokaliemii, hipofosfatemii i hipomagnezmemii). Dochodzi do upośledzenia syntezy białek kurczliwych i powstania

immunogennych połączeń białek serca z aldehydem octowym. Obecność przeciwciał przeciw tym związkom addycyjnym może być markerem alkoholowej choroby serca. Nie można też wykluczyć, że przeciwciała te odgrywają rolę w patogenezie ADCM [9].

U chorych bez obciążającego wywiadu rodzinnego, DCM może być konsekwencją ostrego zapalenia mięśnia sercowego. U niektórych chorych po pierwotnym zadziałaniu czynnika uszkadzającego, czyli ostrego zapalenia, dochodzi do rozwoju reakcji autoimmunologicznej oraz przewlekłego zapalenia mięśnia sercowego, prowadzącego do dysfunkcji i przebudowy mięśnia komory [10].

Historia naturalna DCM wykazuje dużą niejednorodność zarówno w przypadku etiologii rodzinnej jak i sporadycznej. Stan kliniczny większości chorych z zachowaną dobrą tolerancją wysiłku jest stabilny przez długi czas obserwacji [11, 12]. Bezobjawowa dysfunkcja lewej komory występuje prawdopodobnie u 4-13% pacjentów z DCM. Rokowanie w tej podgrupie chorych nie jest poznane. Po wystąpieniu objawów niewydolności krążenia rokowanie jest lepiej zbadane, ale także nie do końca przewidywalne, między innymi ze względu na niejednorodność etiologiczną i zaawansowanie DCM. Niezależnie od wstępnej klinicznej odpowiedzi na zastosowane leczenie niewydolności krążenia dalszy przebieg może przebiegać dwutorowo – albo z szybką progresją dysfunkcji lewej komory, wysoką śmiertelnością lub koniecznością wykonania przeszczepu serca, albo przeciwnie - z kliniczną poprawą, skojarzoną ze wzrostem lub normalizacją LVEF, odwróceniem niekorzystnego remodelingu, zmniejszeniem czynnościowej niedomykalności mitralnej (MR, *mitral regurgitation*) oraz ustąpieniem restrykcyjnego typu napływu mitralnego. Istotna poprawa funkcji skurczowej lewej komory obserwowana jest u ok. 30% chorych po wstępnym postawieniu rozpoznania NIDCM, zwłaszcza w przypadkach z krótkim wywiadem chorobowym [13-19]. Fakt ten można wyjaśnić wysokim prawdopodobieństwem przebiecia „gojącego się” zapalenia mięśnia sercowego u tych chorych [15, 18]. Dodatkowo włączona optymalna farmakoterapia niewydolności serca może prowadzić do odwrócenia chorobowego remodelingu i poprawy funkcji lewej komory serca [13, 16, 17, 19]. Wykonując seryjnie badanie echokardiograficzne Hall i wsp. oraz Wojnicz i wsp. stwierdzili, że po włączeniu ACEI i β -adrenolityków funkcja lewej komory poprawia się u większości chorych już w ciągu 3 miesięcy obserwacji, o ile w ogóle do niej dochodzi [16, 18, 19]. Wskazane jest zatem wykonywanie badania echokardiograficznego w celu oceny LVEF dwukrotnie, tj. na początku oraz po fazie wstępnej (“run-in phase”) czyli co najmniej po 3 miesiącach optymalnej farmakoterapii u chorych z DCM w celu wykluczenia odwracalnego uszkodzenia lewej komory.

W 25-letniej obserwacji w ramach włoskiego rejestru chorych z DCM (The Heart Muscle Disease Registry of Trieste, *The Trieste Cardiomyopathy Registry*, TCR) zaobserwowano normalizację funkcji skurczowej lewej komory u 16% chorych, częściową poprawę u 50%, a stopniowe jej pogarszanie się u 33% [11]. Śmiertelność była wysoka. W pierwszym roku od postawienia rozpoznania umarło 20% chorych, w tym wskutek nagłego zgonu aż 64%, a pozostali w następstwie progresji niewydolności krążenia. Przeżycie korelowało z wydolnością skurczową lewej komory serca. Osiem lat przeżyło 94% osób z prawidłową LVEF, 83% chorych w I i II klasie NYHA (*New York Heart Association*) z LVEF > 40%, 64% chorych z I lub II klasie NYHA z LVEF ≤ 40% i 31% chorych w III lub IV klasie NYHA [11]. Według różnych autorów okres 5 lat przeżywa średnio 30-50% chorych [21-23]. Badania MACAS (*The Marburg Cardiomyopathy Study*), CAT (*The Cardiomyopathy Trial*) i AMIOVIRT (*Amiodaron versus implantable cardioverter – defibrillator Trial*) wykazały, że umieralność ogólna chorych z DCM z LVEF < 30% wynosi obecnie około 5% rocznie na optymalnej farmakoterapii obejmującej ACEI i β-adrenolityki, o ile wykluczy się chorych z omdleniami, z utrwalonymi częstoskurczami komorowymi (sVT, *sustained ventricular tachycardia*) i NYHA IV [22-24]. W obserwacji wieloletniej częstotliwość zgonów nagłych i będących następstwem progresji niewydolności serca dla całej populacji chorych z NIDCM wynosi odpowiednio 30% i 70% [14, 25, 26]. Ryzyko nagłego zgonu wzrasta istotnie u chorych z przewlekłe stwierdzaną lub stopniowo narastającą rozstrzenią i dysfunkcją lewej komory. Zmniejsza się u chorych ze wszczepionym kardiowerterem defibrylatorem serca (ICD, *implanted cardioverter defibrillator*) w ramach pierwotnej i wtórnej profilaktyki nagłego zatrzymania krążenia (SCA, *sudden cardiac arrest*) [11, 24, 27-30]. Część doniesień wskazuje, że rokowanie w ADCM w porównaniu z IDCM jest podobne lub lepsze, ale dotyczy tylko chorych, którzy zerwali z nałogiem alkoholowym [31-33]. W przypadku dalszego narażenia na alkohol rokowanie jest gorsze [8, 31, 33-38]. Częstość występowania zaburzeń rytmu (migotania przedsionków, nieutrwalonego częstoskurczu komorowego – nsVT, *nonsustained ventricular tachycardia*) oraz nagłych zgonów w ADCM jest podobna jak w IDCM [8, 35-38]. Rokowanie w DCM wywołanej antracyklinami jest złe ze współczynnikiem śmiertelności 27-61%. Według niektórych autorów jest ono gorsze niż w IDCM. Poprawa kliniczna występuje jednak w dużym odsetku przypadków, nawet u 65-87% chorych. Całkowita normalizacja funkcji lewej komory zdarza się jednak rzadko [39-41]. Rokowanie w rodzinnej postaci kardiomiopatii rozstrzeniowej jest podobne jak w postaciach bez obciążenia genetycznego [12].

Okres przeżycia oceniany do przeszczepu serca lub zgonu u chorych z DCM koreluje z wydolnością według klasyfikacji NYHA i wartością LVEF podczas optymalnej farmakoterapii niewydolności krążenia [11, 42]. Od lat 90-tych rokowanie uległo poprawie wskutek stosowania inhibitorów układu renina angiotensyna aldosteron (RAAI, *renina-angiotensin - aldosteron inhibitor*) oraz β -adrenolityków [13, 43]. Leki stosowane w leczeniu objawowej niewydolności serca, występującej u większości chorych z DCM, poprzez swoje działanie antagonistyczne na receptory β -adrenergiczne oraz blokujące wielopoziomowo układ renina angiotensyna – aldosteron (RAA) powodują zahamowanie układu neurohormonalnego. Dochodzi do obniżenia oporu następczego i wstępnego, zmniejszenia naprężenia ściany lewej komory, zmniejszenia produkcji wolnych rodników, reakcji zapalnych, zahamowania włóknienia miokardium, normalizacji liczby i funkcji receptorów i kanałów jonowych, homeostazy wapniowej wewnątrzkomórkowej, zwiększenia efektywności aparatu kurczliwego kardiomiocytów, zahamowania zarówno przerostu jak i apoptozy kardiomiocytów, a także ekspresji genów płodowych [44-55]. Leki te potencjalnie mogą odwrócić patologiczną przebudowę miokardium (powiększenie i upośledzenie czynności kurczliwej lewej komory), do której doszło wskutek działania czynnika uszkodzającego [43-45, 56].

Istotnym problemem klinicznym pozostaje nadal wyodrębnienie pacjentów zagrożonych nagłym zgonem lub progresją niewydolności krążenia, pomimo zastosowania optymalnej farmakoterapii. Chorzy ci powinni być kierowani do leczenia inwazyjnego, tj. wszczepienia ICD, stymulacji resynchronizującej, leczenia kardiochirurgicznego, implantacji sztucznych komór (LVAD, *left ventricular assist device*) lub przeszczepu serca. Na podjęcie decyzji wpływa szereg uwarunkowań klinicznych i ekonomicznych. Jedną z wątpliwości jest fakt, że stymulacja resynchronizująca nie przynosi korzyści u około 30-40% pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca przy zastosowaniu obowiązujących obecnie kryteriów kwalifikacyjnych [57-66]. Po drugie według obowiązujących standardów profilaktyki nagłego zgonu sercowego (SCD, *sudden cardiac death*) implantacja ICD powinna być wykonywana u bardzo dużej grupy chorych z obniżoną LVEF. Tymczasem u dużej części chorych (do 50%) nie dochodzi do interwencji ICD przez kilka lat, zwłaszcza jeżeli zabieg był wykonany w ramach prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego [67-74]. Kolejnym złożonym problemem jest kwalifikacja chorych do przeszczepu serca z powodu zaawansowanej niewydolności krążenia oraz ich prowadzenie przed zabiegiem. Mała liczba dawców skutkuje długim – ponad rocznym, a nawet dwuletnim oczekiwaniem na zabieg transplantacji, który uważany jest za „złoty standard” leczenia skrajnej niewydolności

krażenia [75, 76]. Wielu chorych wymaga wszczepienia LVAD jako leczenia pomostowego do przeszczepu serca lub przewlekłego w przypadku przeciwwskazań do transplantacji. Implantacja LVAD umożliwia poprawę hemodynamiczną oraz kliniczną; wiąże się z wysokimi kosztami i wciąż jest niedostępna w Polsce [76-84].

2.1.1. Czynniki ryzyka umieralności ogólnej w kardiomiopatii rozstrzeniowej.

Lista obejmująca czynniki predykcyjne zwiększonej **umieralności ogólnej** u chorych z DCM jest długa. Wśród nich wymieniane są m.in.

1. Czynniki demograficzne i kliniczne: płeć żeńska [85], męska [86-89], wiek (najczęściej >64 lat) [12, 13, 42, 88-96], wysoka klasa niewydolności krążenia według NYHA (III i IV) [13, 85, 87, 94, 96-106], maksymalne minutowe zużycie tlenu < 10-14 ml/kg/min. [33, 107, 108-110], hipotonia [89, 91, 110, 111], migotanie przedsionków [87, 95, 98, 112-114], obecność trzeciego tonu [115-117], niewydolność prawokomorowa [32, 109, 118], współistniejąca niewydolność nerek [105, 119].
2. Parametry hemodynamiczne i echokardiograficzne: powiększenie lewej i /prawej komory, powiększony wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVEDD, *left ventricular end diastolic diameter*) najczęściej > 70 mm lub powiększony indeks objętości końcoworozkurczowej lewej komory (LVEDVI, *left ventricular end diastolic volume index*) > 179 ml/m² [25, 33, 87, 92, 98, 101, 104, 108, 110, 111, 120, 121], obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory LVEF < 35-40%, a szczególnie <20% [12, 13, 25, 87-89, 94, 95, 99, 102, 104, 107, 109, 122-125] i / lub prawej komory [109, 117, 124, 126], podwyższone ciśnienie napełniania lewej komory [98, 127-129], nadciśnienie płucne (średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, *mean pulmonary artery pressure*, PAPm > 29 mmHg) [14, 33, 104, 130], podwyższone ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej > 15-17 mmHg [14, 31, 33, 104, 131], niedomykalność mitralna co najmniej umiarkowana [125, 131, 132], osłabiona reakcja skurczowa na dobutaminę [87, 93, 133, 134], obecność odcinkowych zaburzeń kurczliwości lewej komory [109, 126].
3. Parametry biochemiczne: hiponatremia (<135 mmol/l) [14, 98, 108], niedokrwistość (poziom hemoglobiny < 12 g% u kobiet oraz < 13 mg% u mężczyzn) [89, 110], obniżony klirens kreatyniny < 60 ml/min/1,73m² [105, 115], podwyższony poziom kreatyniny w surowicy > 150 μmol/l [119, 134], podwyższony poziom neurohormonów (peptydu natriuretycznego B - BNP oraz NT-proBNP, noradrenaliny, reniny, endoteliny 1 (przy czym punkty odcięcia wskazywane przez różnych badaczy różnią się) [96, 106,

136-146], podwyższony poziom cytokin (interleukiny 6, TNF α) [136, 140, 147], podwyższony poziom wysokiej czułości białka C-reaktywnego - hsCRP [104], przewlekłe podwyższony poziom markerów martwicy mięśnia sercowego (kinazy kreatynowej MB, troponiny T lub I) [138, 142, 144, 148],

4. Zmiany w strukturze mięśnia sercowego stwierdzone w badaniu patomorfologicznym – głównie miocytoliza w biopsji miokardialnej [149],
5. Parametry elektrokardiograficzne: tachykardia zatokowa [95, 104], zmniejszenie zmienności rytmu serca [33, 100, 109, 113, 131, 150, 151], późne potencjały komorowe w uśrednionym elektrokardiogramie [131, 152], wydłużony odstęp QTc [136], dyspersja odstępu QTc [99, 153, 154], zmienność załamka T [23, 155, 156], złożone komorowe zaburzenia rytmu wraz ze zmniejszeniem częstotliwości rytmu serca w 24-godzinny monitorowaniu metodą holterowską [104, 107, 137, 157], obecność nieutralonego częstoskurczu komorowego w badaniu holterowskim [33, 94, 95, 98, 99, 103, 107, 127, 130, 151, 158], liczna lub złożona ektopia komorowa [111, 112, 152, 159], obecność bloku przedsionkowo – komorowego I lub II stopnia [92, 160], obecność bloku lewej odnogi pęczka Hisa lub innego bloku śródkomorowego [85, 100, 104, 109, 127, 150, 152, 158, 161, 162], poszerzenie zespołu QRS ponad 120 ms [95, 109, 110, 125, 130, 163, 164], nawracający częstoskurcz komorowy lub adekwatne interwencje ICD [85, 88, 115, 165].

2.1.2. Czynniki ryzyka nagłego zgonu w kardiomiopatii rozstrzeniowej.

Trudno jest przewidzieć zgon nagły u chorych z DCM. Stąd tak ważna jest identyfikacja właściwego czynnika predykcyjnego u chorych podejrzanych o wystąpienie MVT. Czynniki uznanych za rokownicze dla **wystąpienia nagłego zgonu** u pacjentów z DCM jest zdecydowanie mniej: obniżona LVEF ≤ 30 -40%, a zwłaszcza $<20\%$ [42, 95, 97, 104, 112, 121, 127, 151, 156, 166, 167], epizody nieutralonego częstoskurczu komorowego [85, 94, 127, 158, 159, 168-170], omdlenia [85, 88, 99, 167, 171-175], a także obecność zmienności załamka T (TWA, *T-wave alternans*) [23, 156, 176, 177], utrwalony częstoskurcz komorowy (sVT, *sustained ventricular tachycardia*) [88, 115, 131, 178-180].

Rzadziej wymienianymi i dyskusyjnymi czynnikami wystąpienia nagłego zgonu sercowego oraz złośliwych komorowych zaburzeń rytmu są: zaawansowana niewydolność krążenia (co najmniej klasa III wg klasyfikacji NYHA) [42, 94, 97, 99, 101, 115, 121, 134], obecność bloku przedsionkowo – komorowego I° lub II° (AVB – *atrioventricular block*) [95, 181]

lub bloku lewej odnogi pęczka Hisa (*left bundle branch block*, LBBB) [85, 99, 115, 134, 159], obecność późnych potencjałów w uśrednionym elektrokardiogramie (LP, *late potentials*) [131, 181, 182, 183], zaburzenia repolaryzacji pod postacią wydłużenia skorygowanego odstępu QT (QTc, *corrected QT interval*) lub dyspersji odstępu QTc (QTd, *QT dispersion interval*) [99, 152, 184], liczna arytmia komorowa, w tym obecność par [92, 112, 152, 168], obniżona zmienność rytmu zatokowego [131, 169], obecność TWA [23, 156], rejestracja nieutralonego częstoskurczu komorowego w badaniu holterowskim ocenianego samodzielnie [40, 90, 156, 166] lub w połączeniu z obniżeniem LVEF $\leq 30\%$ lub z powiększeniem LVEDD > 70 mm [158, 185]. migotanie przedsionków [112, 115], a także podwyższone ciśnienie napełniania lewej komory serca [40, 127, 131] i powiększony LVEDD [121, 156, 158, 159, 185-187], płeć [85, 86, 88, 101], nieprzyjmowanie β -adrenolityków [11, 86, 131, 188], starszy wiek [92, 94] czy też obniżona reaktywność baroreceptorów (BRS, *baroreceptor reflex*) [23, 189].

U pacjentów z DCM uszkodzenie miokardium może być rozsiane, a przez to nie powoduje niejednorodności dyspersji depolaryzacji czyli obecności późnych potencjałów ani niejednorodności repolaryzacji czyli wydłużenia QTd. Mniejsza może być zatem wartość rokownicza tych parametrów. Natomiast TWA może sugerować zaburzenia chwilowej a nie przestrzennej repolaryzacji, a zatem może korelować z wyższą arytmogennością u chorych z DCM. Może więc stanowić nieinwazyjny czynnik predykcyjny identyfikujący chorych z ryzykiem MVT w przebiegu DCM.

2.2. Niewydolność serca.

Niewydolność serca (HF, *heart failure*) jest zespołem chorobowym rozwijającym się w następstwie strukturalnej lub czynnościowej patologii serca jako pompy i skutkującym niedostatecznym dostarczaniem tlenu i substancji odżywczych do tkanek. Objawia się ona dusznością, nietolerancją wysiłku i objawami retencji wody i sodu (zastojem płucnym, obrzękami obwodowymi) [78]. Najczęstszymi przyczynami przewlekłej niewydolności serca (CHF, *chronic heart failure*) są choroby mięśnia sercowego, wady zastawkowe oraz nadciśnienie tętnicze [190]. Niewieńcopolochodna postać kardiomiopatii rozstrzeniowej (*nonischaemic dilated cardiomyopathy*, NIDCM) stanowi od 24-29% [86, 126, 191-193], poprzez 34-40% [90, 115, 136, 194], do 50% [91, 195-198] przypadków CHF.

CHF jest chorobą o dużej śmiertelności i o zwiększającym się występowaniu. Często jest nazywana epidemią XXI wieku. Rozpoznawana jest u 2% populacji dorosłych w krajach

rozwiniętych. U osób po 65 roku życia występuje częściej; dotyczy 6-10% populacji [199-202].

Właściwe leczenie nadciśnienia tętniczego, wczesna kwalifikacja do operacyjnej korekty wad serca, przyczynowe leczenie choroby wieńcowej, zwłaszcza skuteczna rewaskularyzacja w ostrym zawałe serca, chronią przed rozwojem CHF, opóźniają zarówno wystąpienie jak i jej progresję [78, 203-207]. Pomimo zwiększającej się skuteczności leczenia przyczynowego, częstotliwość występowania CHF w skali globalnej nie tylko nie uległa zmniejszeniu, lecz zwiększyła się. Powodem narastania epidemii CHF jest m.in. wydłużanie się długości życia ludzi zamieszkujących Europę i USA, a wraz z nim występowania czynników predysponujących do jej rozwoju [207-211]. Zmienia się także charakterystyka CHF – wzrasta liczba pacjentów z zachowaną funkcją skurczową lewej komory – typową dla osób starszych oraz dla nadciśnienia tętniczego [78, 115, 212, 213].

Kolejnym problemem jest jakość życia chorych z CHF. Często jest ona gorsza niż w wielu innych przewlekłych chorobach i w konsekwencji prowadzi do inwalidztwa wskutek ograniczenia aktywności społecznej i zawodowej [214]. CHF jest też najczęstszą przyczyną hospitalizacji chorych po 65 roku życia [215]. Epizod ostrej niewydolności serca lub dekompensacji jej przewlekłej postaci pogarsza przeżycie [205, 206, 208, 216].

Następnym problemem jest rokowanie w CHF. Uległo ono poprawie w następstwie stosowanego współcześnie leczenia przy pomocy m.in. β -adrenolityków [194, 195, 217-221], inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę [222- 227] oraz antagonistów aldosteronu [228, 229]. Wciąż jednak w pierwszym roku od postawienia rozpoznania CHF umiera 30-40% chorych, a 5-letnia śmiertelność wynosi 50-70% [200, 230, 231]. Rokowanie pogarsza się wraz z zaawansowaniem CHF, a ryzyko zgonu wzrasta do około 50% rocznie w IV klasie czynnościowej NYHA. U chorych hospitalizowanych z powodu CHF rokowanie jest gorsze niż obserwowane dla większości nowotworów złośliwych [208]. Około połowa pacjentów z CHF ma upośledzoną czynność skurczową lewej komory i te osoby mają znacznie mniejszą szansę przeżycia [231-233]. W niewydolności rozkurczowej śmiertelność jest niższa, ale i tak wysoka [231]. Nagłe zgony sercowe (SCD, *sudden cardiac death*) stanowią około 60% wszystkich zgonów w populacji CHF. Złośliwe komorowe zaburzenia rytmu (MVT, *malignant ventricular tachyarrhythmias*) to około 80% przyczyn SCD [194]. Typ zgonu zależy głównie od nasilenia objawów CHF ocenianych według klasyfikacji NYHA. W klasie NYHA IV główną przyczyną zgonu jest progresja niewydolności serca jako pompy. Chorzy z mniej zaawansowaną niewydolnością (klasa NYHA II) częściej umierają nagle [194, 234].

2.3. Nagły zgon.

Nagłe zatrzymanie krążenia (SCA, *sudden cardiac arrest*) to nieoczekiwane ustanie funkcji serca jako pompy, które może być odwracalne w przypadku natychmiastowej interwencji lub prowadzi do zgonu w sytuacji jej braku. O SCD mówimy wtedy, gdy spowodowany jest naturalną przyczyną (najczęściej sercową) i wystąpi w ciągu pierwszej godziny od początku objawów [236]. Dochodzi do niego niespodziewanie, nie tylko u chorych z rozpoznaną i zaawansowaną patologią serca, ale także u osób bez uprzedniej świadomości choroby serca. Najczęstszą przyczyną nagłego zgonu są tachyarytmie komorowe (częstoskurcze komorowe, częstoskurcz torsade de pointes, migotanie komór). U pacjentów z CHF (niezależnie od klasy czynnościowej wydolności) częstoskurcz komorowy (VT, *ventricular tachycardia*) i migotanie komór (VF, *ventricular fibrillation*) są głównymi przyczynami chorobowości i umieralności [194, 235]. U ponad 70% chorych, u których doszło do SCA podczas holterowskiego badania elektrokardiograficznego stwierdzono, że częstoskurcze komorowe monomorficzne z częstością komór ponad 130/min. były bezpośrednią przyczyną zatrzymania krążenia [163]. W badaniu MERIT stwierdzono, że wyjściową arytmia prowadzącą do SCA był VT u około 60% osób z CHF [194]. Narastaniu niewydolności serca i obniżaniu się kurczliwości lewej komory towarzyszy wzrost częstości występowania tachyarytmii komorowych, ale odsetek zgonów nagłych maleje na rzecz zgonów będących następstwem dekompensacji niewydolności krążenia [236]. Na przykład w badaniu DEFIBRILAT roczna śmiertelność wśród pacjentów oczekujących na przeszczep serca wynosiła 29% w klasie NYHA III i 53 % w klasie IV, zaś odsetek nagłych zgonów wynosił odpowiednio 61% i 21% [237].

Przyczyną nagłego zgonu jest nie tylko częstoskurcz komorowy przechodzący w migotanie komór, ale także bradyarytmie (asystolia, zaawansowany blok przedsionkowo – komorowy) lub rozkojarzenie elektromechaniczne. Ten mechanizm zgonu obserwuje się często w grupie chorych z ciężką niewydolnością krążenia, w tym oczekujących na przeszczep serca [163, 238-241]. Uważa się, że w przypadku zaawansowanej dysfunkcji lewej komory serca za połowę nagłych zgonów odpowiedzialne są bradyarytmie oraz rozkojarzenie elektromechaniczne [235, 238, 240]. Przykładowo Luu i wsp. stwierdzili, że u chorych z zaawansowaną CHF mechanizmem nagłego zgonu były MVT w 47% przypadkach, a bradyarytmie w 53% [238]. Przyczyną nagłego zgonu u chorych z CHF obok MVT, bradyarytmii i rozkojarzenia elektromechanicznego, może być zator tętnicy płucnej, rozwarstwienie aorty lub inna przyczyna niearytmiczna. Jednoznaczna weryfikacja przyczyny

zgonu jest trudna lub wręcz niemożliwa w przypadku zgonów, podczas których nie było możliwości rejestracji ECG lub wystąpiły bez obecności lekarza oraz nie wykonano autopsji [235, 242, 243]. Zakwalifikowanie zgonu jako nagłego sercowego może być więc nieprecyzyjne, co skutkuje rozbieżnością w wynikach badań różnych badaczy [243].

NIDCM jest przyczyną około 10% wszystkich przypadków nagłych zgonów wśród dorosłych z CHF [235, 244, 245]. Częstość zgonów i ich przyczyny u chorych z DCM są podobne jak w ogólnej populacji chorych z CHF. W całej populacji pacjentów z DCM (niezależnie od zaawansowania CHF) nagłe zgony stanowią średnio 30% (8-51%) wszystkich zgonów [21, 188, 235]. Komorowe zaburzenia rytmu, zarówno objawowe, jak i bezobjawowe są powszechne w tej grupie chorych. Omdlenia i nagłe zgony rzadko są pierwszą manifestacją choroby [20, 120]. Złośliwe arytmie komorowe są najczęstszą przyczyną nagłego zgonu u chorych z DCM w podgrupie z mniej zaawansowaną postacią CHF ocenianą według klasyfikacji NYHA [235, 244, 245]. Częstość występowania nagłego zgonu jest największa u chorych z klinicznymi wykładnikami bardziej zaawansowanej choroby serca, którzy jednocześnie mają najwyższe ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Inne przyczyny niż VT i/lub VF, takie jak bradykardia, rozkojarzenie elektromechaniczne i pozostałe przyczyny niearytmiczne (w tym zator tętnicy płucnej), stanowią nawet 50% przypadków nagłego zgonu u chorych z zaawansowaną postacią niewydolności serca w przebiegu DCM [246-248].

Proces chorobowy w DCM obejmuje zarówno włókna kurczliwe miokardium jak i układ przewodzący serca [249]. Mechanizm arytmii komorowych w CHF nie jest jednorodny. W badaniach elektrofizjologicznych stwierdzono, że przyczyną odpowiedzialną za SCD u chorych z DCM są tachyarytmie komorowe powstające w mechanizmie „reentry” we włóknach Purkiniego układu przewodzącego oraz mięśnia roboczego serca [235]. Substratem dla ich powstawania jest rozsiany proces, obejmujący przebudowę mięśnia sercowego, polegającą na zbliżnowaceni podwiersdziejowym i śródmiaższowym oraz włóknieniu okołonaczyniowym. Na poziomie komórkowym zaburzenia rytmu są spowodowane zaburzeniami błonowego potencjału spoczynkowego i czynnościowego oraz przewodnictwa międzykomórkowego wskutek zmian przez błonowego transportu jonowego oraz śródkomorowej wymiany wapnia [245]. Istnieje większa skłonność przerośniętego i niewydolnego miokardium do wystąpienia wczesnych następnych depolaryzacji [160, 250, 251]. W uszkodzonym miokardium występuje niejednorodnie

zmniejszona zawartość noradrenaliny oraz liczba receptorów β -adrenolitycznych [252, 253]. Poziom potasu, magnezu i sodu w surowicy jest niższy u chorych z CHF [254]. Zarówno podwyższony poziom krążących katecholamin oraz zaburzenia elektrolitowe mogą sprzyjać powstawaniu późnych następnych depolaryzacji jako aktywności wyzwolonej i patologicznego automatyzmu [255]. Rozciągnięcie oraz naprężenie mięśnia sercowego może wyzwać arytmie komorowe niezależnie od wyżej wymienionych mechanizmów. Podwyższone ciśnienie wstępne i następne skraca bowiem czas repolaryzacji w uszkodzonym miokardium komór i zwiększa skłonność do arytmii komorowych [256]. Występowaniu tachyarytmii komorowych sprzyjają także: wzmożone napięcie układu współczulnego, aktywacja układu renina- angiotensyna -aldosteron, zaburzenia jonowe wywołane stosowaniem diuretyków, proarytmiczny wpływ leków antyarytmicznych oraz leków działających inotropowo dodatnio [249].

Zapobieganie nagłemu zgonowi, który jest jednym z najczęstszych typów śmierci w populacji europejskiej i amerykańskiej, jest wyzwaniem dla współczesnej kardiologii zarówno wśród osób z wysokim ryzykiem zgonu (m.in. z kardiomiopatiami, chorobą wieńcową, niewydolnością krążenia), jak i z niskim prawdopodobieństwem zgonu, czyli wśród potencjalnie zdrowych. Działania profilaktyczne skierowane do ogółu społeczeństwa, czyli populacji niskiego ryzyka zgonu skutkują w skali globalnej istotnym zmniejszeniem liczby zgonów o etiologii sercowo- naczyniowej, w tym nagłych (rycina 1 i 2) [78, 257-260]. Przeżywalność po pozaszpitalnym SCA jest wciąż niska i wynosi 7-10% [261-264]. Poprawę przeżycia w SCA odnotowano jedynie w obserwacjach z interwencją świadków niemedyków, którzy rozpoczynali resuscytację krążeniowo – oddechową i wykonywali defibrylację z zastosowaniem zewnętrznego automatycznego defibrylatora [265, 266] oraz po zastosowaniu terapeutycznej hipotermii [267-269].

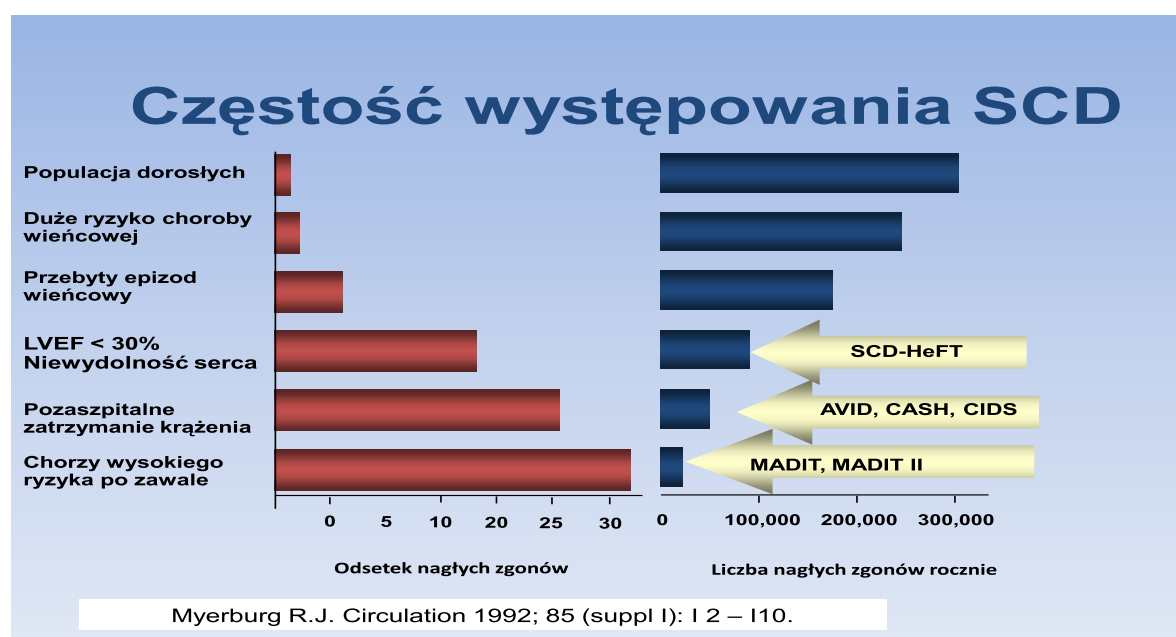
W populacjach najbardziej zagrożonych, czyli u chorych po zawale serca lub z kardiomiopatią rozstrzeniową, zastosowanie konwencjonalnej farmakoterapii niewydolności krążenia zmniejsza śmiertelność, także w mechanizmie arytmicznym [194, 228]. Poprawę przeżycia w CHF stwierdzono w następstwie zastosowania β -adrenolityków [194, 195, 217, 219-221, 270], inhibitorów konwertazy angiotensyny [222-225, 271, 272], antagonistów receptora dla angiotensyny [273-278], antagonisty aldosteronu [228, 229, 279, 280], a nawet statyn [281-287] (rycina 3). Większość leków antyarytmicznych, moczopędnych i inotropowo dodatnich (digoksyna, milrinon, wesnarinon) nie poprawia rokowania, co najwyżej zmniejsza nasilenie objawów klinicznych. Niekorzystne działanie tych grup leków w niewydolności serca polega na ich działaniu proarytmicznym

lub/i inotropowo ujemnym [54, 288-294]. W pierwszych kontrolowanych próbach klinicznych amiodaron zmniejszał częstość nagłych zgonów u chorych z CHF [295-301]. Korzystny efekt był wyrażony także u chorych z DCM o etiologii niewieńcowej, choć nie we wszystkich badaniach [23, 300, 302]. Zmniejszenie śmiertelności oraz liczby tachyarytmii komorowych u chorych z CHF wykazano także dla innych leków antyarytmicznych klasy III (d,l-sotalolu, azimilidu i dronedaronu) [303-305]. W późniejszych badaniach obejmujących chorych z niewydolnością serca głównie wieńc pochodną badania CASH, AVID, CIDS, MAVERIC dowiodły, że ICD jest skuteczniejszy od amiodaronu w prewencji wtórnej SCD, zwłaszcza u chorych z $LVEF \leq 35\%$ i NYHA III-IV [306-309]. Implantacja ICD skutkuje zmniejszeniem śmiertelności także w ramach profilaktyki pierwotnej SCD, co wykazano u chorych z CHF z $LVEF \leq 30-40\%$ w badaniach MADIT I i II, MUSTT, DINAMIT [310-313]. W badaniach tych chorzy z NIDCM choć stanowili mniejszość (10-15%), to odnieśli podobne korzyści ze wszczepienia ICD jak pacjenci z chorobą wieńcową serca (*coronary artery disease*, CAD) [314]. Pierwsze badania (CAT, AMIOVIRT, DEFINITE) obejmujące wyłącznie chorych z NIDCM nie wykazały wyższości ICD nad farmakoterapią w profilaktyce pierwotnej SCD prawdopodobnie ze względów metodologicznych (zbyt mała liczba pacjentów, brak fazy run-in na optymalnej farmakoterapii pozwalającej wykluczyć odwracalną przyczynę DCM) [22- 24, 28]. Następne badania – COMPANION oraz SCD-HeFT oraz metaanaliza Desai i wsp. udowodniły przewagę ICD w profilaktyce pierwotnej nagłego zgonu [27, 29, 30]. W podgrupie pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca z $LVEF \leq 30-35\%$ w klasie NYHA III i IV oporną na standardową farmakoterapię i z poszerzonym zespołem QRS ≥ 120 ms oraz ze stwierdzoną asynchronią między- i śródkomorową pierwsze badania, w tym MIRACLE-ICD, MUSTIC, CONTAK-HF wykazały poprawę jakości życia [315- 317], a kolejne obserwacje, w tym COMPANION i CARE-HF potwierdziły istotne zmniejszenie śmiertelności wskutek zastosowania stymulacji resynchronizującej (CRT) [27, 318]. Badania MADIT-CRT i REVERSE udowodniły, że implantacja układu resynchronizującego chroni przed progresją objawów, a nawet przyczynia się do cofania rozstrzeni lewej komory serca i poprawy jej kurczliwości (tj. wzrostu LVEF) u chorych z $LVEF \leq 30-35\%$, poszerzonym QRS $\geq 120-130$ ms oraz łagodną i umiarkowaną niewydolnością krążenia (klasa NYHA I i II) [319, 320].

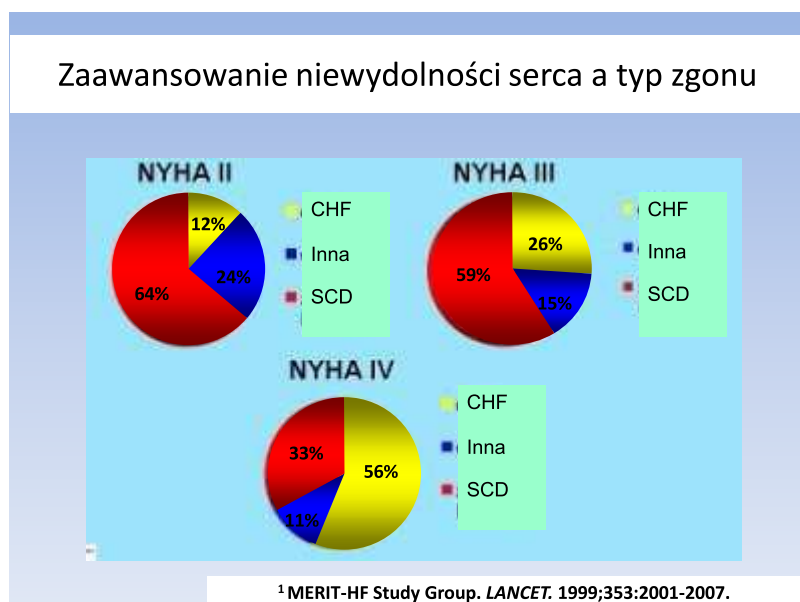
Ponieważ grupa chorych kwalifikujących się do kosztochłonnego leczenia inwazyjnego z wykorzystaniem ICD i CRT jest bardzo duża. Wiadomo, że nie wszyscy odnoszą korzyści (co dotyczy zwłaszcza terapii CRT) istotnym zagadnieniem pozostaje ocena ryzyka SCA wobec aspektów epidemiologicznych i ekonomicznych. Kontynuowane są poszukiwania

nieinwazyjnych, dokładniejszych, a jednocześnie prostych i tanich metod stratyfikacji ryzyka nagłego zgonu. Przykładem tych poszukiwań jest także prezentowana praca, oceniająca wartość predykcyjną turbulencji rytmu zatokowego.

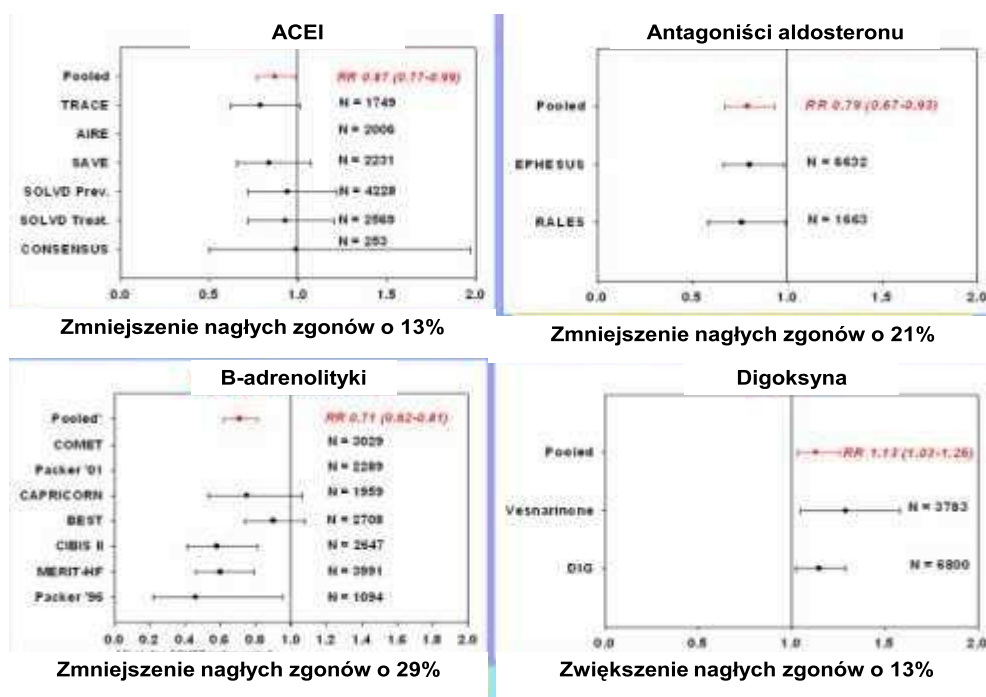
Rycina 1. Bezwzględne liczby i procentowy udział nagłego zgonu w ogólnej populacji i w poszczególnych podgrupach w czasie 1 roku. Pojęcie „populacja ogólna” odnosi się do niewyselekcjonowanej grupy ludzi w wieku ≥ 35 lat, a podgrupy wysokiego ryzyka obejmują osoby z licznymi czynnikami ryzyka pierwszego incydentu wieńcowego. Próby kliniczne, które dotyczyły poszczególnych podgrup chorych, wymieniono po prawej stronie ryciny. AVID – Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators [307]; CASH – Cardiac Arrest Study Hamburg [308]; CIDS – Canadian Implantable Defibrillator Study [307]; LVEF – frakcja wyrzucania lewej komory serca; HF – niewydolność serca; MADIT – Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial [310]; MI – zawał serca; MUSTT – Multicenter UnSustained Tachycardia Trial [321]; SCD-HeFT – Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial [30]. Zmodyfikowano z publikacji Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. SCD. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 85: I2-I10 [257].



Rycina 2. Rodzaj zgonu w zależności od zaawansowania klinicznego niewydolności serca ocenianej według klasyfikacji NYHA. Zmodyfikowano z publikacji MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). Typ zgonu: nagły – SCD, w następstwie progresji niewydolności serca – CHF, pozostałe przyczyny – Inna. LANCET 1999; 353: 2001-2007 [194].



Rycina 3. Wpływ antagonistów enzymu konwertujących angiotensynę II, blokerów receptora angiotensyny II, β -adrenolityków, antagonistów aldosteronu, digoksyny na wystąpienie nagłego zgonu sercowego. Zmodyfikowano z: Raed Abu Sham'a R.A. Prevention of SCD in patients with CHF Device Based Therapy- part 1. 6th. International Congress of Cardiology on Internet, 1-30.11.2009, wykład [322].



2.4. 24 godzinne badanie elektrokardiograficzne metodą holterowską.

Monitorowanie elektrokardiogramu metodą holterowską jest przydatne w ocenie zagrożenia zgonem sercowym, w tym nagłym oraz MVT. Umożliwia bowiem wykrycie zaburzeń rytmu serca, a także elektrokardiograficznych czynników predysponujących do ich wystąpienia, m.in. zmienności rytmu serca, turbulencji rytmu zatokowego, odstępu QT i dyspersji QT, późnych potencjałów, zmienności załamka T, obniżenia odcinka ST [323, 324]. W wykrywaniu groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca badanie holterowskie charakteryzuje się 32-53% czułością, 75-87% negatywną swoistością, 16% pozytywną wartością prognostyczną i 94% negatywną wartością prognostyczną [325]. W latach 80-tych i 90-tych XX wieku uważano, że badanie ECG holterowskie umożliwia wyodrębnienie chorych wysokiego ryzyka nagłego zgonu, pozwala na wybór odpowiedniej strategii postępowania oraz ocenę jego skuteczności, m.in. w doborze leczenia farmakologicznego antyarytmicznego lub kwalifikacji do wszczepienia ICD w niektórych grupach chorych, np. po zawale serca, z kardiomiopatiami oraz ze skurczową niewydolnością lewej komory. Wielu specjalistów nie poleca obecnie wykonywania badania holterowskiego u wszystkich pacjentów z niewydolnością serca. Wskazania zostały ograniczone do diagnostyki kołatań oraz omdleń [326]. Zmiana stanowiska związana była z ograniczeniem powtarzalności metody holterowskiej w wykrywaniu arytmii, a także ocenie skuteczności ich leczenia w oparciu o metodę holterowską. Badania kliniczne takie jak BASIS (*The Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival*), CAST I i II (*The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*), SWORD (*The Survival With Oral d-Sotalol*), które oceniały wpływ leczenia antyarytmicznego flekainidem, mociriziną, d-sotalolem (leków antyarytmicznych klasy IA, IC, III) bezobjawowej ektopii komorowej u chorych z pozawałową niewydolnością serca wykazały wzrost śmiertelności, pomimo, że kontrolnie wykonywane badania holterowskie nie sugerowały działania proarytmicznego, a nawet potwierdzały eliminację arytmii [288, 290, 295, 327]. Coraz częściej ocena zaawansowania dysfunkcji skurczowej lewej komory serca oraz klinicznego zaawansowania objawów niewydolności serca przedkładana jest nad koniecznością stwierdzenia złożonych komorowych zaburzeń rytmu przy wyborze metody profilaktyki SCD [78, 235, 328]. Pomimo zmieniających się zaleceń analiza komorowych zaburzeń rytmu serca zarejestrowanych podczas badania holterowskiego może być użyteczna do oceny rokowania w wyselekcjonowanych grupach chorych z dysfunkcją pozawałową lewej komory, kardiomiopatiami oraz zastoinową niewydolnością krążenia [235, 326].

2.5. Komorowe zaburzenia rytmu.

W 1971 roku Lown i Wolf zaproponowali klasyfikację komorowych zaburzeń rytmu serca mającą na celu stratyfikację zagrożenia nagłym zgonem u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Wyszczególnili 7 klas komorowych zaburzeń rytmu w zależności od ich złożoności: klasę 0 – bez przedwczesnych komorowych pobudzeń, klasę 1 – mniej niż 30 pobudzeń przedwczesnych (ektopii) komorowych (VPB, *ventricular premature beat*) w jednej godzinie dobowego monitorowania ECG, klasę 2 – 30 i więcej ektopii na godzinę, klasa 3 – występowanie pobudzeń wielokształtnych, klasę 4a – występowanie par ektopii komorowych, klasę 4b – występowanie salw złożonych z co najmniej 3 pobudzeń komorowych czyli nieutralizowanych częstoskurczy komorowych (nsVT, *nonsustained ventricular tachycardia*), klasę 5 – występowanie ektopii komorowych typu R-na-T (wskaźnik przedwczesności $\leq 0,85$) [329]. Klasyfikacja ta jest wciąż wykorzystywana w opisach badań holterowskich oraz w publikacjach naukowych pomimo zastrzeżeń dotyczących zbyt wysokiej pozycji pobudzeń wielokształtnych, par oraz pobudzeń typu R-na-T. Wieloośrodkowe badania prowadzone w latach 80-tych wykazały, że częstość zgonów w okresie 2-4 lat po zawale serca zwiększa się stopniowo wraz ze wzrostem liczby ektopii komorowych i osiąga maksymalny poziom na poziomie 10 pobudzeń na godzinę w badaniu holterowskim wykonanym we wczesnym okresie zawału serca, zwłaszcza u chorych z niską LVEF [330, 331]. Dodać należy, że dobową zmienność występowania ektopii komorowych w badaniu holterowskim nie zależy od rodzaju i zaawansowania choroby podstawowej serca i nie ma znaczenia prognostycznego w przewidywaniu zgonu sercowego [332].

Bigger i Morgannroth zaproponowali w latach 80-tych nowy podział arytmii komorowych, który jest obecnie powszechnie używany w praktyce klinicznej i zastąpił klasyfikację Lowna - Wolfa. Znaczenie prognostyczne stwierdzonej arytmii komorowej zostało uzależnione nie tylko od typu arytmii komorowej, ale także od rodzaju oraz zaawansowania choroby podstawowej serca [333]. Wśród tachyarytmii komorowych wydzielono częstoskurcz komorowy czyli sekwencję co najmniej 3 kolejno po sobie występujących pobudzeń komorowych o częstości powyżej 100/min., który określono jako nieutralizowany jeżeli trwa krócej niż 30 sekund oraz utrwalony jeżeli czas jego trwania wynosi ponad 30 sekund. Wyróżniono częstoskurcz komorowy monomorficzny (mVT, *monomorphic ventricular tachycardia*) oraz polimorficzny (pVT, *polimorphic ventricular tachycardia*) w przypadku zmienności morfologii zespołów QRS, w tym częstoskurcz torsade de pointes (TdP VT)

o stopniowo zmieniającym się kierunku. Trzepotanie komór (VFI, *ventricular flagellatio*) rozpoznawane jest w przypadku regularnej sinusoidy (monofazowego kształtu zespołów komorowych łączących się ze sobą bez wyraźnego podziału na zespół QRS i załamek T), a migotanie komór (VF, *ventricular fibrillatio*) jeżeli stwierdzone są niemiernie różnokształtne i różnoamplitudowe fale bez linii izoelektrycznej między poszczególnymi zespołami QRS i częstości przekraczającej 200/min. [333]. Doświadczenia wskazują, że obecność zarówno złożonej arytmii komorowej takiej jak liczna i/lub gromadna ektopia komorowa, nsVT, jak też monomorficzny sVT u osób bez organicznej choroby serca (zwłaszcza młodych i w wieku średnim), a także bez genetycznie uwarunkowanej anomalii kanałów jonowych nie stanowi ryzyka zgonu [170, 328, 330, 333-336]. Polimorficzny częstoskurcz komorowy został oceniony jako czynnik ryzyka zgonu nawet u osób bez organicznej choroby serca [328, 337]. Arytmie komorowe zostały podzielone więc na łagodne (wszystkie formy komorowych zaburzeń rytmu oprócz sVT u osób bez organicznej choroby serca), potencjalnie groźne (złożone formy komorowych zaburzeń rytmu u osób z organiczną chorobą serca) oraz groźne (VF oraz sVT niezależnie od obecności organicznej choroby serca) [333].

Przedwczesne pobudzenia komorowe oraz pary i salwy częstoskurczu komorowego są stwierdzane w niewydolności serca często, nawet u 85% chorych z zaawansowaną przewlekłą skurczową niewydolnością serca [338-341]. Nasilenie komorowej arytmii zależy od stopnia zaawansowania CHF według klasyfikacji NYHA oraz stopnia rozstrzeni lewej komory, a nie od etiologii choroby podstawowej [122, 342, 343]. Epizody nsVT występują zazwyczaj u 35÷55% chorych z CHF, choć rozpiętość ich występowania jest duża i wynosi 15% ÷ 90%. Wykazano korelację rozpowszechnienia nsVT od nasilenia objawów klinicznych CHF oraz rozstrzeni lewej komory serca [124, 170, 225, 239, 330, 340, 342-345]. Epizody nsVT stwierdzono u 15-20% chorych z CHF w klasie NYHA I-II i u 50-70% w klasie NYHA IV [122, 340, 342, 343]. Nie udowodniono zależności nsVT od etiologii choroby podstawowej [330, 334, 340, 342, 343, 345]. Istotnym czynnikiem patogennym skutkującym niestabilnością elektryczną i nagłym zgonem są nie tylko zmiany anatomiczne, ale także elektrofizjologiczne występujące w sercu [235].

Doniesienia naukowe w latach 70-tych i 80-tych wskazywały, że wraz ze wzrostem liczby ektopii komorowych (ponad 10/dobę) oraz złożoności arytmii (pary, pobudzenia typu R-na-T, nsVT) zwiększa się prawdopodobieństwo zgonu. Zależność tę wykazywano m.in. u chorych po zawale serca i z obniżoną LVEF [329-331]. Badania te dotyczyły pacjentów leczonych heparyną lub fibrynolitycznie z powodu zawału serca oraz chorych z CHF, u których nie

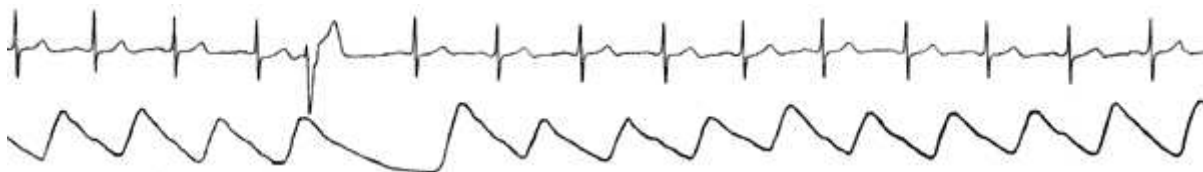
stosowano rutynowo ACEI oraz β -adrenolityków [329-331, 346]. Późniejsze badania, takie jak ATRAMI (*The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction Study*), EMIAT, GESICA, Captopril-Digoxin Multicenter Study, V-HeFT II, Veterans Affairs CHF STAT także wskazywały na niekorzystne rokowanie u pacjentów z CHF z obniżoną kurczliwością lewej komory serca o etiologii niedokrwiennej lub mieszanej oraz z obecnością złożonej arytmii komorowej. Pacjentów z wysokim ryzykiem zgonu, w tym nagłego identyfikowała liczna VPB, pary i nsVT [297, 344, 346-349]. W badaniu Captopril-Digoxin Multicenter Study obecność VPB, par oraz nsVT w analizie jednoczynnikowej predysponowała do zgonu. Obecność co najmniej 2 epizodów nsVT zwiększała 3-krotnie ryzyko umieralności ogólnej i była niezależnym czynnikiem nagłego zgonu [347]. W badaniu V-HeFT II obecność nsVT i par VPB identyfikowało chorych z wysoką śmiertelnością [348]. Podobnie badanie GESICA, które objęło chorych z jawną klinicznie CHF o mieszanej etiologii, ze śr. LVEF 18,6% stwierdzono, że zarówno umieralność ogólna, nagła jak i skutek dekompensacji CHF była wyższa u chorych z nsVT (odpowiednio 50,3% vs. 30,9, RR= 1,69; 8,7% vs. 23,7%, RR= 2,77; 17,5% vs. 20,8%, p= 0,22) [349]. W badaniu ATRAMI wykazano istotne rokowniczo znacznie nsVT jako czynnika ryzyka nagłego zgonu u chorych po zawale serca [346]. Związek między nsVT a nagłym zgonem był bardziej widoczny u chorych z zaburzeniami funkcji skurczowej lewej komory po zawale serca, zwłaszcza w pierwszym roku obserwacji, kiedy śmiertelność była najwyższa [350]. Natomiast Hohnloser i wsp. nie wykazali związku pomiędzy nsVT z nagłym zgonem sercowym w niedokrwiennej CHF [351]. Wykazano także, że stwierdzenie złożonej arytmii komorowej, m.in. nsVT u osób zdrowych oraz chorych bez istotnego uszkodzenia mięśnia sercowego nie wpływa niekorzystnie na rokowanie [235, 333, 334, 336]. Występowanie nsVT jest czułym (80%), ale mało specyficznym (31%) wskaźnikiem nagłego zgonu u chorych z CHF [328]. U chorych z zachowaną wydolnością krążenia, tj. niższą klasą NYHA większą wartość prognostyczną mają nsVT, zaś w zaawansowanej CHF większe znaczenie rokownicze wykazują wskaźniki hemodynamiczne takie jak obniżona LVEF oraz wysoka NYHA [75, 235].

2.6. Turbulencja rytmu zatokowego serca.

2.6.1. Definicja.

Turbulencją rytmu zatokowego (HRT) nazywamy fizjologiczną, dwufazową odpowiedź węzła zatokowego na przedwczesny skurcz komorowy. Odpowiedź ta składa się z krótkiej fazy wczesnego przyspieszenia występującego po pauzie poekstrasystolicznej oraz następczego zwolnienia częstości rytmu serca (rycina 4) [246, 352, 353].

Rycina 4. Fizjologiczna reakcja węzła zatokowego oraz ciśnienia tętniczego (fali tętna w aorcie) [wg www.h-r-t.org].



HRT opisywana jest najczęściej przez dwa liczbowe parametry, tj. początek turbulencji (TO - turbulence onset) oraz nachylenie turbulencji (TS - turbulence slope) (rycina 5).

Początek turbulencji - TO jest momentem zmniejszenia wydłużenia odstępu RR po przerwie wyrównawczej, a nachylenie turbulencji - TS wskazuje, jak szybko zmienia się długość odstępu RR po przerwie wyrównawczej [246, 352, 353]. Obie wartości oblicza się na podstawie danych uzyskanych w czasie rejestracji ECG metodą holterowską – najczęściej 24 godzinnej, ale także krótkiej – 10 minutowej lub dokonanej podczas badania elektrofizjologicznego [180, 246-248, 353, 354]. Parametr TO wyraża w sposób liczbowy (procentowy) krótką fazę wstępnego przyspieszenia (zwykle trwającą około 2-4 cykli rytmu zatokowego). Parametr TS opisuje prędkość narastania późnej deceleracji rytmu serca. Definiuje się go jako maksymalne dodatnie nachylenie linii regresji, obliczonej dla dowolnej sekwencji pięciu kolejnych odstępuów RR z pierwszych 15-20 odstępuów rytmu zatokowego po PVC. TS wyrażane jest w ms/odstęp RR [247, 353, 355].

Opisywane są także inne parametry charakteryzujące HRT, ale nie stwierdzono, aby znacząco lepiej opisywały one zjawisko HRT niż TO i TS [356-360].

2.6.2. Mechanizm turbulencji rytmu zatokowego.

Mechanizm fizjologiczny HRT nie jest do końca poznany, ale uważa się, że jest on spowodowany odruchem z baroreceptorów, co wykazano zarówno w badaniach eksperymentalnych jak i klinicznych, zarówno u osób zdrowych jak i z chorobą wieńcową oraz niewydolnością serca o różnej etiologii [358, 361-364]. Rytm serca jest kontrolowany przez bezpośredni wpływ nerwu błędnego na aktywność węzła zatokowego oraz prędkość przewodzenia w węźle przedsionkowo-komorowym. Czas opóźnienia reakcji serca na aktywację nerwu błędnego jest bardzo krótki i wynosi około 450-700 ms. Serce reaguje więc natychmiast, z uderzenia na uderzenie, na każdą zmianę aktywności nerwu błędnego w odpowiedzi na odruch z baroreceptorów, czyli na zmianę ciśnienia tętniczego. Przedwczesny skurcz komorowy wywołuje krótkotrwałe zaburzenie w ciśnieniu tętniczym (niska amplituda w czasie skurczu przedwczesnego i wysoka w kolejnym, zatokowym skurczu serca) (rycina 5). Jednoczesna rejestracja fali ciśnienia tętniczego i rytmu serca wskazuje, że podczas PVC oraz przerwy wyrównawczej dochodzi do natychmiastowego obniżenia ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, co skutkuje odciążeniem baroreceptorów tętniczych w łuku aorty i w tętnicy szyjnej z następczym zmniejszeniem napięcia nerwu błędnego i jego wpływem na rytm serca. Obniżenie ciśnienia tętniczego utrzymuje się przez kilka pierwszych uderzeń po PVC wraz z przejściowym zmniejszeniem aktywności nerwu błędnego w tym czasie. To zjawisko odpowiada prawdopodobnie za wczesną fazę przyspieszenia rytmu serca po PVC, czyli za wartość parametru TO. Następnie ciśnienie krwi podwyższa się, wywierając działanie na baroreceptory, a aktywność nerwu błędnego znowu się zwiększa i dochodzi do zwolnienia rytmu serca w tzw. późnej fazie, która jest wyrażana jako TS. Zatem w przypadku, kiedy autonomiczna kontrola serca nie jest zaburzona to opisana powyżej krótka zmiana w ciśnieniu występująca po PVC jest rozpoznawana przez baroreceptory z natychmiastową odpowiedzią w postaci HRT (rycina 4,6). W przypadku zaburzenia funkcji autonomicznej kontroli rytmu serca odpowiedź ta jest osłabiona lub całkowicie zniesiona (rycina 7). Dochodzi bowiem do nagłego podwyższenia ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w pierwszym uderzeniu po PVC na skutek potencjalizacji poekstrasystolicznej. Efekt ten kompensuje zmniejszone obniżenie ciśnienia krwi i powoduje aktywację baroreceptorów. Ta zwiększona aktywność nerwu błędnego ogranicza fazę prezentacji rytmu serca i wówczas nie obserwuje się typowej zmiany dla HRT.

2.6.3. Ocena ilościowa parametrów turbulencji rytmu zatokowego.

Turbulence Onset (TO) określa procentową różnicę między częstością serca tuż po przedwczesnym skurczu komorowym i częstością serca przed tym skurczem. Jest ono różnicą między średnim czasem trwania pierwszych dwóch pobudzeń zatokowych następujących po PVC oraz średnim czasem trwania ostatnich dwóch pobudzeń zatokowych poprzedzających PVC, podzieloną przez średni czas trwania ostatnich dwóch pobudzeń zatokowych poprzedzających PVC. Jak już wspomniano wartość TO wyrażana jest w procentach.

TO oblicza się więc używając poniższego równania

$$TO = \frac{(RR_1 + RR_2) - (RR_{-2} + RR_{-1})}{RR_{-2} + RR_{-1}} * 100 (\%)$$

gdzie RR_{-2} i RR_{-1} oznaczają 2 pobudzenia zatokowe poprzedzające skurcz komorowy, a RR_1 i RR_2 oznaczają 2 pierwsze pobudzenia zatokowe tuż po skurczu komorowym [247].

Wstępnie TO określa się dla każdego pojedynczego przedwczesnego skurczu komorowego a następnie uśrednia się wszystkie wartości TO z analizowanego zapisu ECG. Wartości dodatnie TO oznaczają zwolnienie i odpowiadają nieprawidłowej reakcji, zaś ujemne przyspieszenie rytmu zatokowego wyrażają reakcję prawidłową [247].

Turbulence Slope (TS) odpowiada najbardziej stromej (maksymalnie dodatniej) linii regresji przeprowadzonej przez każde 5 kolejnych odstępów prawidłowego rytmu w tachogramie kolejnych odstępów RR z pierwszych 15-20 odstępów rytmu zatokowego po PVC. Odpowiada ona za przyspieszenie rytmu – czyli reakcji prawidłowej. Płaska linia regresji informuje o braku zmienności rytmu, oznaczającą nieprawidłową reakcję. Wartość TS wyrażana jest w ms/odstęp RR [246].

Obliczenia wartości parametrów HRT dokonuje się ostatecznie z uśrednienia wszystkich pomiarów poszczególnych ektopii komorowych w badaniu holterowskim ECG spełniających kryteria analizy (rycina 8).

Algorytm służący do oceny HRT może dostarczyć użytecznych informacji pod warunkiem, że czynnik wyzwalający HRT był rzeczywiście przedwczesnym skurczem komorowym (a nie jest np. artefaktem, załamkiem T). Ponadto, należy ustalić czy rytm zatokowy następujący po skurczu zatokowym jest wolny od zaburzeń rytmu, artefaktów i pobudzeń niewłaściwie sklasyfikowanych. W celu spełnienia wymienionych warunków stosowane są filtry wykluczające z analizy HRT takie odstępy RR, które są krótsze niż 300 ms, dłuższe niż 2000 ms, dla których różnica do czasu poprzedzającego pobudzenia zatokowego jest dłuższa niż 200 ms lub różnica do odstępu referencyjnego (średnia z 5 ostatnich pobudzeń zatokowych) jest dłuższa niż 20%. Dodatkowo obliczenia HRT ograniczone są do: pobudzeń komorowych występujących co najmniej 20% przed oczekiwanym pobudzeniem zatokowym (20% przedwczesność) oraz przerw postekstrasystolicznych dłuższych co najmniej o 20% od odstępów rytmu zatokowego [246, 353, 355].

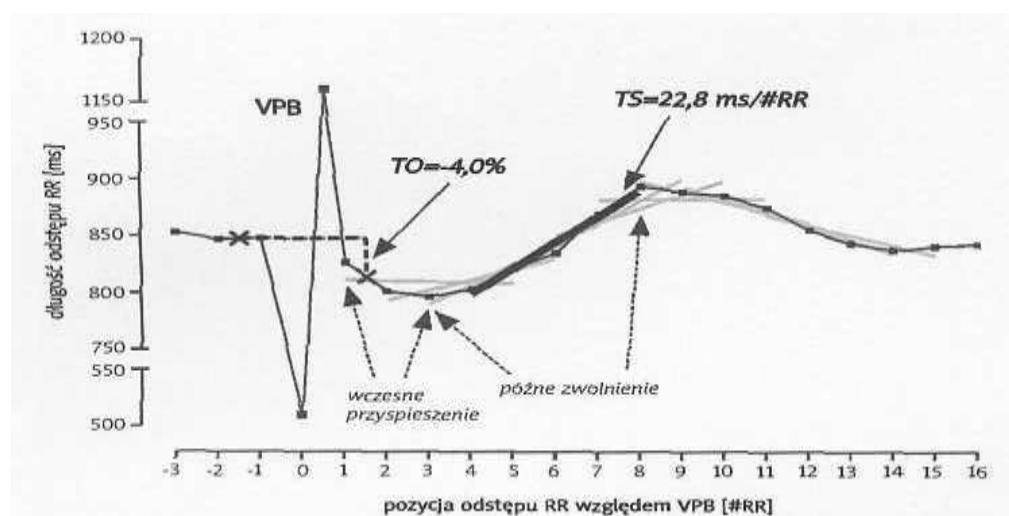
Nie ma jednoznacznego stanowiska dotyczącego minimalnej liczby VPB niezbędnej do prawidłowej analizy HRT. Według autorów metody do oceny HRT wystarcza 1 pobudzenie przedwczesne [246]. Istnieją jednak dane wskazujące, że wartości parametrów HRT w dużym stopniu zależą od liczby VPB oraz od średniej częstości akcji serca [365, 366]. Znamienne wyższe wartości TS obserwowano u osób z nieliczną ektopią komorową (mniej niż 10 VPB), a także z wolniejszym rytmem serca [365-368]. Nie wyjaśniono dotychczas czy jest to czysto matematyczna zależność czy też wynika z realnie niższego ryzyka zgonu u chorych charakteryzujących się mniejszą liczbą VPB lub wolniejszą akcją serca. Niektórzy autorzy sugerują, że ocena HRT w celu stratyfikacji ryzyka powinna dotyczyć jedynie osób, u których stwierdza się co najmniej 5 [369-371] lub 10 VPB w zapisie holterowskim [365, 366].

W większości badań klinicznych przyjęto za wartości prawidłowe TO <0% oraz TS >2,5 ms/odstęp RR. Powyższe wartości odcięcia TO i TS zostały zaproponowane przez Schmidta i wsp. w oparciu o wyniki 3 dużych badań obejmujących 2646 pacjentów po zawale serca [246]. Niektórzy badacze przyjmowali inne wartości odcięcia, przyjmując zasadę, że dla każdej badanej populacji należy wyznaczać wartość odcięcia dla parametrów HRT indywidualnie [180, 372-374].

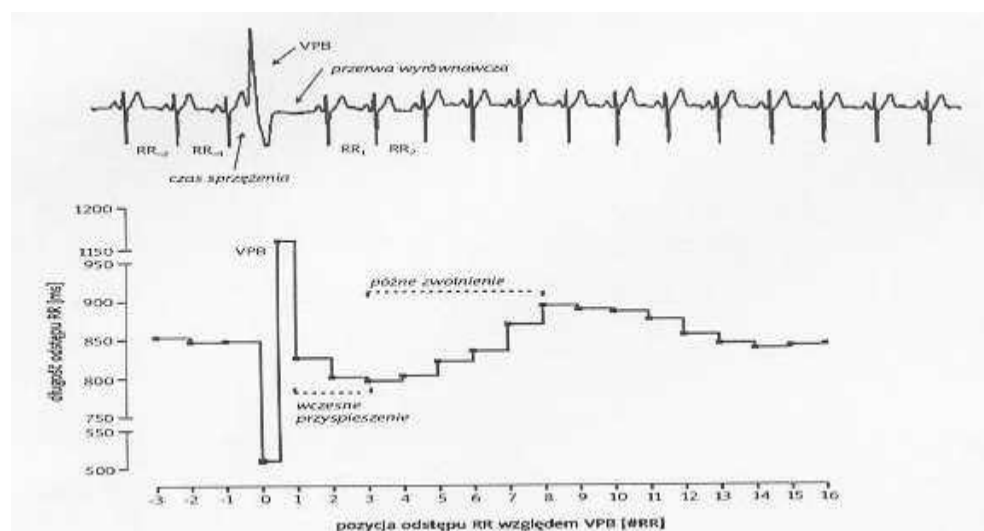
Wartość predykcyjna parametrów HRT (TO i TS) była oceniana samodzielnie, jak też łącznie, a także wspólnie z innymi parametrami nieinwazyjnymi elektrokardiograficznymi, elektrokardiograficznymi i klinicznymi. W ocenie ryzyka wystąpienia danego punktu końcowego HRT klasyfikuje się zazwyczaj w trzech, a niekiedy czterech kategoriach: HRT 0

– jeżeli TO i TS są prawidłowe; HRT 1 – jeżeli jeden z parametrów jest nieprawidłowy oraz HRT 2 – jeżeli oba parametry są patologiczne. W przypadku niemożności analizy HRT (braku VPBs spełniających kryteria wymienione powyżej) przy obecności rytmu zatokowego badacze albo klasyfikują pacjentów do kategorii HRT0 lub tworzą 4-tą kategorię – HRTØ [101, 246, 247, 375, 376]. Analiza porównawcza kategorii HRT0 i HRTØ wykazała, że rokowanie w obu tych podgrupach jest porównywalnie korzystne [369].

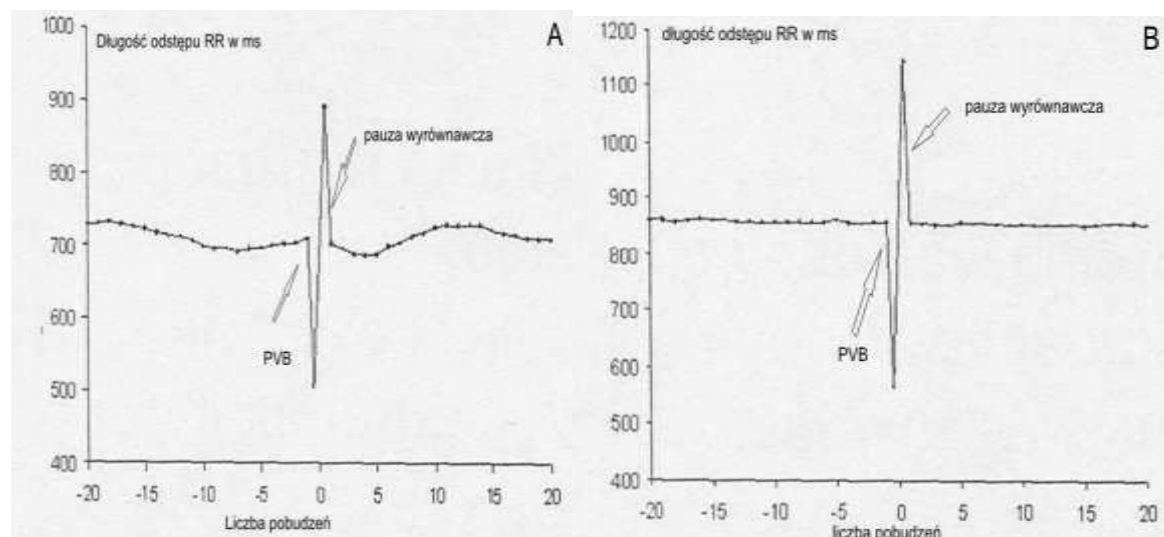
Rycina 5. Początek turbulencji (TO - turbulence onset) oraz nachylenie turbulencji (TS - turbulence slope) – dwa podstawowe parametry HRT. Rycina z pracy Guzik P. i wsp. [375].



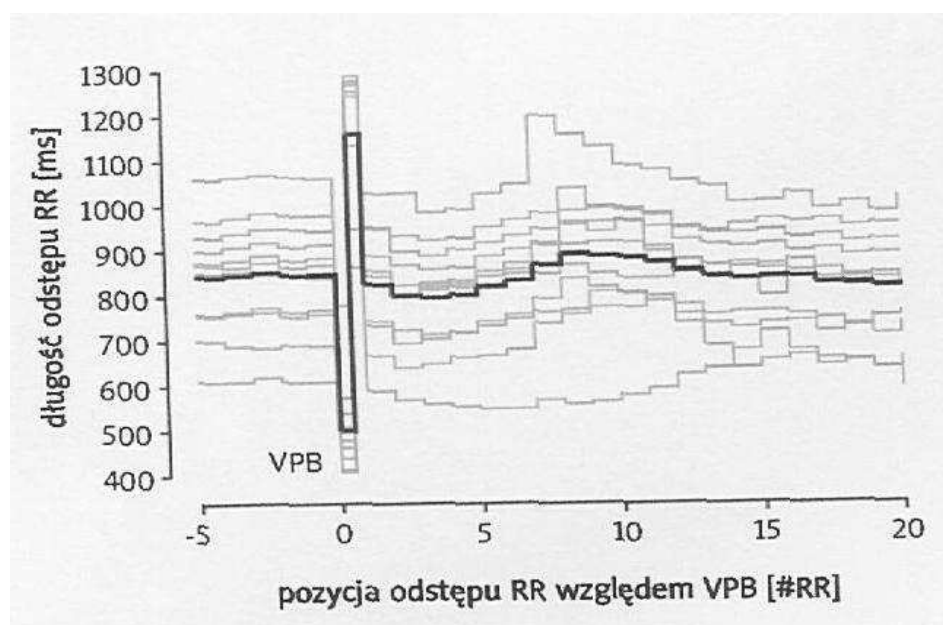
Rycina 6. Dwufazowa odpowiedź węzła zatokowego na przedwczesny skurcz komorowy. Odpowiedź ta składa się z krótkiej fazy wczesnego przyspieszenia, po której następuje zwolnienie częstości serca. VPB – przedwczesne pobudzenie komorowe, RR - odstęp pomiędzy dwoma kolejnymi pobudzeniami rytmu serca (ściślej – maksymalnymi wychyleniami zespołów QRS) w zapisie ECG holterowskiego. Rycina z pracy Guzik P. i wsp. [375].



Rycina 7. "Lokalny tachogram": Występujące po przedwczesnym pobudzeniu komorowym (PVC) odstępy RR skracają się, a następnie po kilku pobudzeniach wydłużają. Odstępy RR stopniowo wydłużają się pomiędzy 6 a 12-tym pobudzeniem i mogą powrócić do wyjściowej (tj. sprzed PVC) długości. A. Fragment ECG holterowskiego oraz lokalny tachogram u pacjenta z DCM z dobrym rokowaniem, tj. bez epizodów VT. HRT jest prawidłowe. B. Fragment ECG holterowskiego oraz lokalny tachogram u pacjenta z DCM, u którego wystąpił VT. HRT jest praktycznie nieobecne. Zmodyfikowane wg. [180].



Rycina 8. Tachogram odstępow RR uzyskany z uśrednienia analizy wszystkich ektopii komorowych. Rycina z pracy Guzik P. i wsp. [375].



2.6.4. Turbulencja rytmu zatokowego u osób zdrowych.

Wartości parametrów HRT u osób zdrowych oceniali Diaz, Grimm, Lindgren, Tuomainen, Schwab, Sestito wraz ze swoimi zespołami [367, 377-381]. U osób zdrowych średnia wartość TO wynosiła $-2,7\% \div -2,3\%$, zaś średnia wartość TS wynosiła $11,0 \div 19,2$ ms/odstęp RR. Schwab i wsp. oraz Bauer i wsp. zaobserwowali, że podstawowa częstość rytmu zatokowego, płeć oraz wiek może mieć wpływ na wartość parametrów HRT [359, 367, 381, 382]. U osób starszych występowało osłabienie HRT, a u kobiet redukcja TO [367]. U mężczyzn TS, a u obu płci TO zależało od częstości rytmu zatokowego poprzedzającego VPB [381]. Natomiast Davies, Grimm i Lindgren nie stwierdzili wpływu płci na HRT [362, 378, 379]. Nieprawidłowe parametry HRT stwierdzano u niewielkiej populacji osób zdrowych, ale dotychczas nie wyjaśniono jednoznacznie przyczyny tego faktu [358, 367, 378, 383]. Może ono zależeć od wpływu różnych zjawisk takich jak oddychanie lub sen na zmienność rytmu serca [355, 367, 368, 370, 375, 378, 380, 381]. Nie można także zapominać o fakcie, że częstość występowania komorowych zaburzeń rytmu zwiększa się wraz z wiekiem [384, 385], a niektórzy autorzy wykazywali, że wartość parametrów HRT zależała od liczby VPB [358, 365, 366, 386]. Wiadomo także, że brak VPB jest objawem korzystnym rokowniczo [259]. Z powodu braku VPBs lub nielicznych VPBs niespełniających kryteriów wymienionych powyżej, analiza HRT jest często niemożliwa u zdrowych ludzi jak i chorych, zwłaszcza u dzieci i młodych dorosłych [375]. Odsetek chorych, u których mimo występowania rytmu zatokowego i VPB w zapisie holterowskim nie można przeprowadzić analizy HRT ze względu na eliminację wszystkich VPB przez algorytmy filtrujące jest duży i wynosi 20-40% [387].

2.6.5. Czynniki wpływające na wartość parametrów turbulencji rytmu zatokowego.

W licznych pracach udokumentowano związek parametrów turbulencji rytmu serca z niektórymi zmiennymi klinicznymi (wiek, LVEF, współistniejąca cukrzyca ze współistniejącą neuropatią) i elektrokardiograficznymi (średnia częstość rytmu serca, HRV, wrażliwość baroreceptorów) [363, 364, 380, 388].

Wyniki dotyczące wpływu płci na wartość parametrów HRT nie są jednoznaczne. Część badaczy nie wykazała zależności HRT od płci w populacjach osób zdrowych [378, 379], jak i w populacji pacjentów po zawale serca [389] oraz z CHF [362]. Inni natomiast donosili

o wpływie płci na HRT, ale nie określono jednoznacznie charakterystyki tej zależności [367, 381].

Wykazano natomiast wpływ wieku na parametry HRT. Wraz z wiekiem obserwuje się obniżenie wartości TS i wzrost TO, co może być następstwem zmniejszonej podatności naczyń na odruch z baroreceptorów [367, 373, 381]. Stein, który oceniał w badaniu The Cardiovascular Health Study osoby starsze (>65 lat), stwierdził zależność TS od wieku oraz korelację z ryzykiem sercowo-naczyniowym [390]. Także Cygankiewicz oceniając HRT u chorych ze stabilną chorobą wieńcową wykazała, że były częściej nieprawidłowe u osób > 60 r.ż. [373].

Niższe wartości TS i wyższe wartości TO obserwuje się u pacjentów z obniżoną LVEF [373, 391, 392], z niewydolnością serca [193, 391, 393, 394] oraz u chorych z uszkodzeniem autonomicznego układu nerwowego w przebiegu cukrzycy [395].

Istnieje także zależność parametrów turbulencji rytmu serca, w szczególności TS, od średniej częstości akcji serca i liczby VPB [358, 359, 365, 381, 386, 396]. Na przykład Chen i wsp. stwierdzili, że wartości TO i TS były bardziej patologiczne przy zwiększeniu się częstości VPBs w analizowanych 2- i 5- minutowych przedziałach czasowych także w populacji osób zdrowych. U osób z wolniejszą średnią akcją serca i niewielką liczbą VPB obserwuje się wyższe (korzystniejsze) wartości TS [386]. Nie wyjaśniono jednak do tej pory, czy jest to czysto matematyczna zależność, czy rzeczywiste odzwierciedlenie mniejszego ryzyka u tych pacjentów. Zaobserwowano również związki wartości HRT z parametrami HRV ocenianymi zarówno w analizie czasowej, jak i częstotliwościowej u chorych ze stabilną chorobą wieńcową [365, 380, 397], po zawale serca [248], prolapsem mitralnym [398] jak i niewydolnością serca [198, 376, 391]. Stwierdzano obecność korelacji TO i TS z parametrami HRV, przy czym zależność ta była silniej wyrażona dla TS [198, 397]. Związek wartości TS i mocy widma niskich częstotliwości (LF) może wskazywać, że HRT odzwierciedla odruchy z baroreceptorów. Nie ma natomiast jednoznacznych opinii czy istniejąca zależność HRT z częstością rytmu serca, liczbą VPB oraz korelacja z wrażliwością baroreceptorów i wskaźnikami HRV osłabia czy zwiększa wartość predykcyjną HRT. Kurpesa i wsp. oceniając dynamikę zmian parametrów HRT i HRV u pacjentów w 1-szym roku po ostrym zawale serca leczonym pierwotną angioplastyką stwierdzili, że parametry SDNN i Triangle Index uległy normalizacji. Natomiast kierunek zmian TO i TS był zmienny i u 47% co najmniej jeden z nich przybrał wartość bardziej patologiczną w stosunku do wartości wyjściowych. Kierunek zmian HRT przewidywały wartości analizy HRV, zwłaszcza LF/HF [399, 400].

Wartość parametrów HRT zależy od obecności choroby organicznej serca oraz jej zaawansowania. M.in. Trzos, Szymanowska, Malberg, Fazio i Koyama należą do grupy badaczy, którzy stwierdzili większą częstość występowania nieprawidłowych wartości parametrów HRT u chorych z CHF w porównaniu z osobami zdrowymi, a różnica była jeszcze większa w przypadku chorych, którzy zmarli w czasie obserwacji [193, 198, 372, 393, 394].

Badacze programu MUSIC, obejmującego 576 chorych z niewydolnością serca i rytmem zatokowym stwierdzili, że wartość HRT zależy od czasu trwania QRS, średniej częstości rytmu zatokowego w badaniu holterowskim, liczby ektopii komorowej oraz parametrów HRV, a także objawów klinicznych niewydolności krążenia (obecność trzeciego tonu, obrzęków obwodowych, wypełnienia żył szyjnych, zastoju płucnego) oraz klasy NYHA, LVEF, LVEDD [376, 391]. Szymanowska i Koyama także wykazali zależność parametrów HRT od klasy NYHA u chorych z niewydolnością serca [193, 372]. Szymanowska i wsp. potwierdziła dodatkowo korelację parametrów HRT z wywiadem MVT oraz poziomem BNP [193]. Lanza i wsp. stwierdzili natomiast u chorych z niestabilną chorobą wieńcową korelację TS i TO z poziomem CRP, będącego wykładnikiem stanów zapalnych [374].

Cygankiewicz, Watanabe M. i Hallstrom wykazali obecność zmienności dobowej parametrów HRT w badaniach obejmujących pacjentów z chorobą wieńcową serca [366, 401, 402].

Typową reakcję HRT opisano także po krótkich epizodach nsVT, przy czym była ona mocniej wyrażona niż po izolowanych VPBs [403]. Natomiast HRT oceniane po przedwczesnych pobudzeniach przedsionkowych (atrial premature complexes, APBs) wykazywały inną charakterystykę niż obserwowana po VPBs [379, 404-407]. Powodem tej odmienności jest fakt, że rytm serca nagle zwalnia się po APBs z następczym powrotem do wartości wyjściowych z następującym po tym momencie opóźnionym zwolnieniem rytmu. Wpływ automatyzmu węzła zatokowo-predsionkowego na wczesną fazę po APBs przeważa nad komponentą autonomiczną [408]. Późne zwolnienie rytmu serca po APBs jest rezultatem wpływu odpowiedzi baroreceptorów na zmianę ciśnienia tętniczego jak po VPBs. Na taką reakcję skazują korelacje między TS po APBs i VPBs stwierdzone w badaniach elektrofizjologicznych [404, 405], holterowskich [379, 406, 409] oraz w testach z fenylefryną [409]. Wartość TS po APBs jest mniejsza niż po VPBs [406]. Różnica tłumaczona mniejszą zmiennością ciśnienia tętniczego i następczej reakcji baroreceptorów po APBs niż VPBs wskutek efektywniejszego hemodynamicznie skurczowi komór i krótszej przerwy poekstrasystolicznej. Większa wartość TS po VPBs spowodowana jest wpływem aktywacji nerwu błędnego oraz wydłużeniem wstępnej akceleracji rytmu serca. Zatem zaburzenie

zmienności rytmu serca w obu fazach HRT zwiększa TS po VPBs. TS po APBs może być zmniejszony wskutek zmian wczesnej i późnej deceleracji [406].

U pacjentów z cukrzycą było stwierdzane zaburzone HRT zarówno populacji bez przebytego zawału serca [392, 410], jak i po zawale serca we wczesnym okresie [395, 411, 412] oraz w odległej obserwacji [389]. Patologia ta występuje niezależnie od obecności neuropatii cukrzycowej, ale koreluje z jej nasileniem. Balcioğlu i wsp. ocenili, że kardiologiczna postać neuropatii autonomicznej u pacjentów z cukrzycą typu 2 bez ewidentnej choroby serca powoduje obniżenie TS proporcjonalnie do nasilenia neuropatii. Nie stwierdzili natomiast różnicy TO pomiędzy grupami z i bez neuropatii [392]. Podobnie w populacji EMIAT, obejmującej chorych po zawale serca, którzy nie otrzymywali amiodaronu, wykazano wpływ cukrzycy na TO i TS [395]. Barthel i wsp. w populacji pacjentów po zawale serca, leczonych reperfuzyjnie stwierdzili, że współistnienie cukrzycy wiązało się z 2-krotnie częstszym występowaniem HRT2. W analizie jednoczynnikowej cukrzyca wiązała się z 3,6-większym ryzykiem zgonu. Natomiast współistnienie cukrzycy oceniane w analizie wieloczynnikowej wspólnie z LVEF $\leq 30\%$, wiekiem ≥ 65 lat oraz HRT1 lub 2 związane było z 2,5-częstszym wystąpieniem zgonu [369].

Opisywane były zaburzenia napięcia układu autonomicznego u osób z otyłością. Jednakże Avsar i wsp. nie stwierdzili różnicy parametrów HRT u osób otyłych bez współistniejących chorób w porównaniu ze szczupłymi i zdrowymi [413].

Cagirci i wsp. porównali wartości parametrów HRV i HRT u osób palących papierosy tzw. „ciężkich palaczy” czyli wypalających ponad 20 sztuk dziennie z niepalącymi. Stwierdzili, że grupa palących charakteryzowała się wyższymi TO w porównaniu z niepalącymi. TO korelowało z liczbą wypalanych papierosów. Nie stwierdzono istotnej różnicy TS między badanymi grupami [414].

Kilic i wsp. wykazali na małej grupie chorych z blokiem całkowitym przedsionkowo – komorowym bez organicznej choroby serca ze wszczepionym stymulatorem serca i stymulacją komór sterowaną rytmem zatokowym (stymulacja VDD), że wartości HRT były bardziej patologiczne w porównaniu z kontrolną grupą osób zdrowych. Wnioskowano, że zmiana przebiegu depolaryzacji komór prowadzi do niekorzystnej modulacji autonomicznej, wyrażonej zwłaszcza w wartościach TO [415].

Większość badań dotyczących HRT przeprowadzano wykorzystując 24- godzinne rejestracje ECG metodą holterowską. Za taką metodologią przemawia m.in. doniesienie Malberga, który oceniał HRT w krótkich 30 min. rejestracjach holterowskich ECG w nielicznej grupie

chorych z DCM oraz osób zdrowych. Stwierdził, że analiza HRT była możliwa zaledwie u 10 - 24% krótkich rejestracji z powodu braku VPB [393].

Kilka doniesień dotyczyło wpływu podstawowej aktywności autonomicznej na HRT. Prawidłowa reakcja HRT może być praktycznie zniesiona przez blokadę układu przywspółczulnego po zastosowaniu atropiny czyli po zablokowaniu receptorów muskarynowych. U osób bez organicznej choroby serca atropina powodowała istotne obniżenie TS oraz wzrost TO. Ten efekt atropiny był obserwowany także w przypadku jednoczesnego zastosowania β -adrenolityku. Można więc wnioskować, że zjawisko HRT jest w istotny sposób uzależnione od odruchu z układu przywspółczulnego [363, 364, 416, 417].

Lin i wsp. nie stwierdzili istotnej zmiany HRT po zastosowaniu β -adrenolityka (esmololu) u osób bez organicznej choroby serca [364]. Natomiast Bonnemeier i wsp. w randomizowanym badaniu porównującym karwedilol (β_1 , β_2 , α_1 -bloker) i metoprolol (β_1 -bloker) w niewyselekcjonowanej populacji chorych we wczesnej fazie po zawale serca wykazali odmienny efekt tych β -adrenolityków, co wynikało prawdopodobnie z różnicy w ich selektywności [418]. Zaobserwowali trend w kierunku zmniejszenia wartości TO w grupie karwedilolu oraz istotnego statystycznie zwiększenia wartości w grupie metoprololu. Różnice zinterpretowano jako wpływ α_1 -blokady oraz odmiennej odpowiedzi z baroreceptorów [194]. Lin w 3-miesięcznej w obserwacji nierandomizowanej populacji pacjentów z zaawansowaną niewydolnością krążenia leczonych atenololem wykazał istotne zwiększenie TS i brak wpływu na TO [388]. Brak wpływu β -adrenolityków na TS wykazali natomiast Ortak i wsp. oraz Jokinen i wsp. w rocznej obserwacji pacjentów po zawale serca leczonych β -adrenolitykami (100% vs. 96%) oraz ACEI (87% vs 42%) [419, 420]. Ortak i wsp. stwierdzili także, że TO pozostało niezmienione [420]. Natomiast Jokinen i wsp. wykazali istotne obniżenie TO [419]. Wyniki tych badań są zgodne z mechanizmem działania β -adrenolityków, które nie powodują całkowitej blokady układu współczulnego, lecz działają przede wszystkim zwalniając aktywność węzła zatokowo – przedsionkowego i w ograniczonym stopniu wpływają na opór obwodowy. Wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego, które wpływa na późną fazę zjawiska HRT nie jest istotnie zmieniony przez β -blokade. Ostatecznie późne zwolnienie rytmu serca z powodu zachowanej odpowiedzi z nerwu błędnego pozostaje niezmienione. Dynamika ciśnienia tętniczego nie zostaje istotnie zmieniona nawet po blokadzie nerwu błędnego [363], a istotnie ulega obniżeniu u chorych z uszkodzeniem sercowo-naczyniowej komponenty układu współczulnego i całkowicie zniesiona po trimetafanie - blokerze zwojów nerwowych, co stwierdzono u osób zdrowych

[363, 421]. Uważa się, że przewlekłe stosowanie leków β -adrenolitycznych może normalizować nieprawidłowe HRT.

Ozdemir, Chowdhary oraz Zhong zaobserwowali istotną poprawę obu parametrów HRT u chorych z zaawansowaną zastoinową niewydolnością serca po zastosowaniu ACEI oraz AT2 (chinalaprilu, benazeprilu, losartanu, kandesartanu) [422-424].

Oceniano także wpływ wysiłku fizycznej oraz rehabilitacji kardiologicznej na parametry HRT. Tuomainen obserwując przez 6 lat wpływ regularnego treningu 100 mężczyzn w wieku 53÷63 lat, stwierdzili, że wyraża się on w poprawie progu tlenowego w teście spiroergometrycznym oraz parametrów HRV i HRT [425]. Natomiast Piotrowicz i wsp. obserwując pacjentów z CHF poddanych 8 tygodniowemu treningowi kardiologicznemu, wykazali jedynie zmianę parametrów HRV i brak jego wpływu na HRT [426].

2.6.6. Zastosowanie kliniczne turbulencji rytmu zatokowego.

2.6.6.1 Choroba wieńcowa oraz zawał serca.

Zjawisko HRT opisane zostało po raz pierwszy w 1999 roku. Wartość prognostyczną HRT opisał wówczas jako pierwszy Schmidt G. z zespołem na dwóch dużych niezależnych populacjach osób po przebytym zawale serca [246]. Wykazano wartość predykcyjną także co do śmiertelności u pacjentów po zawale serca w retrospektywnej analizie przeprowadzonej na populacjach chorych z badania Multicenter Post-Infarction Program (MPIP) oraz ramienia placebo badania European Myocardial Infarction Amiodarone (EMIAT), obejmujących 1200 pacjentów, u których zarejestrowano 24-godzinny zapis ECG metodą holterowską. Mediana czasu obserwacji wynosiła ponad 20 miesięcy. Stwierdzono, że w obu populacjach zarówno TO i TS były ważnymi czynnikami rokowniczymi zgonu. Ich wartość prognostyczna w analizie jednoczynnikowej była porównywalna lub ważniejsza od uznanych czynników prognostycznych, takich jak: niska LVEF, wskaźnik trójkątny HRV, rytm serca ponad 75/min. w spoczynkowym elektrokardiogramie, obecność VPB, wiek powyżej 65 lat oraz przebyty wcześniej zawał serca. Najsilniejszym czynnikiem prognostycznym w analizie jednoczynnikowej w badaniu EMIAT był TO, natomiast w badaniu MPIP był on drugim co do znaczenia po LVEF. Jednoczesne zastosowanie TO i TS wskazywało na największe ryzyko względne w obu grupach objętych badaniem EMIAT i MPIP. W populacji MPIP śmiertelność dwuletnia wynosiła 9%, 15% i 32% u chorych

odpowiednio z HRT0, HRT1 i HRT2. Natomiast w badaniu EMIAT liczby te wynosiły odpowiednio 9%, 18% i 34%. Wszystkie różnice były istotne statystycznie ($p < 0,0001$). W obu badaniach najistotniejszym czynnikiem rokowniczym była kombinacja nieprawidłowego TO ($\geq 0\%$) i nieprawidłowego TS ($\leq 2,5$ ms/RR) czyli HRT2. W badaniu MPIP jedynymi niezależnymi czynnikami rokowniczymi śmiertelności były LVEF i HRT2 (odpowiednio $p < 0,001$ i HR =2,9 dla LVEF<30% vs. LVEF >30% oraz $p < 0,0001$ i HR =3,2 dla HRT2). W badaniu EMIAT spośród czterech niezależnych prognostyków (HRT2, przeżyty zawał serca, LVEF oraz średnia częstość rytmu serca), najsilniejszym predyktorem był HRT2 (HR= 3,2) [247].

Podobne spostrzeżenia odnotowano na podstawie retrospektywnej analizy innego wieloośrodkowego badania ATRAMI, w którym u 1212 pacjentów po zawale serca pierwotnie oceniano wartość prognostyczną odruchu z baroreceptorów. W badaniu tym $TS < 2,5$ ms/odstęp RR okazał się w analizie wieloczynnikowej silnym niezależnym czynnikiem rokowniczym ($RR > 4$; RR - *relative risk*, ryzyko względne) dla zgonu w okresie ponad 20-miesięcznej obserwacji. Wartość TS była addytywna do zmienności rytmu serca, czułości odruchu z baroreceptorów, LVEF w ocenie ryzyka śmiertelności sercowej. Złożony wskaźnik obejmujący BRS and SDNN oraz TS patologiczne określał ryzyko jako 8-krotnie wyższe [248].

Lanza i wsp. stwierdzili w analizie jednoczynnikowej, że $TS < 4,9$ ms/RR wiązało się z 7,1 i 8,0 – krotnie większym ryzykiem umieralności ogólnej i śmiertelności sercowej 6-miesięcznej, zaś dla $TO > -1,52\%$ ryzyko wzrastało odpowiednio 2,94 i 3,33 – krotnie w populacji 331 chorych z niestabilną chorobą wieńcową. Chorzy z $TO < -1,52\%$ i $TS > 4,9$ ms/RR mieli niskie ryzyko umieralności ogólnej i zgonu sercowego (HR odpowiednio wynosiło 1,8% i 0,9%). W analizie wieloczynnikowej ryzyko umieralności ogólnej oraz sercowej wynosiło odpowiednio 3,87 i 3,81 dla $TS < 4,9$ ms/RR [374].

Cygankiewicz i wsp. w 12-miesięcznej obserwacji zmian HRV i HRT u pacjentów poddanych operacyjnej rewaskularyzacji tętnic wieńcowych z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego stwierdzili istotnie statystycznie częstsze występowanie patologicznych parametrów HRT i HRV w okresie pooperacyjnym. Po roku HRV oraz TO normalizowały się, natomiast TS pozostawało obniżone. Mechanizm zaobserwowanych zmian spowodowany mógł być pooperacyjną tachykardią oraz mechanicznym uszkodzeniem włókien autonomicznych wchodzących w skład łuku odruchowego z baroreceptorów aortalnych wskutek zaklemowania aorty podczas krążenia pozaustrojowego, co było niezależnym czynnikiem w stosunku do poprawy ukrwienia mięśnia sercowego po skutecznej rewaskularyzacji [427]. Stwierdzone

w okresie rocznej obserwacji po zabiegu kardiochirurgicznym nieprawidłowe wartości TS (analizowane jako zmienne ciągłe, jak również na podstawie najniższego kwartyła danych klasyfikowanych) były silnym wskaźnikiem ryzyka zgonu sercowego w tej grupie pacjentów [428].

Bonnemeier i wsp. wykazali poprawę parametrów HRT u chorych z ostrym zawałem serca leczonych pierwotną angioplastyką. Skuteczna reperfuzja w ostrym zawale serca skutkowała istotnym wzrostem TS i obniżeniem TO już w ciągu dwóch godzin po zabiegu. W przypadku niepełnego efektu zabiegu nie obserwowano zmian parametrów HRT [383]. Goering i wsp. natomiast stwierdzili, że wykorzystując ocenę reakcji baroreceptorów tętniczych oraz HRT, można przewidzieć obecność restenozy po plastyce tętnicy wieńcowej z 83,4% prawdopodobieństwem [429].

Huikuri i wsp. opublikowali ostatnio prognostyczne znaczenie poprawy parametrów układu autonomicznego (HRV i HRT) u chorych po zawale serca obserwowanych w badaniach CARISMA (*Cardiac Arrhythmia and Risk Stratification after Myocardial Infarction*) – chorzy z LVEF < 40% i REFINE (*Risk Estimation After Infarction, Noninvasive Evaluation*) z LVEF < 50%, w przewidywaniu wystąpienia groźnych epizodów arytmicznych. Oceny HRV i HRT dokonywano w 24-godzinnym badaniu holterowskim dwukrotnie w badaniu CARISMA w 5-21 dniu oraz w 6-tym tygodniu u 312 chorych po zawale serca, natomiast w badaniu REFINE u 322 pacjentów w 2-4 tygodniu oraz 10-14 tygodniu po zawale serca. W obu badaniach stwierdzono poprawę parametrów HRV i HRT. Brak podwyższenia TS o co najmniej 2,0 ms/odstęp RR wiązało się z 9,4-krotnie wyższym ryzykiem ($p=0,03$) wystąpienia utrwalonego częstoskurczu komorowego lub migotania komór w badaniu CARISMA oraz 7,0-krotnie wyższym prawdopodobieństwem ($p=0,009$) tachyarytmii komorowych w badaniu REFINE. Zmiany HRV i HRT nie miały wartości predykcyjnej dla wystąpienia zgonów niearytmicznych w obu populacjach [430]. W ostrym okresie zawału serca żadne z powyższych parametrów nie przewidywały epizodów arytmicznych ani śmiertelności sercowej. Dopiero ocenione w kolejnym badaniu w okresie stabilizacji klinicznej ujawniły swą wartość predykcyjną w badaniu REFINE: HRT2+ patologiczne TWA + LVEF < 50%, a w badaniu CHARISMA: SDNN, VLF, LF, $\alpha 1$ analizy faktalnej, TS i QRS z LP [431, 432].

Bauer i wsp. przedstawił kolejną metaanalizę obejmującą 2534 chorych po zawale serca, włączonych do 3 badań klinicznych: St. George's Hospital Medical School (SGHMS), Postinfarction Survey Holter Substudy of EMIAT oraz Multiple Risk Factor Analysis Trial (MRFAT). Chorzy, u których wszystkie trzy parametry HRT miały wartość patologiczną,

tj. $TO \geq 0\%$, $TS \leq 2,5$ ms/odstęp RR oraz $DC \leq 4,5$ ms (deceleration capacity – czyli pomiar całkowitej deceleracji zależnej oscylacji w 24- godzinnej rejestracji), zakwalifikowano do ciężkiej dysfunkcji autonomicznej, która była silnym wskaźnikiem predykcyjnym zgonu dla chorych zarówno z $LVEF \leq 30\%$ jak i $LVEF > 30\%$ [433].

Badanie ISAR, obejmujące 1455 pacjentów w wieku < 76 lat z rytmem zatokowym po zawale serca leczonym reperfuzyjnie, wykazało w analizie wieloczynnikowej, że HRT2 był najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia zgonu ($HR = 5,9$), silniejszym niż $LVEF \leq 30\%$ ($HR = 4,5$), cukrzyca ($HR = 2,5$), wiek ≥ 65 lat ($HR = 2,4$) i HRT1 ($HR = 2,4$). Wykazano także, że krzywe przeżycia u pacjentów bez VPB w zapisie holterowskim były podobne jak u osób z HRT0 (oba parametry prawidłowe) [369]. W obserwacji przedłużonej do 5 lat i rozszerzonej do 2343 chorych po ostrym zawale serca ze śr. $LVEF$ 55 ($45 \div 62$) %, leczonych według obowiązujących standardów (pierwotna PCI 92%, aspiryna 98%, β -adrenolityki 94%, ACEI 91%, statyny 88%), podczas której zmarło z 38,9% chorych z $LVEF \leq 30\%$ i 7,8% chorych z $LVEF > 30\%$ stwierdzono, że łączna obecność nieprawidłowych $TO \geq 0\%$, $TS \leq 2,5$ ms/RR i $DC \leq 4,5$ ms, stanowiła czynnik ryzyka zgonu niezależny od $LVEF \leq 30\%$. Śmiertelność 5-letnia wzrastała do 38,6% u chorych z $LVEF > 30\%$ w przypadku dysfunkcji autonomicznej i była porównywalnie zła jak w grupie chorych z istotnie obniżoną $LVEF (\leq 30\%)$ [434].

A doniesienia Perkiömäki i wsp. dotyczące ponad 500-osobowej populacji chorych po ostrym zawale serca wskazują, że TS predysponuje do wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych niezakończonych zgonem, a także hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca w obserwacji ponad 4-wieloletniej [435, 436].

2.6.6.2 Kardiomiopatia rozstrzeniowa i niewydolność serca

W przypadku chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową, zwłaszcza NIDCM oraz u pacjentów z niewydolnością serca znaczenie predykcyjne HRT nie jest tak jednoznaczne jak u chorych po zawale serca. Większość doniesień wskazuje, że HRT jest czynnikiem ryzyka wystąpienia zgonu. Sprzeczne opinie dotyczą przewidywania komorowych epizodów tachyarytmicznych (MVT) [101, 180, 189, 196, 198, 372, 391, 437-441].

2.6.6.2.1. Turbulencja rytmu zatokowego a tachyarytmie komorowe w kardiomiopatii rozstrzeniowej.

Do nielicznych badań potwierdzających wartość HRT w przewidywaniu MVT u chorych z NIDCM i IDCM należą prace Miwy i wsp. oraz Grimma i wsp. [90, 101]. W badaniu MACAS koordynowanym przez Grimma, obejmującym prospektywną obserwacją pacjentów z IDCM ze śr. LVEF 30%, w 75% z NYHA I-II oraz u 32% z nsVT, bez wywiadu omdleń i MVT, leczonych ACEI, nieleczonych antyarytmicznymi lekami oraz β -adrenolitykami, stwierdzono w analizie jednoczynnikowej, że nieprawidłowe parametry HRT (TO patol i HRT2) predysponują do wystąpienia incydentów arytmicznych (VT/ VF, SCA) (p wynosiło odpowiednio 0,036 dla TO patol i 0,049 dla HRT2), ale nie TS patol [101]. Obserwacje prowadzone przez Miwę i wsp. u chorych z NIDCM z LVEF $\leq 40\%$ i NYHA I-III, nieleczonych rutynowo ACEI i β -adrenolitykami, ale z ICD wszczepionym u 10%, wykazały w analizie wieloczynnikowej, że HRT2 aż 5-krotnie zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego zgony i tachyarytmie komorowe ($p=0,0001$) [90]. Natomiast prace Koyamy i wsp., Klingenhebena i wsp. oraz Berkowitscha i wsp. nie potwierdziły wpływu HRT na występowanie MVT [180, 189, 372]. 2-letnia obserwacja Klingenhebena i wsp. obejmująca pacjentów z NIDCM z łagodnymi klinicznymi objawami CHF (w 75% z NYHA II), ale z istotnie obniżoną LVEF do śr. 28%, ze wszczepionym ICD w 23% przypadkach, leczonych ACEI w 96% oraz β -adrenolitykami w 68%, nie potwierdziła wartości predykcyjnej parametrów HRT (TO i TS ocenianych jako ciągle) w przewidywaniu epizodów arytmicznych w przeciwieństwie do BRS i LVEF [189]. Także Koyama i wsp. zaprzeczyli aby u chorych z CHF (68% z NIDCM) i z LVEF $< 50\%$ TS patol (zdefiniowany jako < 3 ms/ odstęp RR) korelował z wystąpieniem MVT [372]. Berkowitsch i wsp. wykazali związek pomiędzy parametrami HRT analizowanymi w oparciu o VPB indukowane w EPS-ie a ryzykiem wystąpienia adekwatnych interwencji ICD u chorych z IDCM ze śr. LVEF 26% i implantowanym ICD. Przy przyjęciu jako patologiczne $TS \leq 2,5$ ms/odstęp RR oraz $TO > 0\%$ nie stwierdzono, aby TO patol, TS patol i HRT2 były czynnikami ryzyka wystąpienia adekwatnych interwencji ICD. Natomiast przyjęcie innych wartości odcięcia dla wartości nieprawidłowych, tj. $TS \leq 4,1$ ms/odstęp RR oraz $TO > -0,9\%$ spowodowało, że przewidywały wystąpienie epizodu tachyarytmicznego: w analizie jednoczynnikowej $TO > -0,9\%$ zwiększał ryzyko 1,7-krotnie ($p<0,02$), $TS \leq 4,1$ ms/odstęp RR zwiększał 2,3-krotnie ($p<0,01$), $HRT2 = TS \leq 4,1$ ms/odstęp RR + $TO > -0,9\%$ zwiększało 2,7-krotnie ($p<0,01$), zaś $TS \leq 4,1$ ms/odstęp RR oceniane łącznie z LVEF $\leq 25\%$

wiązało się z 4,6-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia tachyarytmii komorowej (przy $p < 0,001$). W analizie wieloczynnikowej $TO > -0,9\%$ nie uzyskało istotności statystycznej ($p > 0,2$), natomiast pozostałe parametry pozostawały czynnikami ryzyka MVT, tj. $TS \leq 4,1$ ms/odstęp RR ($HR=1,7$; $p < 0,05$), $HRT2 = TS \leq 4,1$ ms/odstęp RR + $TO > -0,9\%$ ($HR=2,1$; $p < 0,01$), $TS \leq 4,1$ ms/odstęp RR + $LVEF \leq 25\%$ ($HR=3,4$; $p < 0,01$) [180].

2.6.6.2.2 Turbulencja rytmu zatokowego a śmiertelność sercowa w kardiomiopatii rozstrzeniowej.

Prace Miwy i wsp. oraz Grimma i wsp. są jedynymi, które dotyczyły znaczenia rokowniczego HRT w NIDCM lub DCM. Pozostali badacze oceniali chorych z CHF o mieszanej etiologii, ale z przewagą niedokrwiennej [90, 101, 196, 198, 372, 376, 438]. Obserwacje prowadzone przez Miwę i wsp. u chorych z NIDCM z $LVEF \leq 40\%$ i NYHA I-III, nieleczonych rutynowo ACEI i β -adrenolitykami, ale z ICD wszczepionym u 10%, wykazały w analizie wieloczynnikowej, że HRT2 aż 12,3-krotnie zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu ($p=0,002$) [90]. W badaniu MACAS koordynowanym przez Grimma, obejmujących prospektywną obserwacją pacjentów z IDCM ze śr. $LVEF$ 30%, w 75% z NYHA I-II oraz u 32% z nsVT, bez wywiadu omdleń i MVT, leczonych ACEI, nieleczonych antyarytmicznymi lekami oraz β -adrenolitykami, stwierdzono w analizie jednoczynnikowej, że TO patol, TS patol oraz HRT2 przewidywały zgon i przeszczepy (p wynosiło odpowiednio 0,0002; 0,01; 0,001), zaś w analizie wieloczynnikowej jedynie TO patol przewidywało prawdopodobieństwo przeżycia bez konieczności przeszczepu serca z $RR = 2,95$ (*relative risk*, względne ryzyko), przy 95% $CI=1,11 \div 7,48$; $p=0,027$ [101]. Także Koyama i wsp. wykazał, że u chorych z CHF (68% z NIDCM) i z $LVEF < 50\%$ TS patol (zdefiniowany jako < 3 ms/ odstęp RR) było silnym wskaźnikiem prognostycznym śmierci, jak również progresji niewydolności serca oraz ponownej hospitalizacji. W analizie wieloczynnikowej TS był 3-krotnie silniejszym czynnikiem predykcyjnym niż LVEF w przewidywaniu zdarzeń sercowych (RR wynosiło odpowiednio dla TS i LVEF 10,9 i 3,01) [372]. Moore i wsp. w badaniu obejmującym chorych z umiarkowaną do zaawansowanej CHF serca z $LVEF$ śr. 41%, należących do populacji UK Heart Study potwierdzili, że TS patol ($\leq 2,5$ ms/odstęp RR) był niezależnym czynnikiem predykcyjnym zgonu wskutek dekompensacji niewydolności serca niezależnie od LVEF, natomiast nie przewidywał umieralności ogólnej ani nagłych zgonów (p wynosiło odpowiednio 0,0001; NS; 0,7) [196]. Średniawa i wsp.

w badaniu prospektywnym, obejmującym pacjentów z niewydolnością krążenia (49% z NYHA II, 51% z NYHA III-IV, śr. LVEF $30 \pm 10\%$) na optymalnej farmakoterapii stwierdzili, że 5-letni okres wolny od zgonu i przeszczepu dotyczył 83% pacjentów z co najwyżej 1 nieprawidłowym parametrem HRT w porównaniu do 33% chorych ze wszystkimi trzema patologicznymi parametrami HRT (TO patol+TSpatol+TTpatol). W wieloczynnikowej analizie regresji Coxa czynnikami predykcijnymi wystąpienia zgonu lub konieczności wykonania przeszczepu serca obok SDNN < 70 ms (HR =9,41), LVEF $\leq 35\%$ (HR =6,23) były także parametry HRT: TT >10 (HR =3,14) i TO >0% (HR =2,54) [441]. Ponadto ci sami badacze wykazali, że 6-miesięczna terapia stymulacją resynchronizującą u pacjentów z niewydolnością krążenia NYHA III i IV i LVEF $\leq 35\%$ skutkowała poprawą kliniczną u 72% chorych. Poprawę TO i TS stwierdzono w całej populacji, ale istotna statystycznie zmiana dotyczyła tylko TS w subpopulacji z poprawą po CRT [440]. Także Trzos i wsp. stwierdzili u chorych z łagodną CHF (NYHA II – 80,6% i LVEF śr. 33%), że 2-letnie ryzyko umieralności ogólnej było 3-krotnie wyższe, zaś prawdopodobieństwo złożonego punktu, obejmującego zgon i hospitalizację 2-krotnie większe w przypadku obniżonego TS [198]. Badacze MUSIC wykazali w 5-letniej obserwacji chorych z łagodnie zaawansowaną CHF (około 50 % z NIDCM) w klasie NYHA II i III (82% z NYHA II, LVEF śr. 37%), że TS patol oraz HRT2 były niezależnymi czynnikami zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR odpowiednio 2,10 dla TS patol i 2,52 dla HRT2), nagłego zgonu (HR = 2,25 dla HRT2) oraz wskutek progresji niewydolności krążenia (HR= 4,11 dla HRT2) w analizie wieloczynnikowej uwzględniającej parametry kliniczne, w tym etiologię CHF. HRT2 wykazywał silniejszy związek ze zgonem wskutek progresji niewydolności krążenia niż z nagłym (HR dla HRT2 wynosiło odpowiednio 4,11 oraz 2,25). TS stanowił czynnik ryzyka wystąpienia każdego typu zgonu, gdy tymczasem TO jedynie umieralności ogólnej oraz śmiertelności wskutek niewydolności serca [376]. Najnowsza retrospektywna subanaliza badania MUSIC dotycząca CHF z LVEF > 35% i NYHA II-III wykazała w analizie wieloczynnikowej, że niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu, który wystąpił w ciągu 44-miesięcy u 15% były SDNN ≤ 86 ms, TS $\leq 2,5$ ms/RR oraz QT end/RR >0,21 w dzień. Obecność ≥ 2 nieprawidłowych czynników wiązała się z 30% 3-letnim ryzykiem zgonu oraz 12% ryzykiem zgonu nagłego. Było ono podobne do tego, jakie zaobserwowano u chorych z LVEF $\leq 35\%$ [438].

Wyniki nielicznych prac wskazują, że patologiczne parametry HRT są czynnikiem niekorzystnego rokowania co do przeżycia chorych z DCM [90, 101]. W różnych podgrupach pacjentów z DCM i CHF stwierdzano częstsze występowanie nieprawidłowych parametrów

HRT [90, 101, 196, 372, 391, 393, 437, 439, 440, 442]. Sugerowany jest wpływ układu autonomicznego i odruchu z baroreceptorów jako podłoża wystąpienia zjawiska HRT, a te korelują z zaawansowaniem niewydolności serca [361, 364]. HRT może więc służyć za wskaźnik zaawansowania zastoinowej niewydolności krążenia oraz jej progresji [101, 196, 364, 376, 391, 440]. Prospektywna analiza znaczenia HRT w badaniu MUSIC obejmującym chorych z rytmem zatokowym i z umiarkowaną CHF (II–III klasa wg NYHA) w 50% o podłożu kardiomiopatii niedokrwiennej wykazała, że upośledzona reakcja turbulencji identyfikuje chorych z wysokim ryzykiem zgonu całkowitego, w tym z powodu nasilenia objawów niewydolności serca oraz nagłego [376, 391].

Poprzednie publikacje dotyczące przewidywania zgonów u chorych z niewydolnością serca wskazywały, że HRT jest prognostykiem jedynie zgonów związanych z pogorszeniem niewydolności serca [101, 196, 372]. Prawdopodobnie grupy badane były zbyt małe, aby udokumentować związek HRT ze zgonami nagłymi. Badania dotyczące wartości predykcyjnej HRT w przewidywaniu MVT w CHF i DCM nie dały tak jednoznacznych wyników jakie uzyskano w ocenie ryzyka zgonu sercowego. Część badaczy stwierdziła taką zależność [90, 101, 443], pozostali zaś nie [180, 189, 372].

Wyniki wielu obserwacji wskazują, że HRT jest stałym zjawiskiem u osób zdrowych oraz u pacjentów z małym ryzykiem zgonu w przebiegu choroby organicznej serca. Nieobecność zjawiska HRT wskazuje na istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia nagłego zgonu sercowego. Połączenie TO i TS jest istotnym czynnikiem ryzyka, nawet po przeprowadzeniu korekcji, w porównaniu z innymi uznanymi czynnikami predykcyjnymi śmiertelności, takimi jak: LVEF, ilość VPB, zmienność rytmu serca, średni dobowy rytm serca oraz przebyte zawały serca. Łączna ocena wartości TO i TS jest, jak dotychczas, jednym z najistotniejszych czynników ryzyka analizowanych na podstawie wyników badania holterowskiego [323, 353].

Wartość predykcyjna HRT jest porównywalna z LVEF lub SDNN, nie tylko u pacjentów z chorobą wieńcową, ale także z DCM lub CHF [90, 101, 246, 247, 369, 372, 374, 376, 428, 430, 434]. Należy jednak pamiętać, że możliwość zastosowania metody oceny HRT odnosi się jedynie do pacjentów, u których rytmem dominującym jest rytm zatokowy. Nie można jej wykorzystać u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków, z występującym blokiem zatokowo- przedsionkowym lub przedsionkowo-komorowym II i III stopnia oraz u osób ze wszczepionym kardiostymulatorem serca narzucającym rytm serca. Do oceny HRT jest wymagana również obecność VPB. Jednakże brak VPB jest objawem korzystnym rokowniczo, co stwierdzono w badaniu Framingham [259]. W badaniu ISAR obejmującym

pacjentów po zawale serca wykazano, że krzywe przeżycia u pacjentów bez VPB w zapisie holterowskim były podobne jak u osób z HRT0 (oba parametry prawidłowe) [369]. Odsetek chorych, u których mimo występowania rytmu zatokowego i VPB w zapisie holterowskim nie można przeprowadzić analizy HRT ze względu na eliminację wszystkich VPB przez algorytm filtrujący jest duży i wynosi 20-40% [387].

Sprzeczności w doniesieniach dotyczących wartości rokowniczej HRT w przewidywaniu tachyarytmii komorowych (badania Grimma i Miwy wykazały [90, 101], zaś Koyamy, Klingenberg i Berkowitscha nie potwierdziły [180, 189, 372]) w podgrupie chorych z rzadziej ocenianą etiologią CHF, tj z NIDCM były podstawą do podjęcia badań prezentowanych w obecnej pracy.

Niejednoznaczne opinie na temat wartości predykcyjnej klasyfikacji niewydolności serca wg NYHA, LVEF oraz wielu parametrów z badania ECG spoczynkowego jak i 24- godzinnej rejestracji holterowskiej było argumentem za uwzględnieniem ich do kompleksowej oceny ryzyka śmiertelności sercowej oraz komorowych epizodów tachyarytmicznych u chorych z NIDCM.

3. CEL PRACY:

3.1. Cel główny:

Celem pracy była ocena zależności między zmiennością rytmu zatokowego po przedwczesnych pobudzeniach komorowych tzw. turbulencji rytmu zatokowego wraz z wybranymi nieinwazyjnymi parametrami elektrokardiograficznymi i echokardiograficznymi a występowaniem tachyarytmii komorowych oraz zgonów sercowych u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową niewieńc pochodną.

3.2. Cele szczegółowe:

Celem szczegółowym była ocena przydatności HRT jako wartości predykcyjnej wystąpienia tachyarytmii komorowej lub śmiertelności sercowej oraz złożonego punktu końcowego obejmującego wystąpienie tachyarytmii komorowej, hospitalizacji z powodu tachyarytmii komorowej lub nagłego zgonu sercowego.

Dodatkowym celem pracy była ocena wartości predykcyjnej wystąpienia wyżej wymienionych zdarzeń dla następujących parametrów:

1. Czynniki epidemiologiczne i kliniczne:

- a) wiek,
- b) płeć,
- c) występowanie innych przewlekłych chorób (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność nerek, obturacyjna choroba płuc, astma oskrzelowa),
- d) etiologia kardiomiopatii niewieńcowej,
- e) wcześniejsze występowanie utrwalonej tachyarytmii komorowej lub nagłego zatrzymania krążenia oraz omdleń,
- f) zaawansowanie niewydolności krążenia według klasyfikacji NYHA,
- g) rodzaj zastosowanej terapii (farmakologiczna oraz inwazyjna, tj. wszczepienie kardiowertera defibrylatora),

2. Wybranych parametrów echokardiograficznych:

- a) frakcji wyrzutowej lewej komory serca,
- b) wymiaru końcoworozkurczowego oraz końcowoskurczowego lewej komory serca,
- c) czynnościowej niedomykalności mitralnej,

3. Parametrów elektrokardiograficznych w spoczynkowym elektrokardiogramie, m.in.:
 - a) częstości rytmu zatokowego,
 - b) czasu trwania zespołu komorowego,
 - c) czasu trwania odstępu PQ / PR,
 - d) obecności zaburzeń przewodnictwa śródkomorowego,
4. Parametrów elektrokardiograficznych badanych w 24-godzinnej rejestracji elektrokardiogramu metodą holterowską, m.in.:
 - a) różnicy między minimalną i maksymalną częstością rytmu zatokowego,
 - b) rodzaju arytmii komorowej, zwłaszcza występowania częstoskurczu komorowego i jego charakterystyki (częstość, liczba pobudzeń w salwie czas trwania),
 - c) czasu trwania skorygowanego średniego odstępu QTc,
 - d) parametrów turbulencji rytmu zatokowego (TO i TS),
 - e) wartości SDNN - najpopularniejszego parametru analizy czasowej zmienności rytmu zatokowego.

3.3. Punkty końcowe

Wartość predykcyjną wybranych i wymienionych powyżej nieinwazyjnych czynników u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową niewieńcową oceniano w obserwacji prospektywnej dla następujących zdarzeń:

- tachyarytmie komorowe (VTS) (adekwatna interwencja ICD lub sVT lub VF lub SCA),
- zgon sercowy (CD, cardiac death) (nagły oraz z powodu dekompensacji niewydolności krążenia),
- tachyarytmie komorowe oraz ich następstwa (VT event = VTE) - złożony punkt obejmujący wystąpienie tachyarytmii komorowej (sVT lub VF u pacjenta bez ICD oraz z ICD, ale bez adekwatnej interwencji), adekwatnej interwencji ICD, nagłego zgonu, hospitalizacji z powodu tachyarytmii komorowej, nagłego zatrzymania krążenia zakończonego skuteczną resuscytacją,

4. MATERIAŁ BADAWCZY

4.1. Rekrutacja pacjentów

Badaną populację stanowiło 154 pacjentów, w tym 37 kobiety w wieku 16-77 lat (śr. $49,9 \pm 14,1$ lat), z kardiomiopatią niewieńc pochodną stabilnych klinicznie kierowanych do Zakładu Diagnostyki Chorób Serca i Kliniki Kardiologii i Elektroterapii, II Katedry Kardiologii, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w okresie od grudnia 2003 do marca 2007 na całodobowe badanie elektrokardiograficzne holterowskie. Pacjenci pozostawali pod opieką Przyszpitalnej Poradni Kardiologicznej przy Zakładzie Diagnostyki Chorób Serca i Poradni Zaburzeń Rytmu Kliniki Kardiologii i Elektroterapii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Do obserwacji zostali włączeni także pacjenci z Poradni Zaburzeń Rytmu przy Klinice Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Collegium Biomedicum Uniwersytetu im. Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy.

4.2. Kryteria włączenia:

1. Kardiomiopatia rozstrzeniowa (potwierdzona w badaniu echokardiograficznym $LVEF \leq 45\%$), po wykluczeniu choroby wieńcowej w oparciu o badanie koronarograficzne (brak zwężeń w dużych tętnicach wieńcowych $> 50\%$ średnicy światła) oraz brak przebytego zawału serca w wywiadzie. W przypadku braku zgody pacjenta na wykonanie koronarografii brano pod uwagę wywiad wskazujący na inną etiologię (czynniki zapalne lub toksyczne) i młody wiek wykluczający z dużym prawdopodobieństwem chorobę wieńcową.
2. Obecność rytmu zatokowego oraz przedwczesnych pobudeń komorowych w całodobowej rejestracji elektrokardiograficznej holterowskiej.
3. Zgoda pisemna pacjenta na uczestnictwo w obserwacji.

4.3. Kryteria wykluczenia:

1. Niestabilność kliniczna – zaostrzenie niewydolności krążenia, ostry epizod naczyniowy, infekcja w okresie 1 miesiąca poprzedzającego włączenie do badania.
2. Stwierdzone w 24-godzinny badaniu elektrokardiograficznym metodą holterowską:
 - a) utrwalone migotanie przedsionków,

- b) niewydolność węzła zatokowego,
 - c) blok przedsionkowo – komorowy II lub III stopnia utrwalony,
 - d) brak ektopii komorowej w badaniu ECG metodą holterowską,
 - e) rytm narzucony przez stymulator / kardiowerter - defibrylator serca przez co najmniej 10% czasu rejestracji.
3. Obecność zwężeń w dużych tętnicach wieńcowych $> 50\%$ średnicy światła w badaniu koronarograficznym.
 4. Przebycie zawału serca lub plastyki tętnicy wieńcowej.
 5. Brak zgody pacjenta na uczestnictwo w obserwacji klinicznej.
 6. Obecność innych zaawansowanych chorób rokujących niekorzystnie co do przeżycia.

5. METODA

U wszystkich pacjentów przeprowadzono badanie przedmiotowe i podmiotowe, wykonano spoczynkowe badanie echokardiograficzne, standardowy 12-odprowadzeniowy spoczynkowy elektrokardiogram oraz rejestrację 24-godzinną elektrokardiograficzną metodą holterowską.

Obserwację kliniczną ukierunkowaną na wystąpienie złośliwych tachyarytmii komorowych oraz zgonu sercowego (nagłego i nienagłego) prowadzono przed okres co najmniej 6 miesięcy.

5.1. Badanie przedmiotowe i podmiotowe

Wywiad dotyczył objawów niewydolności krążenia (klasyfikacja NYHA), występowania dolegliwości związanych z zaburzeniami rytmu (omdlenia, przebyte złośliwej tachyarytmii komorowej lub epizodu nagłego zatrzymania krążenia), etiologii uszkodzenia lewej komory oraz chorób współistniejących.

W badaniu przedmiotowym zwracano szczególną uwagę na cechy niewydolności serca prawo- i lewokomorowej.

5.2. Badanie echokardiograficzne:

Badanie echokardiograficzne wykonywano ultrasonokardiografem Sonos 2000 z głowicami 2,0/2,5 MHz lub 3,0/3,5 MHz (Hewlett Packard) obejmujące prezentacje jedno i dwuwymiarowe oraz metodę doplera pulsacyjnego, ciągłego i kolorowego. Pomiarów jam serca, frakcji wyrzutowej lewej komory oraz funkcji zastawek dokonywano zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego oraz Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [444- 446]. W dalszej analizie uwzględniono wymiary późnoskurczowy (LVESD) i późnorozkurczowy (LVEDD), spoczynkową frakcję wyrzutową lewej komory serca (LVEF) ocenianą metodą Simpsona w projekcji 2-jamowej i 4-jamowej koniuszkowej oraz wielkość czynnościowej niedomykalności mitralnej, ocenianej metodą doplera kolorowego w projekcji krótkiej i podłużnej przymostkowej oraz 2-jamowej i 4-jamowej koniuszkowej. Pozostałych parametrów uzyskanych w czasie badania echokardiograficznego nie analizowano w obecnej pracy.

5.3. Badanie elektrokardiograficzne spoczynkowe

Spoczynkowy elektrokardiogram 12 – odprowadzeniowy wykonywano przy przesuwie 25 mm/s. Oceniano następujące parametry:

- częstość rytmu zatokowego,
- odstęp PQ lub PR,
- czas trwania zespołu QRS,
- morfologia zespołu QRS - obecność zaburzeń przewodnictwa śródkomorowego,
- czas trwania odstępu QTc,
- wartość dyspersji odstępu QTc,

Wszystkie powyższe pomiary wykonywano ręcznie przy ocenie wzrokowej.

Wartości predykcyjnej czasu trwania odstępu QTc i dyspersji odstępu QTc nie oceniano w obecnej pracy.

5.4. Badanie elektrokardiograficzne 24 godzinne metodą holterowską

24 godzinną rejestrację ECG metodą holterowską wykonywano z wykorzystaniem rejestratorów cyfrowych firmy Oxford typu FD3 (umożliwiających prowadzenie zapisu 3 odprowadzeń – aVF, V1 i V5) oraz Philips CM25 (umożliwiających prowadzenie zapisu w ustawieniu EISAC 5 elektrodowym z opcją analizy 12 odprowadzeń). Analizę zapisu holterowskiego przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania holterowskiego firmy Oxford Medilog Exel 2 oraz Philips Zymed, a także bezpłatnej aplikacji dostępnej na stronie internetowej www.h-r-t.com. Przeprowadzono analizę automatyczną z następczą weryfikacją wszystkich pobudzeń wykonywaną przez lekarza posiadającego doświadczenie w analizie zapisów holterowskich.

Ocenie zostały poddane następujące parametry:

- dyspersja częstości rytmu zatokowego (*heart rate dispersion*, HRd) czyli różnica między maksymalną i minimalną częstością rytmu zatokowego w 24- godzinnej rejestracji holterowskiej ECG,
- obecność zaburzeń przewodnictwa przedsionkowo – komorowego:

stwierdzenie bloku przedsionkowo – komorowego II lub III° stanowiło kryterium wykluczenia chorego z dalszej analizy.

- obecność zaburzeń nadkomorowych rytmu; stwierdzone nadkomorowe zaburzenia rytmu w prezentowanej pracy nie były analizowane.
- obecność zaburzeń komorowych rytmu – liczby i morfologii przedwczesnych pobudzeń komorowych, obecność oraz morfologia częstoskurczów komorowych, Komorowe zaburzenia rytmu klasyfikowano według skali Lowna.

Częstoskurcz komorowy rozpoznawano, jeżeli wystąpiła sekwencja co najmniej 3 kolejnych występujących po sobie pobudzeń komorowych o częstotliwości powyżej 100/min. Częstoskurcz komorowy trwający krócej niż 30 sekund nazywano nieutrwalonym, zaś dłuższy - utrwalonym [333]. W analizie uwzględniono liczbę epizodów częstoskurczów komorowych oraz liczbę i częstotliwość pobudzeń komorowych w salwie częstoskurczu oraz czas trwania epizodu częstoskurczu.

- średni skorygowany odstęp QT (mean QTc) oceniany w 24 godzinnej rejestracji elektrokardiogramu metodą holterowską.

Pomiar mean QTc dokonywany był automatycznie z wykorzystaniem algorytmu wchodzącego w skład oprogramowania analizującego rejestrację holterowską elektrokardiogramu z wykorzystaniem oprogramowania holterowskiego firmy Oxford Medilog Exel 2 oraz Philips Zymed. Znaczniki początku i końca odstępu QT ustawiano ręcznie przy ocenie wzrokowej przed analizą komputerową mean QTc.

- turbulencja rytmu zatokowego (HRT),

Analizy HRT dokonywano wykorzystując aplikację opracowaną przez prof. Schmidta i udostępnioną nieodpłatnie na stronie internetowej www.h-r-t.com. według ustalonych zasad przez International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology [246, 353].

Ocenie poddano dwa parametry HRT – TO i TS. Oceniano wartość predykcyjną zarówno całego zakresu analizowanych parametrów, jak i ich umownego podziału na prawidłowe i patologiczne. Przyjęto za wartości patologiczne TO >0% oraz TS < 2,5 ms/RR. Postawiono także pytanie, czy zwiększa się wartość rokownicza HRT, jeżeli oba parametry przyjmują wartości nieprawidłowe. Stworzono trzy kategorie: HRT0, HRT1 i HRT2. Kategoria HRT0 oznaczała, że wartość TO i TS przyjmowały wartość prawidłową. Do HRT1 zakwalifikowano, jeżeli jeden z parametrów (TO lub TS) przyjmował wartość patologiczną, zaś do HRT2 – jeżeli oba parametry były patologiczne.

- zmienność rytmu zatokowego (HRV),

Przeprowadzono dwie rutynowe analizy zmienności rytmu zatokowego:

- ✓ analizę czasową – oceniającą czas trwania kolejnych odstępów RR oraz różnic między nimi w wybranych przedziałach czasowych
- ✓ analizę częstotliwościową badającą widmo cyklicznie występujących zmian czasu trwania kolejnych odstępów NN w wybranych przedziałach czasowych

Cyfrowa rejestracja elektrokardiogramu metodą holterowską przez 24 godziny daje optymalną możliwość długotrwałej obserwacji zmienności rytmu serca. Ocena HRV obejmuje zazwyczaj analizę czasową i częstotliwościową [447-449].

W skład rutynowej analizy czasowej zmienności rytmu zatokowego wchodzi m.in.:

- SDNN (standard deviation of intervals of normal beats) – odchylenie standardowe czasów trwania wszystkich wartości odstępów NN tj. odstępów między załamkami R krzywej elektrokardiograficznej pobudzeń zatokowych w badanym czasie, zwykle 24 godzin (mierzone w milisekundach (ms)),
- SDANN (standard deviation of averaged normal intervals) - odchylenie standardowe średnich wartości odstępów NN, mierzonych w kolejnych krótkich (zazwyczaj 5 minutowych) przedziałach dłuższego okresu - zwykle doby (ms),
- SDNNI (SDNN index) – wskaźnik SDNN, czyli średnia z odchyłeń standardowych kolejnych odstępów RR z kolejnych 5 – minutowych okresów badania (ms),
- RMSSD (root mean square of successive differences) – pierwiastek kwadratowy średniej z sumy kwadratów różnic pomiędzy kolejnymi odstępami NN w badanym okresie (ms),
- pNN₅₀ (percentage of NN intervals) – odsetek odstępów NN różniących się od sąsiednich o ponad 50 ms względem liczby wszystkich odstępów NN w badanym okresie (%).

Trzy pierwsze parametry (SDNN, SDANN, SDNNI) są miarą zmienności rytmu z ewolucji na ewolucję i wpływają na nie wszystkie różnice między kolejnymi odstępami NN: zarówno duże (rzadsze) jak i niewielkie (częste). Wartość SDNN wzrasta wraz z wydłużeniem czasu badania, czyli liczbą ocenianych odstępów. Uśrednienie odstępów NN w 5 minutowych przedziałach zaciera różnice pomiędzy kolejnymi odstępami i dlatego SDANN w mniejszym stopniu zależy od liczby ocenianych odstępów. Najmniejsze wartości osiąga SDNNI, który jest najmniej zależny od czasu trwania badania. Natomiast RMSSD i pNN₅₀ oceniają duże różnice pomiędzy kolejnymi odstępami NN [447, 448, 450].

Analiza częstotliwościowa zmienności rytmu serca dotyczy pomiaru mocy cyklicznych oscylacji rytmu serca nakładających się na zmienność przypadkową wynikających z adaptacji układu krążenia do codziennej aktywności. Spośród cyklicznych zmian rytmu serca najlepiej poznane są: niemiarywość oddechowa, która wynosi 0,2-0,3 Hz, co odpowiada 12-18 oddechom /minutę, cykliczne zmiany ciśnienia tętniczego, tzw. fale Mayera o częstości 6/minutę, czyli 0,1 Hz, oraz inne oscylacje o zmienności wynoszącej 2-3 okresów na minutę do jednego na godzinę lub jednego pojawiającego się w ciągu kilku godzin.

W widmie zmienności rytmu zatokowego serca wyróżniamy 4 pasma podczas komputerowej analizy zatokowych odstępów RR w badaniu holterowskim:

ULF (ultra low frequency) – o najniższej częstotliwości (poniżej 0,003 Hz),

VLF (very low frequency) – o bardzo niskiej częstotliwości (0,003-0,04 Hz),

LF (low frequency) – o niskiej częstotliwości (0,04-0,15 Hz),

HF (high frequency) – o wysokiej częstotliwości (0,15-0,4 Hz) [447, 448, 451].

Cykliczna zmienność rytmu serca w pasmach ULF i VLF stanowi około 95% całkowitej cyklicznej zmienności w ciągu doby. W rzeczywistości pasma te są połączone ze sobą, a podział na ULF i VLF jest arbitralny. W analizie przedziałów krótkich czyli 5-minutowych pomiary mocy widma ULF są niemiarydajne i niepolecane [451].

Analizę widmową przeprowadza się metodą szybkiej transformacji Fouriera (FFT, fast Fourier transformation) lub metodą autoregresji, która wygładza kontury oscylacji. Pomiary wielkości widma można dokonać dwoma sposobami: poprzez sumowanie kolejnych danych w badanym okresie lub poprzez uśrednianie pomiarów z kolejnych 5-minutowych okresów badania. Drugi rodzaj pomiaru jest prostszy technicznie, ale uniemożliwia ocenę oscylacji o długim okresie i sztucznie zaniża widmo w paśmie ULF. Znajduje zatem zastosowanie jedynie w ocenie pasm o wyższej częstotliwości. Cykliczną zmienność rytmu serca czyli wielkość widma opisuje się jako amplitudę widma (wyrażaną w ms), jako moc (w ms^2) albo gęstość mocy widma (power density spectrum, PDS) (ms^2/Hz). Ze względu na niesymetryczny rozkład mocy widma i jej gęstości można zastosować korektę tych wartości w formie logarytmu naturalnego (ln) [447, 448, 450].

Wyniki obu analiz można traktować wymiennie, pomimo że uwarunkowania parametrów analizy częstotliwościowej i czasowej są odmienne. SDNN koreluje z całkowitą mocą widma zmienności rytmu, SDANN z mocą pasma ULF, SDNNI z mocą pasma VLF i LF oraz mocą widma całkowitego, obliczaną metodą uśredniania 5-minutowych pomiarów, zaś RMSSD i pNN₅₀ z mocą pasma HF [447, 450]. Powyższe korelacje wynikają z dwóch faktów:

Po pierwsze - o paśmie ULF decyduje zmienność przypadkowa i wywołane przez nią liczne „zanieczyszczenia”.

Po drugie - zmienność oddechowa odpowiada za oscylacje w paśmie HF i duże różnice między kolejnymi odstępami RR czyli parametry RMSSD i pNN₅₀ [447].

Moc widma ulega ciągłym zmianom pod wpływem aktywności dziennej. Zaleca się, aby pomiary zmienności rytmu serca w badaniach długookresowych ograniczać do analizy czasowej, zaś analizę częstotliwościową przeprowadzać w warunkach kontrolowanych badań krótkoterminowych (np. podczas określonych form aktywności pacjenta) [447]. Do miarodajnej analizy pasm LF i HF wystarcza zapis 2 minutowy, ale do oceny całego pasma konieczny jest zapis dłuższy niż 15 minut [451]. Aby wynik analizy czasowej i częstotliwościowej był wiarygodny, to po automatycznej analizie komputerowej pobudzeń rytmu serca konieczna jest osobista weryfikacja w celu wykluczenia fałszywie zakwalifikowanych przez analizator pobudzeń ektopowych i artefaktów jako zatokowych [446].

Stosowana jest także ocena względnej mocy czyli stosunku mocy badanego pasma do mocy całego widma. Przy rejestracjach 5-minutowych analizę mocy całego widma ogranicza się tylko do sumy widma LF i HF, co odpowiada stosunkowi mocy LF / HF i ocenie równowagi współczulno – przywspółczulnej [447, 452].

W obecnej pracy analizowano jedynie wartość predykcyjną SDNN, gdyż jest najlepiej poznanym, o najlepiej potwierdzonej wartości i najczęściej wykorzystywanym parametrem HRV. Ponieważ nie wyznaczono dotychczas dla SDNN jednoznacznej wartości odcięcia odróżniającej osoby z wyższym ryzykiem śmiertelności i wahają się od < 50 ms do 108 ms [23, 100, 113, 150, 169, 191, 192, 453-456]. Problemy z porównaniem wartości predykcyjnej HRV czyli wyznaczeniem ścisłych wartości odcięcia dla poszczególnych parametrów, m.in. w CHF wynikają m.in. z faktu, że były one analizowane różnymi metodami, w różnych przedziałach czasowych, a także w niejednorodnych etiologicznie populacjach pacjentów [150, 169, 191, 453-464]. W obecnej pracy za punkt odcięcia dla SDNN w całodobowej rejestracji holterowskiej przyjęto wartość ≤ 90 ms.

Porównanie systemów holterowskich.

Wykonano analizę porównawczą obu systemów holterowskich poddając badaniu losowo wybraną 24 osobową grupę kontrolną, obejmującą osoby skierowane do Zakładu Diagnostyki

Chorób Serca na 24-godzinne badanie holterowskie. Porównania dokonano zakładając jednocześnie rejestratory obu firm, co umożliwiło przeprowadzenie jednocześnie 24-godzinnej rejestracji ECG holterowskiej na obu typach aparatów. Następnie wykonano analizę zapisów oddzielnie w obu systemach komputerowych. Przeprowadzono analizę statystyczną wszystkich analizowanych parametrów w celu porównania zgodności rejestracji i analizy obu zestawów holterowskich.

5.5. Metody analizy statystycznej

Analizę statystyczną wykonano wykorzystując oprogramowanie do analizy statystycznej firmy Stata Corporation: Stata SE 8.1 for Windows. Dla zmiennych o charakterze ciągłym spełniających kryterium rozkładu normalnego przedstawiono wartość minimalną, maksymalną, średnią i odchylenie standardowe. Dla zmiennych o charakterze ciągłym, które nie spełniały kryterium rozkładu normalnego przedstawiono wartość minimalną, maksymalną oraz medianę. Dla zmiennych kategoryalnych wyliczano wskaźniki struktury, tj. wartość odsetkową. Do porównań zmiennych o charakterze ciągłym spełniających kryterium rozkładu normalnego stosowano test t Studenta. Do porównań zmiennych o charakterze ciągłym, które nie spełniały kryterium rozkładu normalnego stosowano test Mann-Whitney'a. W przypadku zmiennych kategoryalnych stosowano test Chi kwadrat lub dokładny test Fishera [465].

W ocenie ryzyka wystąpienia zgonu sercowego lub epizodów tachyarytmicznych stosowano krzywe Kaplana-Meyera. Dla porównania krzywych przeżywalności stosowano test logarytmiczno-rangowy. W analizie wartości predykcyjnej ocenianych parametrów dla prawdopodobieństwa występowania zgonów z przyczyn sercowych, tachyarytmii komorowych oraz złożonego punktu końcowego, obejmującego tachyarytmie komorowe, nagłe zgony i hospitalizacje z powodu tachyarytmii komorowych, zastosowano model proporcjonalnego hazardu Coxa. W metodzie tej wyliczono wartości wskaźników hazardu (HR) wraz z 95% przedziałami ufności. Za kryterium istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$.

Przeprowadzono także analizę porównawczą wyników dwóch systemów holterowskich pod względem zgodności ocenianych parametrów. Zastosowano typowe testy dla danych kategoryalnych i ciągłych z uwzględnieniem charakterystyki rozkładu korelacji liniowej [465].

6. WYNIKI

6.1. Charakterystyka badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.

Badana grupa pacjentów z niewieńcową kardiomiopatią rozstrzeniową obejmowała 154 chorych (w tym 37 kobiet (24 %)) w wieku 16-77 lat (śr. $49,9 \pm 14,1$) (tabela 1). Z analizy wykluczono pacjentów z istotnymi hemodynamicznie zwężeniami w dużych tętnicach wieńcowych, z przebytym zawałem mięśnia sercowego lub istotną hemodynamicznie wadą serca (poza MR wtórną w przebiegu kardiomiopatii). Przyczyną kardiomiopatii rozstrzeniowej u 26 osób (16,9 %) było przebyte zapalenie mięśnia sercowego, u 16 osób (10,4%) toksyczne uszkodzenie mięśnia sercowego, w tym u 13 (8,4 %) alkoholowe, a u 3 osób (2 %) po antracyklinach. U 112 pacjentów (72,7 %) rozpoznano kardiomiopatię idiopatyczną poprzez wykluczenie uchwytnej innej przyczyny (rycina 9 i tabela 1).

W tabelach 1-6 przedstawiono charakterystykę badanej populacji pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową niewieńc pochodną w zakresie danych demograficznych, etiologii, zaawansowania niewydolności serca, zaburzeń rytmu i przewodnictwa, chorób towarzyszących oraz stosowanej terapii. Charakterystykę etiologii kardiomiopatii rozstrzeniowej badanych pacjentów przedstawiono także na rycinie 9.

Rycina 9. Etiologia kardiomiopatii rozstrzeniowej w badanej populacji pacjentów.

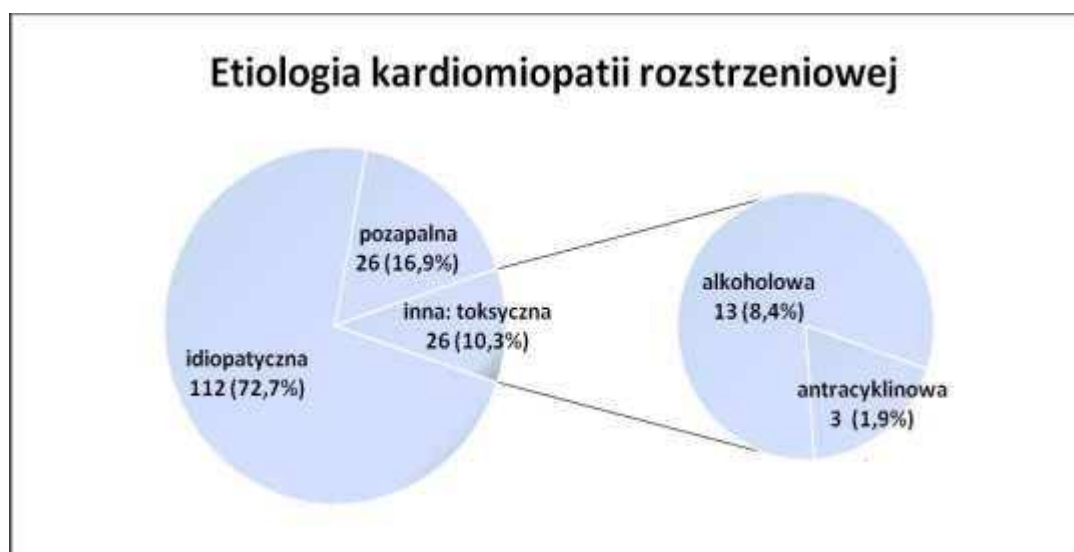


Tabela 1. Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanej populacji pacjentów z niewiedpochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.

Dane/ Wartość bezwzględna / wartość odsetkowa/ albo średnia ± odchylenie standardowe lub mediana	All	VTS+	VTS-	p	VTE+	VTE-	p	CD+	CD-	p
Liczba pacjentów	154	28 (18,2%)	126 (81,8%)		30 (18,5%)	134 (80,5%)		20 (13%)	134 (87%)	
Kobiety	37 (24 %)	8 (28,6%)	29 (23%)	0,625	9 (30%)	28 (22,6%)	0,475	5 (25%)	32 (23,9%)	1,000
Wiek (lat)	16÷77,1 (49,9±14,1)	18,4÷77,1 (56,8±14,2)	16÷77 (48,4±13,8)	0,002	18,4÷77,1 (56,6±13,7)	16÷77,1 (48,3±13,9)	0,002	16÷77,1 (54,3±15,1)	16÷77,1 (49,2±14)	0,068
Cukrzyca	18 (11,7 %)	1 (3,6%)	17 (13,5%)	0,199	1 (3,3%)	17 (13,7%)	0,201	2 (10%)	16 (11,9%)	1,000
Nadciśnienie tętnicze	53 (34,4 %)	13 (46,4%)	40 (31,8%)	0,186	13 (43,3%)	40 (32,3%)	0,287	7 (35%)	46 (34,3%)	1,000
Niewydolność nerek	19 (12,3 %)	5 (17,9%)	14 (11,1%)	0,344	5 (16,7%)	14 (11,3%)	0,535	7 (35%)	12 (9%)	0,004
GFR (ml/min/1,73 m ²)	16,43÷143,5 (75,4±20,1)	25÷109,8 (70,5±3,2)	16,4÷143,5 (76,5±1,9)	0,085	25÷109,8 (70,9±19,1)	16,4÷143,5 (76,5±21,4)	0,095	22,3÷94,3 (64,7±21,9)	16,4÷143,5 (77,0±20,5)	0,007
Poziom potasu (mmol/l)	3,5÷5,9 (4,46±0,39)	3,8÷5,4 (4,43±0,37)	3,5÷5,9 (4,47±0,39)	0,309	3,8÷5,4 (4,42±0,36)	3,5÷5,9 (4,47±0,39)	0,274	3,8÷5,4 (4,55±0,35)	3,5÷5,9 (4,45±0,39)	0,852
Poziom sodu (mmol/l)	131÷147 (139,9±2,9)	134÷145 (140,1±2,7)	131÷147 (139,9±3,0)	0,373	134÷145 (140±2,7)	131÷147 (139,9±3,0)	0,451	131÷145 (138±3,6)	134÷147 (140,2±2,7)	<0,001
Choroba nowotworowa	7 (4,5 %)	2 (7,1%)	5 (4%)	0,611	2 (6,7%)	5 (4%)	0,623	2 (10%)	5 (3,7%)	0,226
Niedomykalność mitralna wtórna	17 (11%)	3 (10,7%)	14 (11,1%)	1,000	3 (10%)	14 (11,3%)	1,000	3 (15%)	14 (10,5%)	0,466
Przewlekła choroba płuc: przewlekła obturacyjna choroba płuc lub astma oskrzelowa	13 (8,4 %)	4 (14,3%)	9 (7,1%)	0,256	4 (13,3%)	9 (7,3%)	0,282	3 (15%)	10 (7,45%)	0,379
Etiologia NIDCM										
Idiopatyczna	112 (72,7 %)	24 (85,7%)	88 (69,8%)		25 (83,3%)	87 (70,2%)		13 (65%)	99 (73,9%)	
Pozapalna	26 (16,9 %)	3 (10,7%)	23 (18,3%)	0,490	4 (13,3%)	22 (17,7%)	0,563	5 (25%)	21 (15,7%)	
Alkoholowa	13 (8,4 %)	1 (3,6%)	12 (9,52%)		1 (3,3%)	12 (9,7%)		2 (10%)	11 (8,2%)	0,674
Toksyczna imna (uszkodzenie lewej komory wskutek terapii antracyklinami)	3 (2 %)	0 (0%)	3 (2,4%)		0 (0%)	3 (2,4%)		0 (0%)	3 (2,2%)	
Klasyfikacja niewydolności serca										
NYHA I	19 (12,3 %)	3 (10,7%)	16 (12,7%)		3 (10%)	16 (12,9%)		0 (0%)	19 (14,2%)	
NYHA II	89 (57,8 %)	19 (67,9%)	70 (55,6%)	0,497	21 (70%)	68 (54,8%)	0,346	7 (35%)	82 (61,2%)	0,001
NYHA III	46 (29,9 %)	6 (21,4%)	40 (31,8%)		6 (20%)	40 (32,3%)		13 (65%)	33 (24,6%)	
NYHA IV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	

p - *probability*, prawdopodobieństwo, za istotną statystycznie przyjęto różnicę między grupami, jeżeli $p < 0,05$; SD - standard deviation, odchylenie standardowe, All- wszyscy badani chorzy z NIDCM, CD+ - chorzy, u których wystąpił zgon sercowy (*cardiac death*), CD- chorzy żyjący na dzień zakończenia obserwacji, VTE+ chorzy, u których wystąpiły epizody tachyarytmiczne (*ventricular tachycardia event*: utracony częstoskurcz komorowy lub migotanie komór lub nagły zgon sercowy, adekwatna interwencja ICD, hospitalizacja z powodu tachyarytmii komorowej), VTE- chorzy, u których nie wystąpiły epizody tachyarytmiczne, VTS + chorzy, u których wystąpiły tachyarytmie komorowe (utracony częstoskurcz komorowy, migotanie komór, adekwatna interwencja ICD lub nagłe zatrzymanie krążenia), VTS- chorzy wolni od tachyarytmii komorowych.; GFR - *glomerular filtration rate*, frakcja filtacji kłębuszkowej, NYHA –klasyfikacja niewydolności serca, ICD – *implantable cardioverter defibrillator*, wszczepialny kardiowerter-defibrylator.

Tabela 2. Zestawienie wybranych parametrów echokardiograficznych w badanej populacji pacjentów z niewiedc pochodn kardiomopatią rozstrzeniow.

Dane/ Wartość bezwzględn / wartość odsetkowa/ średnia ± odchylenie standardowe lub mediana	All	VTS+	VTS-	p	VTE+	VTE-	p	CD+	CD-	p
LVEF (%)	14÷45 31,3 ± 10	15÷45 (30±9,6)	14÷45 (31,6±10,1)	0,400	15÷45 (30±9,3)	14÷45 (31,7±10,2)	0,390	18÷45 (24,4±6)	14÷45 (32,4±10,1)	<0,001
LVEDD (mm)	57÷101 66,8 ± 8,7	57÷84 (67,8±7,4)	57÷106,6 (66,6±9)	0,167	57÷84 (67,2±7,6)	57÷101 (66,7±7,8)	0,416	57÷93 (70,7±10,9)	57÷101 (66,2±8,3)	0,072
LVEDD/BSA (mm/m ²)	22,5÷52,5 34,5 ± 5,9	24,3÷51,4 (35,5±5,5)	15,8÷45,9 (28,9±6,2)	0,141	24,3÷51,4 (35,6±5,5)	22,5÷52,5 (34,2±6)	0,120	28÷51,4 (39,2 ± 6,7)	22,5÷ 52,5 (33,8 ± 5,5)	<0,001
LVEDS (mm)	37÷82 53,4 ± 10,1	37÷75 (55,1±10,1)	37÷82 (53±10,2)	0,255	37±75 (54,5±10)	37÷82 (53,1±10,2)	0,442	37÷82 (59,8±11,5)	37÷77 (52,4±9,6)	0,006
LVESD/BSA (mm/m ²)	15,8÷45,9 27,6 ± 6,2	22,5÷52,5 (34,2±6,0)	15,9±44,3 (27,2±6,3)	0,176	15,8÷45,9 (28,9±6)	15,9÷44,4 (27,3±6,3)	0,153	18,2 ÷ 45,9 (33,1 ± 6,6)	15,8÷ 44,4 (26,7± 5,8)	<0,001
LAD (mm)	19÷68 45,6 ± 7,8	36÷64 (47,6±7,2)	19÷68 (45,1±8)	0,067	33÷64 (46,9±7,5)	19÷68 (45,3±7,9)	0,163	33÷64 (49,8 ± 8,3)	19÷68 (45± 7,6)	0,005
RVD (mm)	15÷44 29 ± 5,8	15÷44 (30,1±6,5)	18÷44 (29,2±5,2)	0,219	15÷44 (29,9±6,3)	19÷44 (29,2±5,2)	0,268	18÷43 (30,6 ±6,4)	15÷44 (29,16 ± 5,3)	0,136

p - *probability*, prawdopodobieństwo, za istotną statystycznie przyjęto różnicę między grupami, jeżeli $p < 0,05$; SD - standard deviation, odchylenie standardowe, All- wszyscy badani chorzy z NIDCM, CD+ - chorzy, u których wystąpił zgon sercowy (*cardiac death*), CD- chorzy żyjący na dzień zakończenia obserwacji, VTE+ chorzy, u których wystąpiły epizody tachyarytmiczne (*ventricular tachycardia event*: utrwalony częstokurcz komorowy lub migotanie komór lub nagły zgon sercowy, adekwatna interwencja ICD, hospitalizacja z powodu tachyarytmii komorowej), VTE- chorzy, u których nie wystąpiły epizody tachyarytmiczne, VTS + chorzy, u których wystąpiły tachyarytmie komorowe (utrwalony częstokurcz komorowy, migotanie komór, adekwatna interwencja ICD lub nagłe zatrzymanie krążenia), VTS- chorzy wolni od tachyarytmii komorowych.; LVEDD – *left ventricular end-diastolic diameter*, wymiar końcowo rozkurczowy lewej komory serca, LVEF – *left ventricular ejection fraction*, frakcja wyrzutowa lewej komory serca, LVESD – *left ventricular end-systolic diameter*, wymiar końcowo rozkurczowy lewej komory serca, BSA – *body surface area*, powierzchnia ciała, LAD – *left atrium diameter*, wymiar lewego przedsionka serca, RVD – *right ventricle diameter*, wymiar prawej komory serca.

Tabela 3. Charakterystyka zaburzeń rytmu w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.

Dane/ Wartość bezwzględna / wartość odsetkowa/ albo średnia ± odchylenie standardowe lub mediana	All	VTS+	VTS-	p	VTE+	VTE-	p	CD+	CD-	p
Omdlenia w wywiadzie	36 (23,4 %)	12 (42,8%)	24 (19,1%)	0,012	12 (40%)	24 (19,4%)	0,028	4 (20%)	32 (20,8%)	1,000
Przebiecie nagłego zatrzymania krażenia, migotania komór lub utrwalonego częstoskurczu komorowego	41 (26,6 %)	22 (78,6%)	19 (15,1)	<0,001	22 (73,3%)	19 (15,3%)	<0,001	6 (30%)	35 (26,1%)	0,787
Nieutrwalony częstoskurcz komorowy w wywiadzie	80 (52 %)	18 (64,3%)	62 (49,2%)	0,209	19 (63,3%)	61 (49,2%)	0,222	12 (60%)	68 (50,8%)	0,481
Obecność nsVT w holterze	68 (44,2 %)	14 (50%)	54 (42,9%)	0,532	15 (50%)	53 (42,7%)	0,541	15 (75%)	53 (39,6%)	0,004
Liczba ektopii komorowych w badaniu holterowskim	1÷43565 (4414±8792)	3÷14949 (2376±4060)	1÷45363 (4867±9515)	0,167	3÷16486 (2767±4717)	1÷45363 (4812±9524)	0,446	4÷25140 (3751±6893)	1÷4536 (4513±9091)	0,298
Migotanie przedsionków napadowe w wywiadzie	40 (26 %)	13 (46,4%)	27 (21,4%)	0,009	14 (46,7%)	26 (21%)	0,009	8 (40%)	32 (23,9%)	0,169
Wystąpienie nagłego zatrzymania krażenia, migotania komór lub utrwalonego częstoskurczu komorowego lub adekwatnej interwencji ICD w czasie obserwacji	28 (18,2 %)	28 (100%)	126 (0%)	<0,001	28 (93,3%)	0 (0%)	<0,001	9 (45%)	19 (14,2%)	0,003

p - *probability*, prawdopodobieństwo, za istotną statystycznie przyjęto różnicę między grupami, jeżeli $p < 0,05$; SD - standard deviation, odchylenie standardowe, All- wszyscy badani chorzy z NIDCM, CD+ - chorzy, u których wystąpił zgon sercowy (*cardiac death*), CD- chorzy żyjący na dzień zakończenia obserwacji, VTE+ chorzy, u których wystąpiły epizody tachyarytmiczne (*ventricular tachycardia event*: utrwalony częstoskurcz komorowy lub migotanie komór lub nagły zgon sercowy, adekwatna interwencja ICD, hospitalizacja z powodu tachyarytmii komorowej), VTE- chorzy, u których nie wystąpiły epizody tachyarytmiczne, VTS + chorzy, u których wystąpiły tachyarytmie komorowe (utrwalony częstoskurcz komorowy, migotanie komór, adekwatna interwencja ICD lub nagłe zatrzymanie krążenia), VTS- chorzy wolni od tachyarytmii komorowych, nsVT – *nonsustained ventricular tachycardia*, nieutrwalony częstoskurcz komorowy,

Tabela 4. Charakterystyka terapii prowadzonej w badanej populacji pacjentów z niewiedopochodna kardiomiopatią rozstrzeniową.

Dane/ Wartość bezwzględna / wartość odsetkowa/ albo średnia ± odchylenie standardowe lub mediana	All	VTS+	VTS-	p	VTE+	VTE-	p	CD+	CD-	p
Niefarmakologiczna terapia zaburzeń rytmu										
Wszczępienie stymulatora serca przed włączeniem	2 (2,5 %)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wszczępienie ICD, w tym	60 (39%)	26 (92,9%)	34 (27%)	<0,001	26 (86,7%)	34 (27,4%)	<0,001	8 (40%)	52 (38,8%)	1,000
Wszczępienie ICD przed włączeniem do obserwacji	23 (14,9%)	12 (42,9%)	11 (8,7%)	<0,001	12 (40%)	11 (8,9%)	<0,001	3 (15%)	20 (14,9%)	1,000
Wszczępienie ICD po włączeniu do obserwacji	37 (24%)	14 (50%)	23 (18,3%)	<0,001	14 (46,7)	23 (18,6%)	<0,001	5 (25%)	32 (23,9%)	0,585
Wszczępienie ICD w ramach profilaktyki pierwotnej SCD	26 (16,7%)	6 (21,4%)	20 (15,9%)	<0,001	6 (20%)	20 (16,1%)	<0,001	5 (25%)	21 (15,7%)	0,585
Wszczępienie ICD w ramach profilaktyki wtórnej SCD	34 (22,1 %)	20 (71,4%)	14 (11,1%)	<0,001	20 (66,7%)	14 (11,3%)	<0,001	4 (20%)	30 (22,4%)	0,585
Farmakoterapia	151 (98,1%)	28 (100%)	123 (97,6%)	1,000	30 (100%)	121 (97,6%)	1,000	20 (100%)	131 (97,8%)	1,000
β-adrenolityki	132 (85,7 %)	21 (75%)	111 (88,1%)	0,130	23 (76,7%)	109 (87,9%)	0,144	19 (95%)	113 (84,3%)	0,311
Antagoniści konwertazy angiotensyny II i/lub sartany	137 (89 %)	25 (89,3%)	111 (88,1%)	1,000	27 (90%)	109 (87,9%)	1,000	18 (90%)	118 (88%)	1,000
W tym										
Antagoniści konwertazy angiotensyny II	134 (87 %)	24 (85,7%)	110 (87,2%)	0,763	26 (86,7%)	108 (87,1%)	1,000	18 (90%)	116 (86,6%)	1,000
Sartany	8 (5,2 %)	1 (3,6%)	7 (5,6%)	1,000	1 (3,3%)	7 (5,7%)	1,000	0 (0%)	8 (6%)	0,597
Digoksyna	44 (28,6 %)	9 (32,1%)	35 (27,8%)	0,649	10 (33,3%)	34 (27,4%)	0,508	11 (55%)	33 (24,6%)	0,008
Diuretyki (pętlowe lub tiazydy)	94 (61 %)	19 (67,9%)	75 (59,5%)	0,522	21 (70%)	73 (58,9%)	0,302	19 (95%)	75 (56%)	<0,001
Spironolakton	83 (53,9 %)	19 (67,9%)	69 (54,8%)	0,291	21 (70%)	67 (54%)	0,150	18 (90%)	70 (52,2%)	0,001
Antyarytmiczne ogółem	49 (31,8%)	14 (50%)	35 (27,8%)	0,027	15 (50%)	34 (27,4%)	0,028	7 (35%)	42 (31,3%)	0,799
W tym										
Sotalol	9 (5,8 %)	3 (10,7%)	6 (4,8%)	0,210	3 (10%)	6 (4,8%)	0,378	0 (0%)	9 (6,7%)	0,606
Amiodaron	36 (23,4 %)	10 (35,7%)	26 (20,6%)	0,136	11 (36,7%)	25 (21,2%)	0,090	5 (25%)	31 (23,1%)	0,785
Inne antyarytmiczne niż amiodaron lub sotalol	4 (2,6%)	1 (3,6%)	3 (2,4%)	0,556	1 (3,3%)	3 (2,4%)	0,584	2 (10%)	2 (1,5%)	0,082
Hipolipemizujące	72 (46,8 %)	20 (71,4%)	52 (41,3%)	0,006	20 (66,7%)	52 (41,9%)	0,024	11 (55%)	61 (45,5%)	0,477
W tym										
statyny	67 (43,5 %)	20 (71,4%)	47 (37,3%)	0,001	20 (66,7%)	47 (37,9%)	0,007	10 (50%)	57 (42,5%)	0,631
Leki przeciwkrzepliwowe	86 (55,8 %)	18 (64,3%)	68 (54%)	0,402	19 (63,3%)	67 (54%)	0,416	11 (55%)	75 (56%)	1,000
Leki przeciwkrzepliwowe	45 (29,2 %)	8 (28,6%)	37 (29,4%)	1,000	9 (30%)	36 (29%)	1,000	8 (40%)	37 (27,6%)	0,294

p - *probability*, prawdopodobieństwo, za istotną statystycznie przyjęto różnicę między grupami, jeżeli $p < 0,05$; SD - standard deviation, odchylenie standardowe, All- wszyscy badani chorzy z NIDCM, CD+ - chorzy, u których wystąpiły epizody tachyarytmiczne obserwacji, VTE+ chorzy, u których wystąpiły epizody tachyarytmiczne (*ventricular tachycardia* event: utracony częstokurcz komorowy lub migotanie komór lub nagły zgon sercowy, adekwatna interwencja ICD, hospitalizacja z powodu tachyarytmii komorowej), VTE- chorzy, u których nie wystąpiły epizody tachyarytmiczne, VTS + chorzy, u których wystąpiły tachyarytmie komorowe (utrwalony częstokurcz komorowy, migotanie komór, adekwatna interwencja ICD lub nagle zatrzymanie krążenia), VTS- chorzy wolni od tachyarytmii komorowych, ICD – *implanted cardioverter – defibrillator*, wszczepialny kardiowerter – defibrylator.

Tabela 5. Zestawienie wybranych parametrów w spoczynkowym elektrokardiogramie w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatii rozstrzeniową.

Dane/ Wartość bezwzględna / wartość odsetkowa/ średnia ± odchylenie standardowe lub mediana	All	VTS+	VTS-	p	VTE+	VTE-	p	CD+	CD-	p
Częstość rytmu zatokowego w spoczynkowym elektrokardiogramie (/min.)	50÷126; 72,6±15,0	50÷126; (69,6±14,5)	50÷120; (73,3±15,1)	0,171	50÷126; (69,2±14,3)	50÷120; (73,5±15,1)	0,116	52÷126; (79,4±20,8)	50÷120; (71,6±13,7)	0,21
Czas trwania odstępu PQ lub PR (ms)	100-360; (184±39)	120÷360; (198±49)	100÷310; (180÷36)	0,092	120÷360; (197±47)	100÷310; (180±36)	0,090	120÷280; (196±39)	100÷360; (182±39)	0,067
Czas trwania zespołu komorowego (QRS) w spoczynkowym elektrokardiogramie (ms)	80-230; (128±37)	90÷220; (145±36)	80÷230; (125±37)	0,004	90÷220; (143±37)	80÷230; (125±67)	0,008	80÷220; (139±44)	80÷230; (126±36)	0,367
QRS> 100 ms	95 (61,2%)	14 (70%)	81 (60,5%)	0,469	22 (78,6%)	73 (57,9%)	0,053	23 (76,7%)	72 (58,1%)	0,064
QRS> 120 ms	56 (35,7%)	17 (60,7%)	39 (31%)	0,003	17 (56,7%)	39 (31,5%)	0,01	10 (50%)	46 (34,3%)	0,176
Obecność bloku odnogi	110 (71,4 %)	25 (89,3%)	85 (67,5%)	0,014	25 (83,3%)	85 (68,6%)	0,121	96 (71,6%)	14 (70%)	1,000
W tym										
LBBB	53 (34,4%)	9 (45%)	44 (32,8%)	0,318	12 (42,9%)	41 (32,5%)	0,379	12 (40%)	41 (33,1%)	0,523
RBBB	9 (5,8%)	1 (5%)	8 (6%)	1,000	4 (14,3%)	5 (4%)	0,058	4 (13,3%)	5 (4%)	0,073
Inny blok (LAH, PAH, niespecyficzny)	55 (35,7%)	5 (25%)	50 (37,3%)	0,328	13 (46,4%)	42 (33,3%)	0,199	13 (43,3%)	42 (33,9%)	0,397

p - *probability*, prawdopodobieństwo, za istotną statystycznie przyjęto różnicę między grupami, jeżeli $p < 0,05$; SD - standard deviation, odchylenie standardowe, All- wszyscy badani chorzy z NIDCM, CD+ - chorzy, u których wystąpił zgon sercowy (*cardiac death*), CD- chorzy żyjący na dzień zakończenia obserwacji, VTE+ chorzy, u których wystąpiły epizody tachyarytmiczne (*ventricular tachycardia event*: utrwalony częstokurcz komorowy lub migotanie komór lub nagły zgon sercowy, adekwatna interwencja ICD, hospitalizacja z powodu tachyarytmii komorowej), VTE- chorzy, u których nie wystąpiły epizody tachyarytmiczne, VTS + chorzy, u których wystąpiły tachyarytmie komorowe (utrwalony częstokurcz komorowy, migotanie komór, adekwatna interwencja ICD lub nagłe zatrzymanie krążenia), VTS- chorzy wolni od tachyarytmii komorowych, PQ – odstęp od początku załamka P do początku załamka Q w elektrokardiogramie, PP – odstęp od początku załamka P do początku załamka R w elektrokardiogramie, QRS – zespół QRS w elektrokardiogramie, RBBB - *right bundle branch block*, blok prawej odnogi pęczka Hisa, LBBB - *left bundle branch block*, blok lewej odnogi pęczka Hisa, LAH – *left anterior hemiblock of His bundle*, blok przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa, PAH – *posterior hemiblock of left His bundle*, blok tylnej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa.

Tabela 6. Zestawienie wybranych parametrów w 24 godzinnym badaniu elektrokardiograficznym metodą holterowską w badanej populacji pacjentów z niewłóciopochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.

Dane/ Wartość bezwzględna / wartość odsetkowa/ średnia ± odchylenie standardowe lub mediana	All	VTS+	VTS-	p	VTE+	VTE-	p	CD+	CD-	p
TO (w%)	-9,09±11,95 (-0,45±0,03)	-6,33±11,95 (-0,07±3,41)	-9,09±7,33 (-0,54±2,51)	0,268	-6,33±11,95 (-0,09±3,29)	-9,09±7,33 (-0,53±2,53)	0,312	-1,06±2,58 (0,31±0,88)	-9,09±11,95 (-0,56±2,84)	0,022
TS (w ms/RR)	-2,4±43,3 (6,13±7,14)	-0,20±43,3 (5,99±9,29)	-2,4±31,4 (6,16±6,62)	0,282	-0,20±43,3 (5,99±9,00)	-2,4±31,4 (6,17±6,66)	0,360	-0,20±10,77 (2,32±3,21)	-2,4±43,3 (6,70±7,39)	<0,001
TO patol (≥ 0%)	66 (42,9 %)	15 (53,6 %)	51 (40,5 %)	0,214	16 (53,3 %)	50 (40,3 %)	0,221	14 (70%)	52 (38,8 %)	0,014
TS patol (≤ 2,5 ms/RR)	60 (39 %)	14 (50%)	46 (36,5 %)	0,204	14 (46,7 %)	46 (35,1 %)	0,405	14 (70%)	46 (34,3 %)	0,003
HRT0 (TO < 0 % i TS > 2,5 ms/RR)	69 (44,8 %)	9 (32,15%)	60 (47,6%)	0,282	10 (33,3%)	59 (47,6%)	0,349	4 (20%)	65 (48,5 %)	0,003
HRT1 (TO patol lub TS patol)	44 (28,6%)	9 (32,15%)	35 (27,8%)		10 (33,3%)	34 (27,4%)		4 (20%)	40 (29,9%)	
HRT2 (TO patol i TS patol)	41 (26,6 %)	10 (35,7%)	31 (24,6%)		10 (33,3%)	31 (25%)		12 (60%)	29 (21,6 %)	
SDNN (ms)	20,9±330,8 (121,2 ± 50,85)	42,8±231,7 (114,8±46)	20,1±330,8 (122,6±52,1)	0,503	42,8±231,7 (114,5±44,5)	20,9±330,8 (122,8±52,5)	0,450	20,9±171,9 (86,6 ± 38,4)	23,5 ±330,8 (126,3 ±50,8)	<0,001
SDANNI (ms)	8,7±301,8 (103,867 ± 46,84)	35,3±131,6 (91,4±30,6)	8,7±301,8 (106,6±49,6)	0,212	35±132 (92±30)	8,7±302 (107±50)	0,251	8,7±130,4 (73,9±35,7)	10,8 ±301,8 (108,3±46,9)	0,002
SDNNI (ms)	12,6±156,7 (52,20 ± 27,79)	20,1±156,7 (56,9±34,6)	12,6±137,1 (51,2±26,2)	0,704	20,1±156,7 (55,3±33,9)	12,6±137,1 (51,5±26,3)	0,978	12,6±106,3 (36,5 ±23,9)	14,1 ±156,7 (54,6 ±27,8)	<0,001
HRd (różnica między max i min częstością)	22±132 (66 ± 22)	26±104 (61±20)	22±132 (67±23)	0,081	26±104 (61±19)	22±132 (67±23)	0,091	22±93 (53±18)	22 ± 132 (68 ± 22)	0,007
QTc mean (ms)	290±642 (437 ± 55)	313±547 (462±48)	290±642 (431±55)	0,004	313±547 (458±52)	290±642 (433±55)	0,018	348 ±523 (448 ± 46)	290 ± 642 (435 ± 56)	0,256

p - *probability*, prawdopodobieństwo, za istotną statystycznie różnicę między grupami przyjęto, jeżeli $p < 0,05$, SD - standard deviation, odchylenie standardowe, All- wszyscy badani chorzy z NIDCM, CD+ - chorzy, u których wystąpił zgon sercowy (*cardiac death*), CD- chorzy żyjący na dzień zakończenia obserwacji, VTE+ chorzy, u których wystąpiły epizody tachyarytmiczne (*ventricular tachycardia event*: utrwalony częstokurcz komorowy lub migotanie komór lub nagły zgon sercowy, adekwatna interwencja ICD, hospitalizacja z powodu tachyarytmii komorowej), VTE- chorzy, u których nie wystąpiły epizody tachyarytmiczne, VTS + chorzy, u których wystąpiły tachyarytmie komorowe (utrwalony częstokurcz komorowy, migotanie komór, adekwatna interwencja ICD lub nagłe zatrzymanie krążenia), VTS- chorzy wolni od tachyarytmii komorowych, TO - *turbulence onset*, początek turbulencji, TO patol = $TO \geq 0\%$, TS - *turbulence slope*, nachylenie turbulencji, TS patol = $TS \leq 2,5$ ms/RR, SDANN - *standard deviation of averaged normal intervals*, odchylenie standardowe średnich wartości odstępów pobudeń normalnych, mierzonych w kolejnych krótkich (zazwyczaj 5 minutowych) przedziałach dłuższego okresu, zwykle doby (w ms), SDNN - *standard deviation of normal intervals*, odchylenie standardowe czasów trwania wszystkich wartości odstępów pobudeń normalnych tj. odstępów między załankami RR pobudeń zatokowych w badanym czasie, zwykle 24 godzin (mierzone w ms), SDNNI - *SDNN index* – wskaźnik SDNN, czyli średnia z odchylen standardowych kolejnych odstępów normalnych z kolejnych 5 – minutowych okresów badania (w ms), QTc mean– *mean QT corrected interval*, średni skorygowany odstęp QT, HRd - *heart rate dispersion*, dyspersja częstości rytmu, różnica między maksymalną i minimalną częstością rytmu zatokowego, HRT – *heart rate turbulence*, turbulencja rytmu zatokowego, HRT0 - *heart rate turbulence 0*, czyli prawidłowe 0, czyli prawidłowe oba parametry HRT, HRT1 - *heart rate turbulence 1*, czyli jeden z parametrów HRT nieprawidłowy, HRT2 - *heart rate turbulence 2*, czyli oba parametry HRT nieprawidłowe,

6.1.1. Choroby współistniejące

Prawie połowa populacji (76 osób czyli 49,4 %) była obciążona co najmniej jedną przewlekłą chorobą. Cukrzycę typu 2 stwierdzono u 18 osób (11,7 %), nadciśnienie tętnicze u 53 osób (34,4 %), przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub astmę oskrzelową u 13 osób (8,4 %), chorobę nowotworową w okresie kilkuletniej remisji u 7 osób (4,5 %) oraz niewydolność nerek (niewymagającą leczenia nerkozastępczego) u 19 osób (12,3 %). U 17 chorych (11 %) współistniała czynnościowa niedomykalność mitralna co najmniej umiarkowana, prawdopodobnie wtórna do kardiomiopatii, a w okresie obserwacji nie leczono jej operacyjnie.

6.1.2. Zaawansowanie choroby podstawowej.

Pacjenci byli stabilni klinicznie przez co najmniej 1 miesiąc przed włączeniem do badania. Kliniczne zaawansowanie niewydolności krążenia oceniano według klasyfikacji NYHA i wartość średnia wynosiła $2,2 \pm 0,6$. W badanej grupie nie było pacjentów w IV klasie NYHA. Do klasy I NYHA zakwalifikowano 19 osób (12,3 %), do II klasy NYHA – 89 osób (57,8 %), do III klasy NYHA – 46 osób (29,9 %). Frakcja wyrzutowa lewej komory serca wynosiła $14 \div 45$ % (średnio $31,3 \pm 10$ %). Omdlenia występowały u 32 osób (20,8 %), nieutrwalony częstoskurcz komorowy u 58 osób (37,7 %), a napadowe migotanie przedsionków u 40 osób (26%). Nagłe zatrzymanie krążenia, migotanie komór lub utrwalony częstoskurcz komorowy wystąpiły u 40 pacjentów (26 %) przed włączeniem do badania. Stymulator serca był wszczepiony u 2 osób (2,5 %) z powodu przemijających zaburzeń przewodnictwa przedsionkowo – komorowego lub bradykardii zatokowej. U 60 pacjentów (38,3 %) implantowano ICD, w tym przed włączeniem do obserwacji u 23 osób (38,3 %), a po włączeniu do obserwacji u 37 osób (61,7 %). Implantacji ICD dokonano u 34 osób (56,7 %) w ramach profilaktyki pierwotnej nagłego zgonu sercowego oraz u 26 osób (43,3 %) w ramach profilaktyki wtórnej nagłego zgonu sercowego.

Większość pacjentów (151 osób, 98,1%) w chwili włączenia do badania była leczona farmakologicznie z powodu niewydolności krążenia, towarzyszących zaburzeń rytmu lub innych chorób przewlekłych. W tabeli 4 zestawiono dane dotyczące farmakoterapii na początku obserwacji. Wyjściowo stosowano β -adrenolityki u 85,7 % chorych, ACEI i/lub sartany u 89 %, digoksynę u 28,6%, diuretyki (pętlowe lub tiazydy) u 61%, spironolakton u 53,9 %, leki antyarytmiczne u 31,8%, w tym u 5,8 % sotalol, u 23,4 % amiodaron, u 2,6%

inne antyarytmiczne niż amiodaron lub sotalol, ponadto u 46,8 % chorych hipolipemizujące, u 55,8 % leki przeciwplatekcyjne, u 29,2 % leki przeciwkrzepliwe. Nie przeprowadzono oceny wpływu ewentualnej zmiany farmakoterapii dokonanej w okresie obserwacji.

6.1.3. Punkty końcowe

Obserwacja prospektywna badanej grupy chorych trwała $10 \div 1798$ dni (średnio 843 ± 449 dni), czyli $0,03 \div 4,9$ lat (średnio $2,3 \pm 1,2$ lat). Podczas całej obserwacji zmarło 26 osób (16,9 %). Wskutek zaostrenia niewydolności krążenia umarło 18 osób (11,7 %). W dwóch przypadkach zgon zakwalifikowano jako nagły sercowy. Trzy zgony były spowodowane schorzeniami naczyniowymi - jeden wskutek rozwarstwienia aorty brzusznej, jeden z powodu udaru niedokrwionego mózgu, jeden w następstwie krwotoku podpajęczynówkowego. U jednego chorego przyczyną zgonu było krwawienie z przewodu pokarmowego, a u dwóch osób choroba nowotworowa. U jednego chorego dokonano transplantacji serca, ale zmarł on z powodu powikłań we wczesnym okresie pooperacyjnym (rycina 10 i tabela 7).

Rycina 10. Przyczyny zgonów w badanej populacji pacjentów z niewieńcopochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.



Z powodu niewydolności krążenia i obecności asynchronii międzykomorowej lub śródkomorowej u 9 chorych zastosowano stymulację resynchronizującą *de novo* lub zmieniono tryb stymulacji stymulatora lub kardiowertera – defibrylatora na resynchronizującą. U 28 pacjentów wystąpiło 97 epizodów tachyarytmii komorowej,

w tym 94 zarejestrowanych adekwatnych interwencji ICD oraz 3 resuscytacje z powodu VF. U 2 chorych zostały one zakwalifikowane jako epizody burzy elektrycznej (czyli wystąpienie co najmniej 3 epizodów sVT w ciągu 24 godzin) (tabela 4). U 109 pacjentów odnotowano co najmniej jedną hospitalizację (łącznie 298 epizodów, maksymalnie 11/pacjenta). Przyczyną hospitalizacji były: 2 epizody ostrego zespołu wieńcowego, 4 epizody tachyarytmii komorowej, 92 przypadki zaostrzeń niewydolności krążenia (u 43 chorych, maksymalnie 8 epizodów/pacjenta), 164 epizodów z innych przyczyn sercowych, m.in. zamknięcie przetrwałego otworu owalnego, zabiegi elektrofizjologiczne, nadkomorowe tachyarytmie, nieadekwatne interwencje ICD, uszkodzenie stymulatora lub ICD (u 83 osób, maksymalnie 8 epizodów/pacjenta) oraz 37 epizodów z przyczyn niesercowych, m.in. zaostrzenie zespołu depresyjnego, błąd dietetyczny, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie płuc, cholecysektomia, anemia, zaostrzenie przewlekłej niewydolności nerek, udar niedokrwienny mózgu, choroba nowotworowa, przedawkowanie acenokumarolu, tętniak aorty brzusznej (u 22 osób, maksymalnie 4 epizody/pacjenta) (Rycina 11 i tabela 7,8).

Rycina 11. Przyczyny hospitalizacji w badanej populacji pacjentów z niewieńcopolochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.

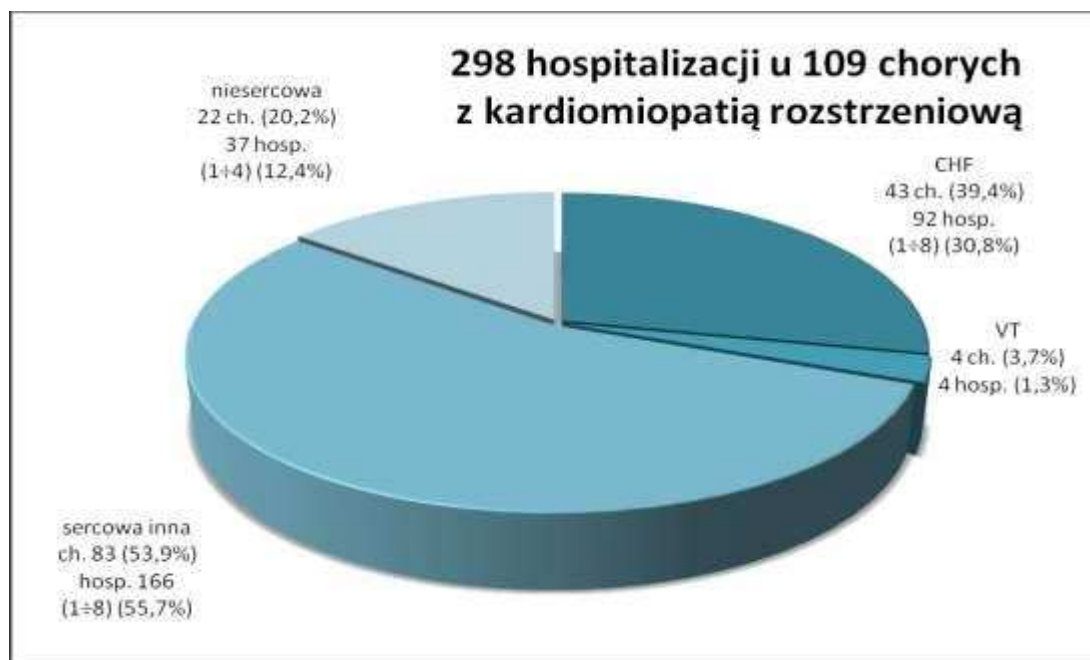


Tabela 7. Zestawienie epizodów związanych z tachyarytmiami komorowymi w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.

Zestawienie epizodów związanych z tachyarytmiami komorowymi	
Nagłe zgony	2 (1,3 %)
Hospitalizacje z powodu sVT/VF	u 4 chorych po 1 epizodzie
Zatrzymanie krążenia zakończone skuteczną resuscytacją	u 3 chorych po 1 epizodzie
Epizody interwencji ICD z powodu sVT/VF	94 u 28 (18,2 %) chorych (1 ÷ 15/ pacjenta)
- w tym burza elektryczna	u 2 chorych po 1 epizodzie

Tabela 8. Zestawienie hospitalizacji i zgonów z przyczyn sercowo – naczyniowych w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.

Zestawienie hospitalizacji i zgonów z przyczyn sercowo – naczyniowych	
Zgony z dowolnej przyczyny	26 (16,9 %)
W tym: zgony z powodu niewydolności krążenia	18 (11,7 %)
zgony nagłe	2 (1,3%)
zgony z przyczyn naczyniowych (udar mózgu, krwotok podpajęczynówkowy, rozwarstwienie aorty)	3 (1,9 %)
zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe	3 (1,9 %)
Hospitalizacje wszystkie	298 u 109 chorych (70,8 %) (1 ÷ 11/ pacjenta)
W tym	
Hospitalizacje z powodu sVT/VF	4 (po 1 epizodzie/ pacjenta)
Hospitalizacje z powodu niewydolności krążenia	92 u 43 chorych (27,9 %) (1 ÷ 8/ pacjenta)
Hospitalizacje z przyczyn sercowo - naczyniowych innych niż niewydolność krążenia lub sVT/VF	166 u 83 chorych (53,9 %) (1 ÷ 8/ pacjenta)
Hospitalizacje z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe	37 u 22 chorych (14,3 %) (1 ÷ 4/ pacjenta)
Złożony punkt końcowy obejmujący zgony sercowo – naczyniowe, hospitalizacje sercowo – naczyniowe oraz tachyarytmie komorowe	102 chorych (66,2 %)

6.2 Charakterystyka pacjentów z komorowymi epizodami tachyarytmicznymi.

Pacjenci, u których wystąpiły tachyarytmie komorowe lub epizody tachyarytmiczne (VTS+ = sVT+VF+adekwatna interwencja ICD+ SCA, VTE+ = VTS+ nagłe zgony+ hospitalizacje z powodu MVT w czasie prospektywnej obserwacji), w porównaniu do osób wolnych od tych zdarzeń byli starsi ($56,8 \pm 14,2$ lat vs. $48,4 \pm 13,8$ lat dla VTS+ vs. VTS- przy $p=0,002$ oraz $56,6 \pm 13,7$ lat vs. $48,3 \pm 13,9$ lat dla VTE+ vs. VTE- przy $p=0,002$). Istotnie częściej byli obarczeni: wywiadem napadowego migotania przedsionków ($46,4\%$ vs. $21,4\%$ dla VTS+ vs. VTS- przy $p=0,009$ oraz $46,7\%$ vs. 21% dla VTE+ vs. VTE- przy $p=0,009$), MVT ($p<0,001$) oraz incydentami omdleń ($42,8\%$ vs. $19,1\%$ dla VTS+ vs. VTS- przy $p=0,012$, 40% vs. $19,4\%$ dla VTE+ vs. VTE- przy $p=0,028$), które wystąpiły przed rozpoczęciem obserwacji. Statystycznie istotnie częściej mieli implantowany kardiowerter-defibrylator dla VTS+ vs. VTS- $92,9\%$ vs. 27% przy $p<0,001$ oraz $86,7\%$ vs. $27,4\%$ dla VTE+ vs. VTE- przy $p<0,001$. Fakt ten stwierdzono także w podgrupach pierwotnej jak i wtórnej profilaktyki nagłego zgonu sercowego ($p<0,001$) (tabela 4). W większym odsetku stosowano w tej grupie farmakoterapię antyarytmiczną (50% vs. $27,8\%$ dla VTS+ vs. VTS- przy $p=0,027$ oraz 50% vs. $27,4\%$ dla VTE+ vs. VTE- przy $p=0,028$) i hipolipemizującą (71% vs. $41,3\%$ dla VTS+ vs. VTS- przy $p=0,006$ oraz $66,7\%$ vs. $41,9\%$ dla VTE+ vs. VTE- przy $p=0,024$). W badaniu ECG stwierdzono dłuższy czas depolaryzacji i repolaryzacji pod postacią wydłużonego zespołu QRS w spoczynkowym ECG (śr. 145 ± 36 ms vs. śr. 125 ± 37 ms dla VTS+ vs. VTS- przy $p=0,004$ oraz śr. 143 ± 37 ms vs. śr. 125 ± 67 ms dla VTE+ vs. VTE- przy $p=0,008$) oraz dłuższego odstępu mean QTc w badaniu holterowskim (śr. 462 ± 48 ms vs. śr. 431 ± 55 ms przy $p=0,004$ dla VTS+ vs. VTS- oraz śr. 458 ± 52 ms vs. 433 ± 55 ms przy $p=0,018$ dla VTE+ vs. VTE-). Zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego częściej występowały w grupie chorych dla VTS+ vs. VTS- ($89,3\%$ vs. $67,5\%$ przy $p=0,014$), w tym LBBB (45% vs. $32,8\%$ przy $p=0,025$ dla VTS+ vs. VTS-). Chorzy z VTS+ i VTE+ nie różnili się istotnie statystycznie z grupą wolną od epizodów tachyarytmicznych pod względem: płci ($28,6\%$ kobiet vs. 23% przy $p=0,625$ dla VTS+ vs. VTS- oraz 30% vs. $22,6\%$ dla VTE+ vs. VTE- przy $p=0,475$), etiologii kardiomiopatii ($p=0,49$ dla VTS oraz $0,563$ dla VTE), zaawansowania niewydolności serca, ocenianej według klasyfikacji NYHA ($p=0,497$ dla VTS oraz $p=0,346$ dla VTE). Nie było różnicy we współwystępowaniu przewlekłych chorób takich jak nadciśnienie tętnicze ($46,4\%$ vs. $31,8\%$ dla VTS+ vs. VTS- przy $p=0,186$ oraz $43,3\%$ vs. $32,3\%$ dla VTE+ vs. VTE- przy $p=0,287$), cukrzyca ($3,6\%$ vs. $13,5\%$ dla VTS+ vs. VTS- przy $p=0,199$ oraz $3,3\%$ vs. $13,7\%$ dla VTE+

vs. VTE- przy $p=0,201$), przewlekła niewydolność nerek (17,9% vs. 11,1% dla VTS+ vs. VTS- przy $p=0,344$ oraz 16,7% vs. 11,3% dla VTE+ vs. VTE- przy $p=0,201$), obturacyjna choroba płuc lub astma oskrzelowa (14,3% vs. 7,1% dla VTS+ vs. VTS- przy $p=0,256$ oraz 13,3% vs. 7,3% dla VTE+ vs. VTE- przy $p=0,282$), zaawansowana niedomykalność mitralna (10,7% vs. 11,1% dla VTS+ vs. VTS- przy $p=1,0$ oraz 10% vs. 11,3% dla VTE+ vs. VTE- przy $p=1,0$).

Nie stwierdzono różnicy w częstotliwości stosowania leków z grupy: β -adrenolityków (75% u chorych z VTS+ vs. 88,1% z VTS- przy $p=0,13$ oraz 76,7% u chorych z VTE+ vs. 87,9% z VTE- przy $p=0,144$), ACEI/AT2 (89,3% u chorych z VTS+ vs. 88,1% z VTS- przy $p=1,0$ oraz 90% u chorych z VTE+ vs. 87,1% z VTE- przy $p=1,0$), digoksyny (32,1% u chorych z VTS+ vs. 27,8% z VTS- przy $p=0,763$ oraz 33,3% u chorych z VTE+ vs. 27,4% z VTE- przy $p=0,508$), diuretyków (67,9% u chorych z VTS+ vs. 59,7% z VTS- przy $p=0,522$ oraz 70% u chorych z VTE+ vs. 58,9% z VTE- przy $p=0,302$), spironolaktonu (67,9% u chorych z VTS+ vs. 54,8% z VTS- przy $p=0,291$ oraz 70% u chorych z VTS+ vs. 54% z VTE- przy $p=0,15$), amiodaronu (35,7% u chorych z VTS+ vs. 20,6% z VTS- przy $p=0,136$ oraz 36,7% u chorych z VTE+ vs. 21,2% z VTE- przy $p=0,09$), przeciwplatekowi (64,3% u chorych z VTS+ vs. 54% z VTS- przy $p=0,402$ oraz 63,3% u chorych z VTE+ vs. 54% z VTE- przy $p=0,416$), przeciwkrzepliwych (28,6% u chorych z VTS+ vs. 29,4% z VTS- przy $p=1,0$ oraz 30% u chorych z VTE+ vs. 29% z VTE- przy $p=1,0$).

Czas przewodnictwa przedsionkowo – komorowego nie wykazywał różnic. Średni odstęp PQ wynosił 198 ± 49 ms dla VTS+ vs. śr. 180 ± 36 ms dla VTS- przy $p=0,092$ oraz śr. 197 ± 47 ms dla VTE+ vs. śr. 180 ± 36 ms dla VTE- przy $p=0,09$. Nieutralizowany częstoskurcz komorowy występował z częstością nie różniącą się istotnie: (64,3% dla VTS+ vs. 49,2% dla VTS- przy $p=0,532$ oraz 63,3% dla VTE+ i 49,2% dla VTE- przy $p=0,222$). Liczba ektopii komorowych w badaniu holterowskim była podobna (śr. 2376 ± 4060 dla VTS+ vs. 4867 ± 9515 dla VTS- przy $p=0,167$ oraz śr. 2767 ± 4717 dla VTE+ vs. 4812 ± 9524 dla VTE- przy $p=0,446$).

Nie stwierdzono także różnicy pod względem poziomu elektrolitów. Poziom sodu wynosił śr. $140,1 \pm 2,7$ mmol/l dla VTS+ vs. śr. $139,9 \pm 3,0$ mmol/l dla VTS- przy $p=0,373$ oraz śr. $140 \pm 2,7$ mmol/l dla VTE+ vs. $139,9 \pm 3,0$ mmol/l dla VTE- przy $p=0,451$. Poziom potasu wynosił natomiast śr. $4,43 \pm 0,37$ mmol/l dla VTS+ vs. śr. $4,47 \pm 0,39$ mmol/l dla VTS- przy $p=0,309$ oraz śr. $4,42 \pm 0,36$ mmol/l dla VTE+ vs. $4,47 \pm 0,39$ mmol/l dla VTE- przy $p=0,274$).

W zakresie parametrów echokardiograficznych nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy, tj. wielkości jam serca oraz LVEF (m.in. LVEDD śr. $67,8 \pm 7,4$ mm dla VTS+ vs. śr. $66,6 \pm 9$ mm dla VTS- przy $p=0,167$ oraz śr. $67,2 \pm 7,6$ mm dla VTE+ vs. śr. $66,7 \pm 7,8$ mm dla VTE-

przy $p=0,416$; LVESD $\bar{x}$. $55,1 \pm 10,1$ mm dla VTS+ vs. $\bar{x}$. $53 \pm 10,2$ mm dla VTS- przy $p=0,255$ oraz $\bar{x}$. $54,5 \pm 10$ mm dla VTE+ vs. $\bar{x}$. $53,1 \pm 10,2$ mm dla VTE- przy $p=0,442$; LVEF $\bar{x}$. $30 \pm 9,6\%$ dla VTS+ vs. $\bar{x}$. $31,6 \pm 10,1\%$ dla VTS- oraz $\bar{x}$. $30 \pm 9,3\%$ dla VTE+ vs. $\bar{x}$. $31,7 \pm 10,2\%$ dla VTE- przy $p=0,39$).

Populacje te nie różniły w zakresie częstości rytmu serca w spoczynkowym ECG ($69,6 \pm 14,5/\text{min}$ dla VTS+ vs. $73,3 \pm 15,1/\text{min.}$ dla VTS- przy $p=0,171$ oraz $69,2 \pm 14,3/\text{min.}$ dla VTE+ vs. $73,5 \pm 15,1/\text{min.}$ przy $p=0,116$).

W badaniu holterowskim ECG nie stwierdzono istotnej różnicy wartości HRd ($\bar{x}$. $61 \pm 20/\text{min.}$ dla VTS+ vs. $\bar{x}$. 67 ± 23 dla VTS- przy $p=0,081$ oraz $\bar{x}$. 61 ± 19 ms dla VTE+ vs. $\bar{x}$. 67 ± 23 ms dla VTE- przy $p=0,091$), zmienności rytmu zatokowego, tj. SDNN ($\bar{x}$. $114,8 \pm 46$ ms dla VTS+ vs. $\bar{x}$. $122,6 \pm 52,1$ ms dla VTS- przy $p=0,503$ oraz $\bar{x}$. $114,5 \pm 44,5$ ms dla VTE+ vs. $\bar{x}$. $122,8 \pm 52,5$ ms dla VTE- przy $p=0,45$) i turbulencji (HRT) (TO $\bar{x}$. $-0,07 \pm 3,41\%$ dla VTS+ vs. $\bar{x}$. $-0,54 \pm 2,51\%$ dla VTS- oraz $\bar{x}$. $-0,096 \pm 3,29\%$ dla VTE+ vs. $\bar{x}$. $-0,53 \pm 2,53\%$ dla VTE- przy $p=0,312$; TS $\bar{x}$. $5,99 \pm 9,29 \text{ ms/RR}$ dla VTS+ vs. $\bar{x}$. $6,16 \pm 6,62 \text{ ms/RR}$ dla VTS- przy $p=0,282$ oraz $\bar{x}$. $5,99 \pm 9,00 \text{ ms/RR}$ dla VTE+ vs. $\bar{x}$. $6,17 \pm 6,66 \text{ ms/RR}$ dla VTE- przy $p=0,36$; TO patol występowało u $53,6\%$ chorych z VTS+ vs. $40,5\%$ z VTS- przy $p=0,214$ oraz $53,3\%$ z VTE+ vs. $40,3\%$ z VTE- przy $p=0,221$; TS patol występowało u 50% chorych z VTS+ vs. $36,5\%$ z VTS- przy $p=0,204$ oraz $46,7\%$ z VTE+ vs. $35,1\%$ z VTE- przy $p=0,405$) (tabele 1-6).

6.3. Charakterystyka pacjentów zmarłych.

Pacjenci, którzy zmarli z przyczyn sercowych (zgon nagły oraz wskutek dekompensacji niewydolności krążenia) w porównaniu z chorymi żyjącymi na zakończenie obserwacji byli częściej obciążeni epizodami nieutralowanego częstoskurczu komorowego w badaniu holterowskim ECG (75% vs. $39,6\%$ przy $p=0,004$). Stwierdzono u nich niższą LVEF ($\bar{x}$. $24,4 \pm 6\%$ vs. $32,4 \pm 10,1\%$, $p<0,001$) oraz większe wymiary lewej komory serca (LVEDD wynosił $\bar{x}$. $70,7 \pm 10,9$ mm vs. $66,2 \pm 8,3$ mm; $p<0,001$ oraz LVESD wynosił $59,8 \pm 11,5$ mm vs. $52,4 \pm 9,6$ mm, $p<0,001$) i lewego przedsionka ($49,8 \pm 8,3$ mm vs. $45 \pm 7,6$ mm, $p=0,005$). Zmarli chorzy mieli bardziej zaawansowaną niewydolność serca ocenianą według klasyfikacji NYHA ($p=0,001$), częściej stosowano u nich diuretyki (95% vs. 56% , $p<0,001$), leki z grupy antagonisty aldosteronu (90% vs. $52,2\%$, $p=0,001$) i glikozydów naparstnicy (55% vs. $24,6\%$; $p=0,008$). W badaniach laboratoryjnych zaobserwowano u tych chorych niższy poziom sodu

($138 \pm 3,6$ mmol/l vs. $140,2 \pm 2,7$ mmol/l; $p < 0,001$). W badaniu ECG holterowskim stwierdzono niższe wartości parametrów zmienności rytmu zatokowego (SDNN wynosił $86,6 \pm 38,4$ ms vs. $126,3 \pm 50,8$ ms, $p < 0,001$; HRd wynosiło 53 ± 18 /min. vs. 68 ± 22 /min.; $p = 0,007$) oraz bardziej patologiczne wartości parametrów HRT (wyższe wartości TO, tj. $0,31\% \pm 0,88\%$ vs. $-0,56\% \pm 2,84\%$ przy $p = 0,022$, niższe TS, tj. $2,32 \pm 3,21$ ms/RR vs. $6,70 \pm 7,39$ ms/RR przy $p < 0,001$, częstsze występowanie nieprawidłowych wartości HRT, tj. TO patol u 70% vs. 38,8%, przy $p = 0,014$ oraz TS patol u 70% vs. 34,3% przy $p = 0,003$).

Między chorymi, którzy zmarli a pacjentami, którzy przeżyli nie było istotnych różnic statystycznych pod względem płci (25% kobiet vs. 23,9%; $p = 1,0$), wieku ($54,3 \pm 15,1$ lat vs. $49,2 \pm 14$ lat; $p = 0,068$), etiologii kardiomiopatii ($p = 0,674$), współistnienia przewlekłych chorób takich jak nadciśnienie tętnicze (35% vs. 34,3%; $p = 1,0$), cukrzyca (10 vs. 11,9%; $p = 1,0$), obturacyjna choroba płuc lub astma oskrzelowa (15% vs. 7,5%; $p = 0,379$), zaawansowania niedomykalności mitralnej (15% vs. 10,5%; $p = 0,466$), choroby nowotworowej (10% vs. 3,7%; $p = 0,226$). Obserwowano też podobne występowanie złośliwych tachyarytmii komorowych oraz SCA przed włączeniem do badania (30% vs. 26,1%; $p = 0,787$), częstości i wskazań do implantacji ICD (40% vs. 38,8%; $p = 1,0$), liczby ektopii komorowych (3751 ± 6893 vs. 4513 ± 9091 , $p = 0,298$) i obecności nieutrwalonych częstoskurczy komorowych w badaniu holterowskim (60% vs. 50,8%, $p = 0,481$) oraz poziomu potasu w surowicy ($4,55 \pm 0,35$ mmol/l vs. $4,45 \pm 0,39$ mmol/l; $p = 0,852$). Nie stwierdzono ponadto różnicy w zakresie parametrów elektrokardiograficznych takich jak spoczynkowa częstość rytmu serca ($79,4 \pm 20,8$ /min. vs. $71,6 \pm 13,7$ /min., przy $p = 0,21$), czasu depolaryzacji pod postacią czasu trwania zespołu QRS (196 ± 39 ms vs. 182 ± 39 ms przy $p = 0,067$), obecności zaburzeń przewodnictwa śródkomorowego (71,6% vs. 70%; $p = 1,0$), w tym LBBB (40% vs. 33,1%; $p = 0,523$), czasu trwania przewodnictwa przedsionkowo – komorowego, tj. śr. czasu trwania odstępu PQ, który wynosił 196 ± 39 ms vs. 182 ± 39 ms; $p = 0,067$ w badaniu spoczynkowym ECG oraz repolaryzacji pod postacią odstępu mean QTc (448 ± 46 ms vs. 435 ± 56 ms; $p = 0,256$) w ECG holterowskim (tabela 3-6). Spośród chorób współistniejących częściej współwystępowała przewlekła niewydolność nerek (35% vs. 9%, $p = 0,004$). Stwierdzono także niższy poziom GFR ($64,7 \pm 21,9$ ml/min/1,73 m² vs. $77,0 \pm 20,5$ ml/min/1,73 m², przy $p = 0,007$).

6.4. Wiek i płeć a tachyarytmie komorowe oraz zgony sercowe.

Badana grupa pacjentów z NIDCM obejmowała 154 osoby w wieku 16-77 lat ($49,9 \pm 14,1$), w tym 37 kobiet (24 %).

W analizie jednoczynnikowej nie stwierdzono wpływu płci żeńskiej na wystąpienie badanych zdarzeń. Natomiast wiek ≥ 49 lat stanowił istotny czynnik ryzyka wystąpienia wszystkich analizowanych zdarzeń (tabela 9).

Tabela 9. Wpływ wieku i płci żeńskiej na wystąpienie analizowanych zdarzeń w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.

	VTS	VTE	CD
Płeć żeńska	HR = 1,3; 95% CI=0,57÷2,94; p= 0,535	HR=1,41; 95% CI=0,64÷3,07; p=0,393	HR=0,99; 95% CI=0,36÷2,73; p=0,988
wiek ≥ 49 lat	HR=3,17; 95% CI=1,29÷7,83; p=0,012	HR=3,49; 95% CI=1,42÷8,54; p=0,006	HR=3,39; 95% CI=1,13÷10,19; p=0,03

6.5. Przewlekłe choroby współtowarzyszące kardiomiopatii rozstrzeniowej a tachyarytmie komorowe oraz zgony sercowe.

Nadciśnienie tętnicze występowało u 53 pacjentów (34,4 %), cukrzyca u 18 (11,7 %) pacjentów, niewydolność nerek u 19 (12,3 %) pacjentów, choroba nowotworowa u 7 (4,5 %) pacjentów, przewlekła obturacyjna choroba płuc lub astma oskrzelowa u 13 (8,4 %) pacjentów, czynnościowa istotna hemodynamicznie wtórna MR u 17 (11%) pacjentów (tabela 10).

Współistnienie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, choroby nowotworowej, czynnościowej wtórnej MR nie predysponowało do wystąpienia badanych zdarzeń.

Przewlekła niewydolność nerek była natomiast istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zgonu sercowego (HR =3,8; p= 0,004; 95% CI= 1,52÷9,28) (tabela 10).

Tabela 10. Wpływ towarzyszących przewlekłych schorzeń na wystąpienie analizowanych zdarzeń w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.

	VTS	VTE	CD
Nadciśnienie tętnicze	HR=1,98; 95% CI=0,94÷4,17; p=0,073;	HR=1,81; 95% CI=0,88÷3,73; p=0,11;	HR=1,1; 95% CI=0,44÷2,75; p=0,844;
Cukrzyca	HR=0,31; 95% CI=0,042÷2,27; p=0,248;	HR=0,28; 95% CI=0,04÷2,07; p=0,213;	HR=0,95; 95% CI=0,22÷4,12; p=0,946;
Przewlekła niewydolność nerek	HR=1,82; 95% CI=0,69÷4,8; p=0,224	HR=1,66; 95% CI=0,63÷4,34; p=0,304	HR=3,82; 95% CI=1,52÷9,58; p=0,004
Niedomykalność mitralna czynnościowa	HR=1,13; CI=0,34÷3,77; p=0,845	HR=1,13; 95% CI=0,34÷3,76; p=0,844	HR=1,72; 95% CI=0,5÷5,93; p=0,387
COPD lub astma oskrzelowa	HR=2,08; 95% CI=0,72÷5,99; p=0,177	HR=1,91; 95% CI=0,67÷5,48; p=0,229	HR=2,85; 95% CI=0,83÷9,81; p=0,097
Choroba nowotworowa w wywiadzie	HR=3,12; 95% CI=0,73÷13,31; p=0,124	HR=1,13; 95% CI=0,34÷3,76; p=0,844	HR=2,66; 95% CI=0,62÷11,53; p=0,190

6.6. Etiologia kardiomiopatii rozstrzeniowej a tachyarytmie komorowe oraz zgony sercowe.

Etiologia kardiomiopatii rozstrzeniowej niewieńc pochodnej nie stanowiła czynnika ryzyka wystąpienia VT, CD, VTE, co zostało przedstawione w tabeli 11.

Tabela 11. Wpływ etiologii kardiomiopatii rozstrzeniowej na wystąpienie analizowanych zdarzeń w badanej populacji pacjentów.

	VTS	VTE	CD
Etiologia kardiomiopatii rozstrzeniowej niewieńc pochodnej	HR=0,72; 95% CI=0,47÷1,1; p=0,132	HR=0,79; 95% CI=0,54÷1,14; p=0,209	HR=1,08; 95% CI=0,77÷1,53; p=0,65
W tym			
Idiopatyczna	HR=2,58; 95% CI=0,89÷7,44; p=0,080	HR=2,17; 95% CI=0,83÷5,67; p=0,115	HR=0,82; 95% CI=0,33÷2,07; p=0,674
Zapalna	HR=0,5; 95% CI=0,15÷1,66; p=0,256	HR=0,63; 95% CI=0,22÷1,82; p=0,398	HR=0,61; 95% CI=0,36÷1,05; p=0,074
Alkoholowa	HR=0,38; 95% CI=0,052÷2,81; p=0,345	HR=0,35; 95% CI=0,05÷2,62; p=0,312	HR=1,18; 95% CI=0,27÷5,11; p=0,82
Antracyklinowa	HR=1,66; 95% CI=0; p=1,000	HR=1,65; 95% CI=0; p=1,000	HR=1,65; 95% CI=0; p=1,000

6.7. Omdlenia, typ arytmii komorowej przebytej w przeszłości oraz implantacja ICD a tachyarytmie komorowe oraz zgonu sercowe.

Epizody omdleń, które wystąpiły przed włączeniem do badania, wiązały się z około 3-krotnie większym ryzykiem wystąpienia VTS i VTE (HR wynosiło odpowiednio 3,23 oraz 2,96). Nie były natomiast czynnikiem predykcyjnym zgonu sercowego ($p=0,924$).

Wywiad uprzednich epizodów złośliwych arytmii komorowych (sVT, VF, SCA) wiązał się z około 13÷16 –krotnie większym ryzykiem wystąpienia VTS i VTE (odpowiednio HR wynosiło 16,74 oraz 13,19), natomiast nie był czynnikiem predykcyjnym zgonu sercowego ($p=0,717$).

Implantacja ICD stanowiła czynnik predykcyjny wystąpienia VTS oraz VTE (HR odpowiednio 27,65 i 13,19). Analizowano wskazania oraz czas wszczepienia ICD. Stwierdzono, że implantacja w ramach profilaktyki pierwotnej w porównaniu z grupą bez implantowanego ICD wiązała się z 11,5 oraz 5,78 -krotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia odpowiednio VTS oraz VTE, zaś w porównaniu do grupy objętej profilaktyką wtórną 5÷6 –krotnie większym (HR 57,69 i 32,95 dla VTS i VTE). Rodzaj kwalifikacji do implantacji ICD nie stanowił czynnika predykcyjnego w stosunku do grupy pacjentów bez implantowanego ICD w zakresie wystąpienia zgonu sercowego ($p=0,735$). Stwierdzono ponadto, że wszczepienie ICD przed włączeniem do obserwacji w porównaniu z grupą bez ICD oraz grupą, u której implantacji dokonano po włączeniu do obserwacji nie wystąpiła różnica istotna statystycznie w zakresie zgonu sercowego. Natomiast w odniesieniu do predykcji VTS oraz VTE implantacja ICD przed włączeniem do obserwacji wiązała się odpowiednio z 44,91 oraz 24,08 krotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia odpowiednio VTS i VTE w porównaniu do pacjentów bez ICD oraz około 2-krotnie mniejszym, jeżeli dokonano implantacji ICD po włączeniu do obserwacji, ale różnica nie była istotna statystycznie (HR = 21,22 przy $p=0,068$ dla VTS oraz HR= 10,89 przy $p=0,053$ dla VTE) (tabela 12).

Tabela 12. Wpływ typu komorowych zaburzeń rytmu oraz implantacji ICD na wystąpienie analizowanych zdarzeń w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.

	VTS	VTE	CD
Omdlenia w wywiadzie	HR=3,23; 95% CI=1,53÷6,88; p=0,002	HR=2,96; 95% CI=1,42÷6,16; p=0,004	HR=0,95; 95% CI=0,32÷2,84; p=0,924
Nagłe zatrzymanie krążenia, częstoskurcz komorowy utrwalony lub migotanie komór przed włączeniem do obserwacji	HR=16,74; 95% CI=6,69÷41,94; p<0,001	HR=13,19; 95% CI=5,76÷30,17; p<0,001	HR=1,19; 95% CI=0,46÷3,11; p=0,717
Wywiad wszczepienia ICD	HR=27,65; 95% CI=6,54÷116,98; p<0,001	HR=14,36; 95% CI=4,98÷41,38; p<0,001	HR=1,11; 95% CI=0,45÷2,72; p=0,818
W tym wszczepienie ICD przed włączeniem do obserwacji w porównaniu do pacjentów bez ICD	HR=44,91; 95% CI=9,92÷203,38; p≤0,001	HR=24,08; 95% CI=7,63÷76,01; p≤0,001	HR=1,13; 95% CI=0,32÷4,03; p=0,847
W tym wszczepienie ICD po włączeniu do obserwacji w porównaniu do pacjentów bez ICD	HR=21,22; 95% CI=4,81÷93,56; p≤0,001	HR=10,89; 95% CI=3,57÷33,19; p≤0,001	HR=1,1; 95% CI=0,39÷3,12; p=0,861
W tym wszczepienie ICD po włączeniu do obserwacji w porównaniu do pacjentów ze wszczepionym ICD przed włączeniem do obserwacji	HR=0,48; 95% CI=0,22÷1,06; p=0,068	HR=0,46; 95% CI=0,21÷1,01; p=0,053	HR=1,18; 95% CI=0,29÷4,75; p=0,813
Wszczepienie ICD w ramach profilaktyki SCD w porównaniu do chorych bez ICD	HR=6,78; 95% CI=3,66÷12,53; p<0,001	HR=5,73; 95% CI=3,32÷9,91; p<0,001	HR=1,09; 95% CI=0,65÷1,84; p=0,735
W tym wszczepienie ICD w ramach profilaktyki pierwotnej SCD w porównaniu do chorych bez ICD	HR=11,5; 95% CI=2,32÷58,05; p=0,003	HR=5,78; 95% CI=1,63÷20,5; p=0,007	HR=1,85 95% CI=0,64÷5,33; p=0,254
W tym wszczepienie ICD w ramach profilaktyki wtórnej SCD w porównaniu do chorych bez ICD	HR=57,69; 95% CI=12,99÷256,26; p<0,001	HR=32,95; 95% CI=10,55÷102,86; p<0,001	HR=1,06 95% CI=0,34÷3,32; p=0,927
W tym wszczepienie ICD w ramach profilaktyki wtórnej SCD w porównaniu do chorych ze wszczepionych w ramach profilaktyki pierwotnej	HR=5,01; 95% CI=1,89÷13,32; p=0,001	HR=5,62; 95% CI=2,08÷15,21; p=0,001	HR=0,56; 95% CI=0,15÷2,1; p=0,392
Wystąpienie VT/VF oraz adekwatnych interwencji ICD w czasie obserwacji	HR=6,32; 95% CI=0; p=1,000	HR=257,67; 95% CI=34,7÷1912,1; p<0,001	HR=3,66; 95% CI=1,52÷8,90; p=0,004

Wystąpienie VT/VF oraz adekwatnych interwencji ICD w czasie obserwacji zwiększało ryzyko wystąpienia zgonu sercowego (HR=3,66, p=0,004), a także VTE (HR=257,67, p<0,001) (tabela 12).

W analizowanej grupie chorych stwierdzono, że liczba ektopii komorowych w przeprowadzonym badaniu holterowskim nie odgrywała roli w przewidywaniu analizowanych punktów końcowych (p = 0,225 w przewidywaniu VTS, p = 0,303 dla wystąpienia VTE, p = 0,641 dla CD). Wystąpienie nsVT w rejestracji holterowskiej nie wiązało się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia VTS i VTE, ale zwiększało ponad 4-krotnie ryzyko CD (HR = 1,36 i p = 0,419 dla VTS, HR = 1,39 i p = 0,37 dla VTE oraz HR = 4,37 i p = 0,004 dla CD). Żaden z analizowanych parametrów charakteryzujących VTS tj. czas jego trwania, liczba pobudzeń w salwie oraz częstotliwość rytmu w częstoskurczu, jak też liczba częstoskurczów w czasie 24- godzinnej rejestracji holterowskiej ECG nie były czynnikiem predykcyjnym wystąpienia VTS, VTE ani CD w badanej grupie chorych z NIDCM. (tabela 13).

Tabela 13 Wpływ typu komorowych zaburzeń rytmu w badaniu holterowskim na wystąpienie analizowanych zdarzeń w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.

	VTS	VTE	CD
Liczba przedwczesnych pobudzeń komorowych (VPBs) w badaniu holterowskim	HR=0,99; 95% CI=0,99÷1,00; p=0,225	HR=0,99; 95% CI=0,99÷1,00; p=0,303	HR=0,99; 95% CI=0,99÷1,00; p=0,641
nsVT lub sVT w rejestracji holterowskiej	HR=1,36; 95% CI=0,65÷2,85; p=0,419	HR=1,39; 95% CI=0,68÷2,84; p=0,37	HR=4,37; 95% CI=1,59÷12,05; p=0,004
Liczba pobudzeń w częstoskurczu komorowym w badaniu holterowskim	HR=0,99; 95% CI=0,93÷1,06; p=0,885	HR=0,98; 95% CI=0,93÷1,04; p=0,52	HR=1,02; 95% CI=0,98÷1,07; p=0,344
Częstość rytmu częstoskurczu komorowego w badaniu holterowskim	HR=0,99; 95% CI=0,98÷1,02; p=0,990	HR=1,00; 95% CI=0,99÷1,01; p=0,946	HR=1,01; 95% CI=0,99÷1,03; p=0,255
Czas trwania częstoskurczu komorowego w badaniu holterowskim	HR=1,01; 95% CI=0,89÷1,15; p=0,913	HR=0,97; 95% CI=0,88÷1,08; p=0,615	HR=1,04; 95% CI=0,94÷1,16; p=0,456
Liczba częstoskurczów komorowych w badaniu holterowskim	HR=1,01; 95% CI=0,99÷1,02; p=0,313	HR=1,01; 95% CI=0,99÷1,02; p=0,15	HR=1,00; 95% CI=0,99÷1,01; p=0,723

6.8. Zaawansowanie niewydolności krążenia oceniane wg klasyfikacji NYHA, frakcja wyrzutowa lewej komory oraz wymiary lewej komory serca a tachyarytmie komorowe oraz zgony sercowe.

W ocenianej grupie pacjentów z NIDCM nie udowodniono, aby wydolność krążenia oceniana według klasyfikacji NYHA była czynnikiem predykcyjnym wystąpienia epizodów arytmicznych – VTS i VTE (odpowiednio $p=0,854$ i $0,881$). W analizie porównawczej NYHA II vs. NYHA I współczynnik p wynosił odpowiednio $0,504$ dla VTS oraz $0,367$ dla VTE, zaś przy porównaniu NYHA III vs. I - współczynnik p wynosił odpowiednio $0,952$ dla VTS oraz $0,882$ dla VTE.

Zaawansowanie CHF wg klasyfikacji NYHA wiązało się natomiast z prawie 6 – krotnie wyższym prawdopodobieństwem zgonu sercowego ($HR=5,98$; $95\% \text{ CI}=2,48\div14,40$; $p<0,001$). Analizując zaawansowanie CHF stwierdzono, że zgon sercowy występował statystycznie częściej w grupie pacjentów w III klasie NYHA w porównaniu do klasy I ($HR=3,17$) oraz do klasy II ($HR=5,41$). Nie wykazano różnicy statystycznej pomiędzy chorymi w klasie I i II NYHA co do większego ryzyka zgonu sercowego ($p=1,0$) (tabela 14).

Analizując wartość predykcyjną obniżonej LVEF $\leq 35\%$ oraz poszerzonych wymiarów lewej komory serca, tj. LVEDD $\geq 65 \text{ mm}$ oraz LVESD $\geq 50 \text{ mm}$, nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy tymi parametrami a występowaniem VTS ($HR=1,59$ i $p=0,267$ dla LVEF $\leq 35\%$; $HR=1,31$ i $p=0,481$ dla LVEDD $\geq 65 \text{ mm}$ oraz $HR=1,45$ i $p=0,353$ dla LVESD $\geq 50 \text{ mm}$) i VTE ($HR=1,78$ i $p=0,163$ dla LVEF $\leq 35\%$; $HR=1,13$ i $p=0,736$ dla LVEDD $\geq 65 \text{ mm}$; $HR=1,25$ i $p=0,544$ dla LVESD $\geq 50 \text{ mm}$). Stanowiły one czynnik ryzyka wystąpienia zgonu sercowego (odpowiednio $HR=14,42$ i $p=0,009$ dla LVEF $\leq 35\%$, $HR=2,69$ i $p=0,44$ dla LVEDD $\geq 65 \text{ mm}$, $HR=3,2$ i $p=0,025$ dla LVESD $\geq 50 \text{ mm}$) (tabela 15).

Tabela 14. Wpływ zaawansowania niewydolności krążenia na wystąpienie analizowanych zdarzeń w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.

	VTs	VTE	CD
Wydolność oceniana według NYHA	HR=0,95; 95% CI=0,52÷1,71; p=0,854	HR=0,96; 95% CI=0,54÷1,69; p=0,881	HR=5,98; 95% CI=2,48÷14,40; p<0,001
Wydolność oceniana według NYHA II vs. NYHA I	HR=1,52; 95% CI=0,45÷5,12; p=0,504	HR=1,75; 95% CI=0,52÷5,86; p=0,367	HR=5,86; 95% CI=0; p=1,000
Wydolność oceniana według NYHA III vs. NYHA I	HR=1,04; 95% CI=0,26÷4,18; p=0,952	HR=1,11; 95% CI=0,28÷4,46; p=0,882	HR=3,17; 95% CI=1,25÷8,03; p ≤0,001
Wydolność oceniana według NYHA III vs. NYHA II	HR=0,69; 95% CI=0,27÷1,72; p=0,426	HR=0,64; 95% CI=0,26÷1,58; p=0,330	HR=5,41; 95% CI=2,14÷13,7; p≤0,001

Tabela 15. Wpływ LVEF oraz wymiarów lewej komory serca na wystąpienie analizowanych zdarzeń w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.

	VTs	VTE	CD
LVEF ≤ 35%	HR=1,59; 95% CI=0,7÷3,62; p=0,267	HR=1,78; 95% CI=0,79÷4,0; p=0,163	HR=14,42; 95% CI=1,9÷108,2; p=0,009;
LVEDD ≥ 65 mm	HR=1,31; 95% CI=0,62÷2,77; p=0,481	HR=1,13; 95% CI=0,55÷2,32; p=0,736	HR=2,69; 95% CI=1,03÷7,04; p=0,044
LVESD ≥ 50 mm	HR=1,45; 95% CI=0,68÷3,11; p=0,335	HR=1,25; 95% CI=0,61÷2,58; p=0,544	HR=3,2; 95% CI=1,16÷8,84; p=0,025

6.9. Turbulencja rytmu zatokowego a tachyarytmie komorowe oraz zgony sercowe.

Ocenie poddano dwa parametry HRT – TO i TS. Ich wartość predykcyjną analizowano jako parametry ciągłe i jakościowe (po przyjęciu umownego punktu odcięcia między wartościami prawidłowymi i patologicznymi), jak też łącznie czyli HRT0, HRT1 i HRT2.

Wyniki analizy HRT przedstawione zostały w tabeli 16 oraz na rycinach 12-23.

TO oceniany jako zmienna ciągła nie był czynnikiem predykcyjnym wystąpienia VTS, VTE ani CD (odpowiednio $p=0,213$, $p=0,201$, $p=0,071$). Także niższa wartość TS ocenianego jako zmienna ciągła nie stanowiła czynnika ryzyka wystąpienia VTS ani VTE (odpowiednio $p=0,622$ oraz $p=0,588$), ale predysponowała do wystąpienia CD ($HR=0,8$; 95% CI= $0,68\div0,94$; $p=0,007$). Stwierdzono także, że TO patol oraz TS patol nie były czynnikiem predykcyjnym wystąpienia epizodów arytmicznych – VTS (p wynosiło odpowiednio 0,094 i 0,081) i VTE (p wynosiło odpowiednio 0,078 i 0,131) (ryciny 16,17,20,21). Wykazano natomiast odpowiednio 3,67 i 4,4–krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia CD dla TO patol ($p=0,008$) i TS patol ($p=0,002$) (ryciny 12 i 13).

Analizując wartość predykcyjną łącznego występowania nieprawidłowych wartości TO i TS stwierdzono, że HRT 1,5-krotnie zwiększało ryzyko wystąpienia VTS ($HR=1,57$; 95% CI= $1,01\pm2,43$; $p=0,044$) ale nie dla VTE ($HR=1,52$; 95% CI= $0,99\pm2,31$; $p=0,053$). W rozbiciu na podgrupy stwierdzono, że zakwalifikowanie chorych do grupy HRT1 nie wiązało się z większym statystycznie prawdopodobieństwem wystąpienia VTS niż w grupie HRT0 ($p=0,157$). Natomiast obecność HRT2 w porównaniu do HRT0 zwiększała istotnie statystycznie ryzyko VTS ($HR=2,48$; 95% CI= $1,00\div6,12$; $p=0,049$) (rycina 18). HRT1 vs. HRT0 oraz HRT2 vs. HRT0 nie wiązały się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia VTE (p wynosiło odpowiednio 0,124 i 0,064) (rycina 22). Oceniono także łącznie HRT1 z HRT2 vs. HRT0 i nie stwierdzono istotnego znaczenia prognostycznego wystąpienia VTS ($HR=2,2$; 95% CI= $0,99\div4,87$, $p=0,053$) i VTE ($HR=2,13$; 95% CI= $0,996\div4,57$; $p=0,051$). Także HRT2 vs. HRT0 + HRT1 nie podwyższało istotnie statystycznie ryzyka wystąpienia ani VTS ($HR=1,87$; 95% CI= $0,86\div4,06$; $p=0,114$) ani VTE ($HR=1,72$; 95% CI= $0,80\div3,69$; $p=0,162$) (ryciny 19 i 23).

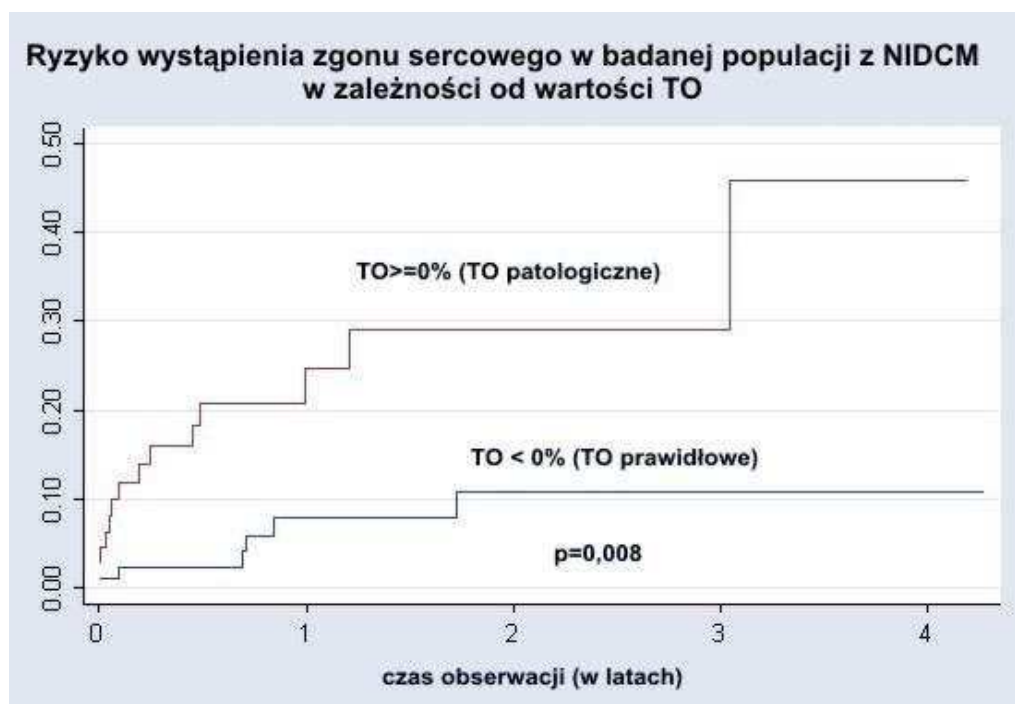
Analizując wartość predykcyjną łącznego występowania nieprawidłowych wartości TO i TS stwierdzono, że HRT 2,75-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia CD ($HR=2,75$; 95% CI= $1,53\pm4,92$; $p=0,001$). W rozbiciu na podgrupy stwierdzono, że zakwalifikowanie chorych do grupy HRT1 w porównaniu do HRT0 nie wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia CD

(HR= 1,68; 95% I=0,42÷6,73; p=0,462). Natomiast HRT2 vs. HRT0 zwiększało 6,62- krotnie prawdopodobieństwo CD (p=0,001). Także HRT1+HRT2 vs. HRT0 oraz HRT2 vs. HRT0+HRT1 wiązało się z podwyższonym ryzykiem CD (HR wynosiło odpowiednio 3,8 przy p=0,017 oraz 5,27 przy p≤0,001) (rycina 15).

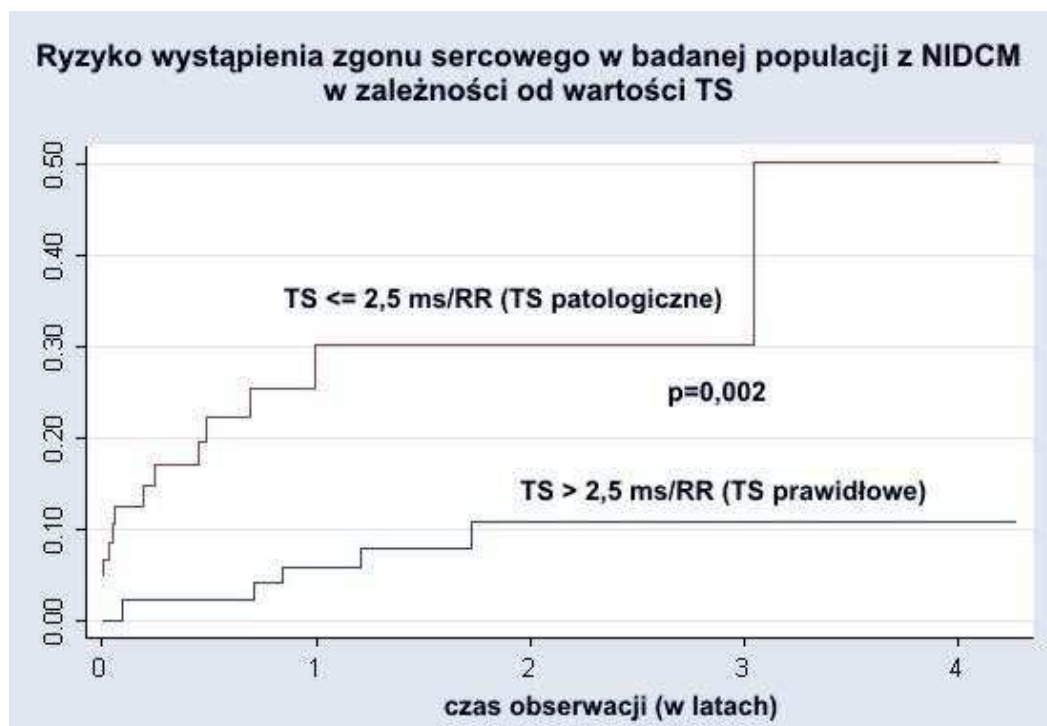
Tabela 16. Wpływ HRT na wystąpienie analizowanych zdarzeń w badanej populacji pacjentów z niewieńcopochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.

	VTS	VTE	CD
TO	HR = 4248,94; 95% CI=0,01÷ 2,18; p= 0,213	HR=4268,67; 95% CI=0,012÷1,57; p=0,201	HR=1417214; 95% CI=0,3÷ 6,71; p=0,071
TS	HR=0,99; 95% CI=0,93÷1,04; p=0,622	HR=0,98; 95% CI=0,93÷1,04; p=0,588	HR=0,8; 95% CI=0,68÷0,94; p=0,007
TO patol	HR= 1,89; 95% CI=0,90÷3,98; p= 0,094	HR= 1,91; 95% CI=0,93÷3,92; p= 0,078	HR= 3,67; 95% CI=1,41÷9,58; p= 0,008
TS patol	HR=1,94; 95% CI=0,92÷4,08; p=0,081	HR=1,74; 95% CI=0,85÷3,58; p=0,131	HR=4,4; 95% CI=1,69÷11,5; p=0,002
HRT	HR=1,57; 95% CI=1,01÷2,43; p=0,044	HR=1,52; 95% CI=0,99÷2,31; p=0,053	HR=2,75; 95% CI=1,53÷4,92; p=0,001
W tym HRT1 vs. HRT0	HR= 1,95; 95% CI=0,77÷4,93; p= 0,157	HR= 1,99; 95% CI=0,83÷4,79; p= 0,124	HR= 1,68; 95% CI=0,42÷6,73; p=0,462
W tym HRT2 vs. HRT0	HR= 2,48; 95% CI=1,00÷6,12; p= 0,049	HR= 2,30; 95% CI=0,95÷5,54; p= 0,064	HR= 6,62; 95% CI=2,12÷20,63; p= 0,001
W tym HRT2 vs. HRT1	HR=1,27; 95% CI=0,51÷3,12; p=0,605	HR=1,15; 95% CI=0,48÷2,78; p=0,748	HR=3,93; 95% CI=1,27÷12,22; p=0,018
HRT1+HRT2 vs. HRT0	HR=2,2; 95% CI=0,99÷4,87; p=0,053	HR=2,13; 95% CI=0,996÷4,57; p=0,051	HR=3,8; 95% CI=1,27÷11,38; p=0,017
HRT2 vs. HRT0+HRT1	HR=1,87; 95% CI=0,86÷4,06; p=0,114	HR=1,72; 95% CI=0,80÷3,69; p=0,162	HR=5,27; 95% CI=2,14÷12,96; p≤0,001

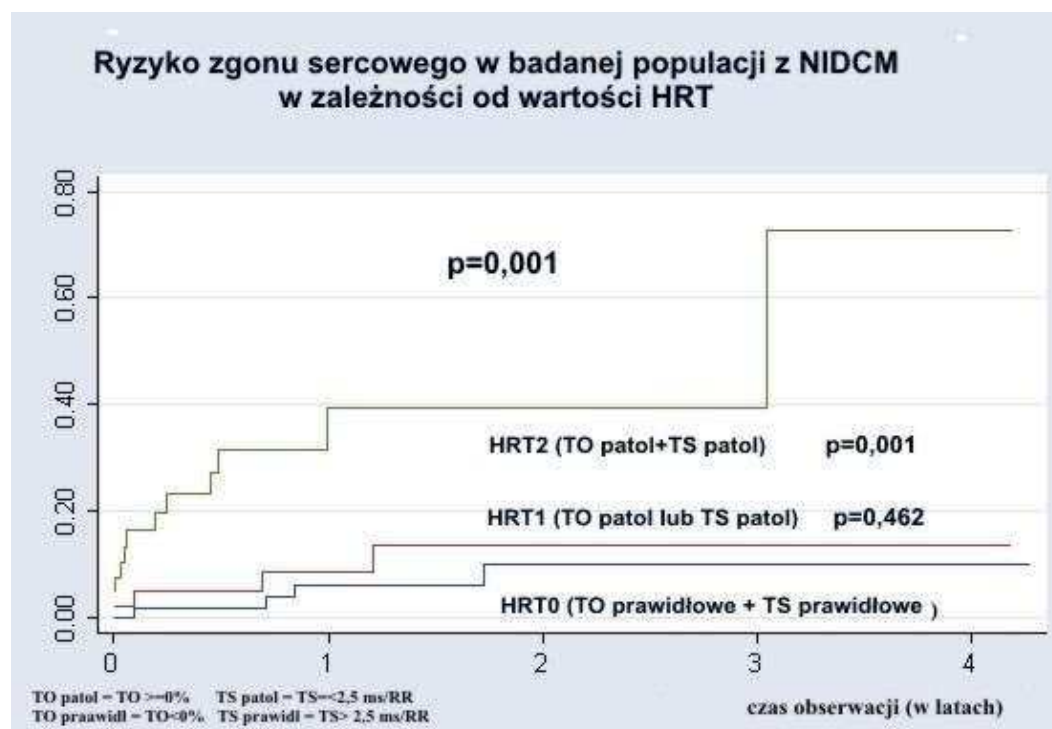
Rycina 12. Ryzyko wystąpienia zgonu sercowego w zależności od wartości TO (turbulence onset) w badanej populacji pacjentów z niewieńcopolochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.



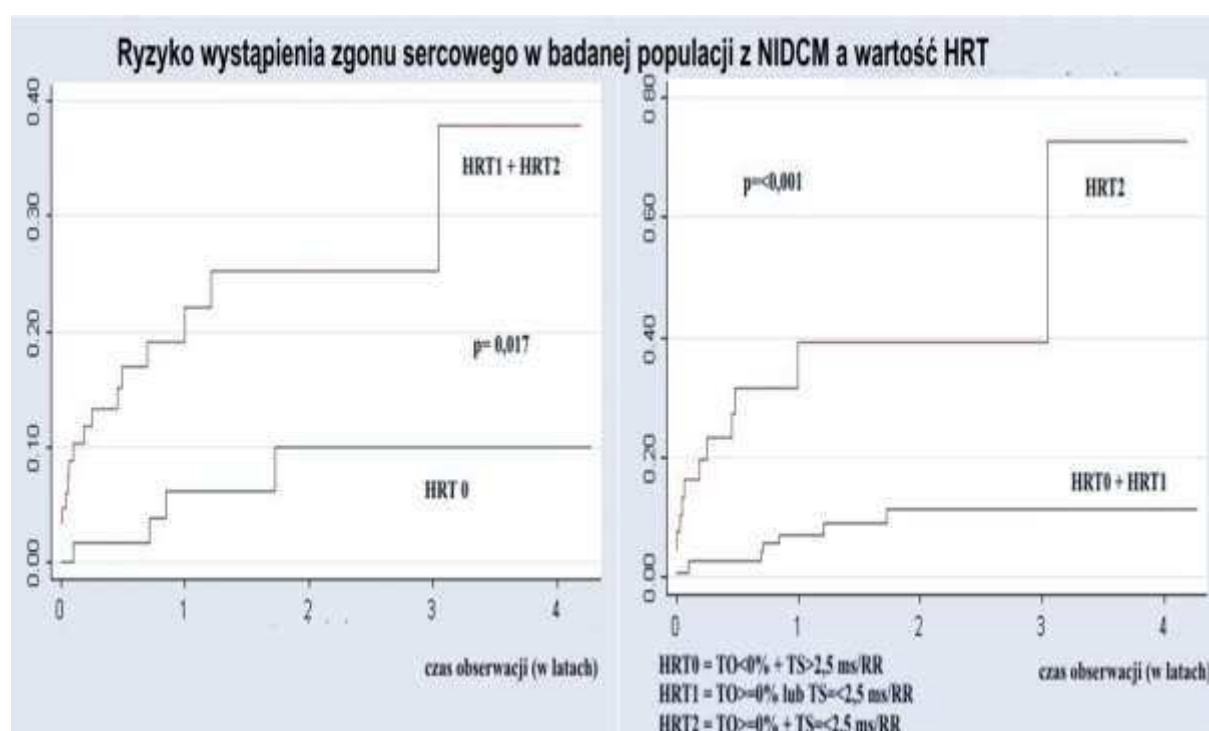
Rycina 13. Ryzyko wystąpienia zgonu sercowego w zależności od wartości TS (turbulence slope) w badanej populacji pacjentów z niewieńcopolochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.



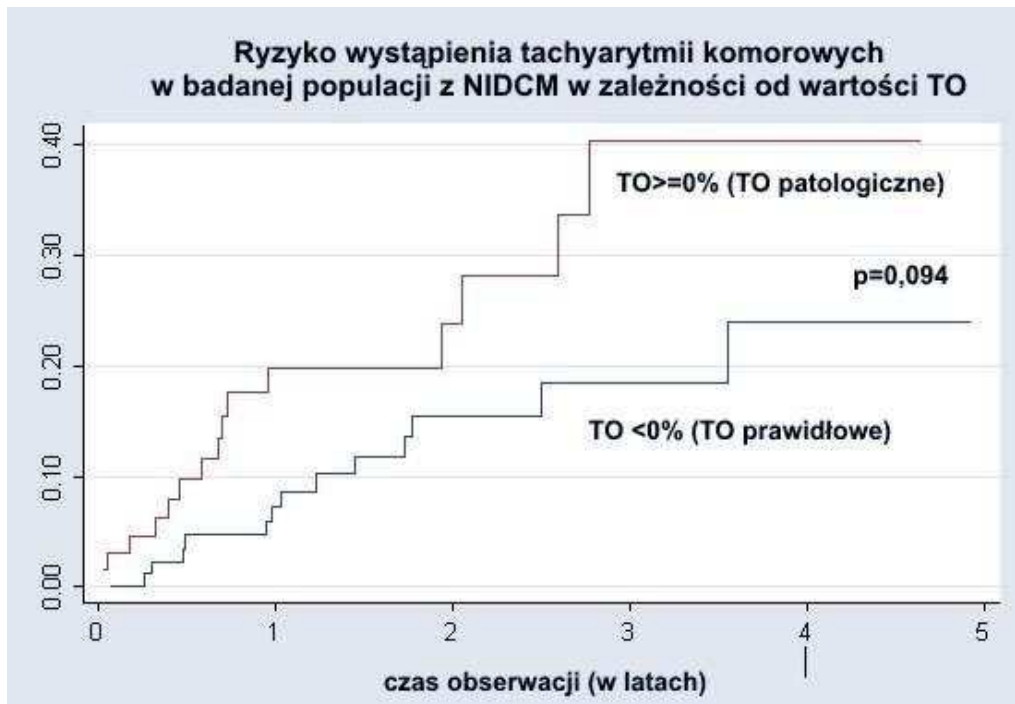
Rycina 14. Ryzyko wystąpienia zgonu sercowego w zależności od wartości parametrów TO i TS ocenianych łącznie w badanej populacji pacjentów z niewłecopochodną kardiomiopatią rozstrzeniową. Porównanie HRT2 vs. HRT1 oraz HRT2 vs. HRT0.



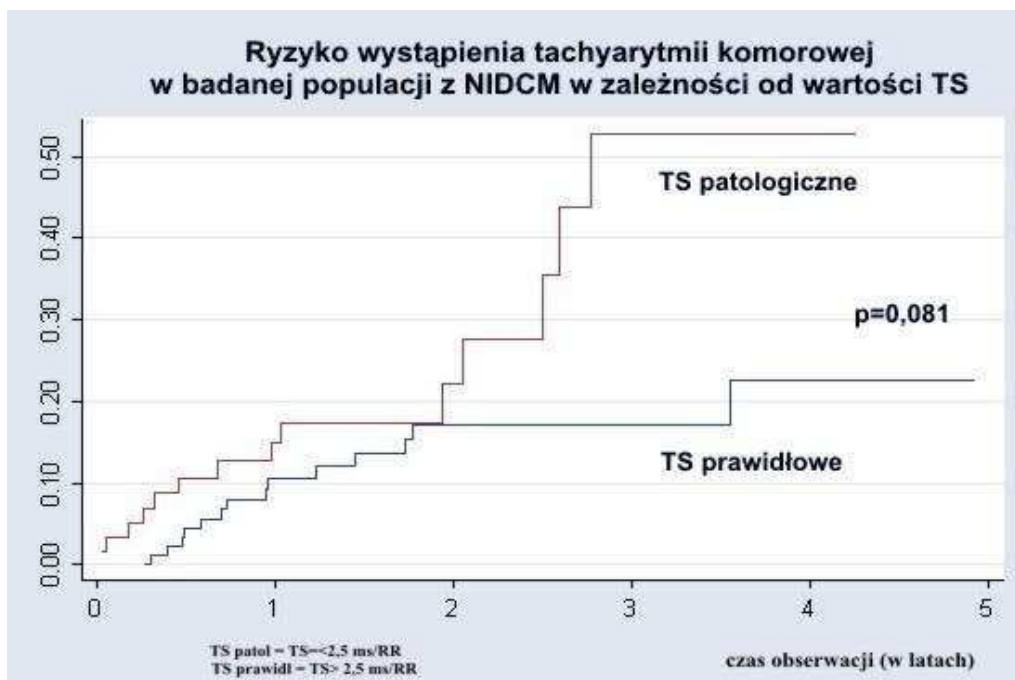
Rycina 15. Ryzyko wystąpienia zgonu sercowego w zależności od wartości parametrów TO i TS ocenianych łącznie w badanej populacji pacjentów z niewłecopochodną kardiomiopatią rozstrzeniową. Porównanie HRT1+HRT2 vs. HRT0 oraz HRT2 vs. HRT0+HRT1.



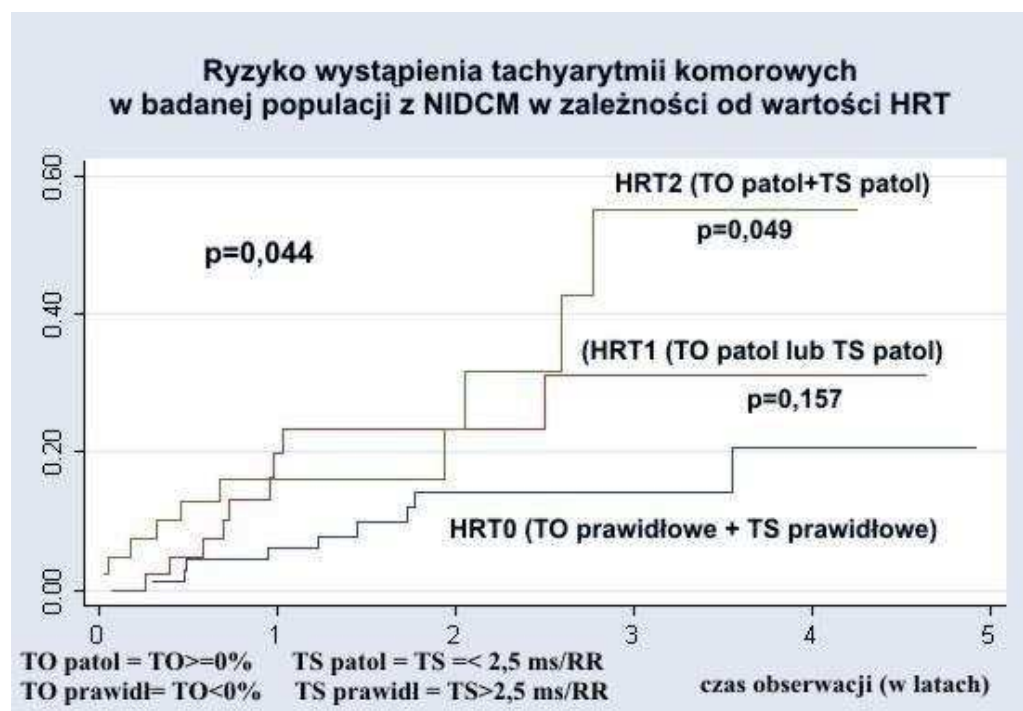
Rycina 16. Ryzyko wystąpienia tachyarytmii komorowych w zależności od wartości TO (turbulence onset) w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.



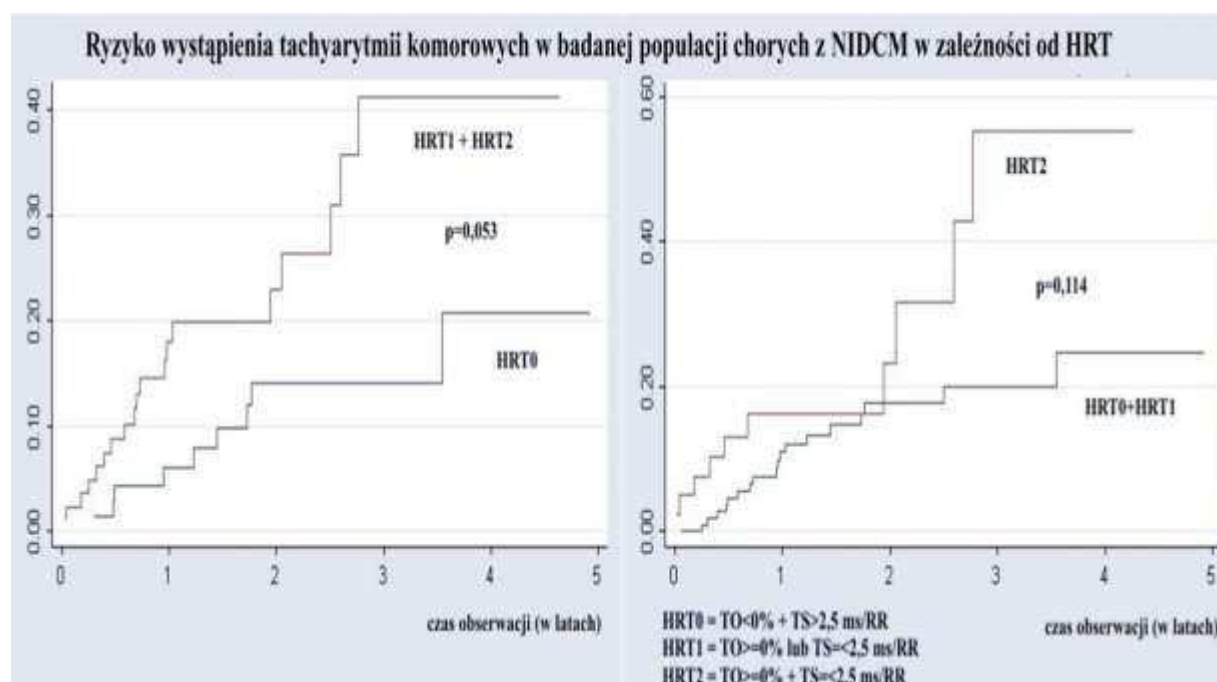
Rycina 17. Ryzyko wystąpienia tachyarytmii komorowych w zależności od wartości TS (turbulence slope) w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.



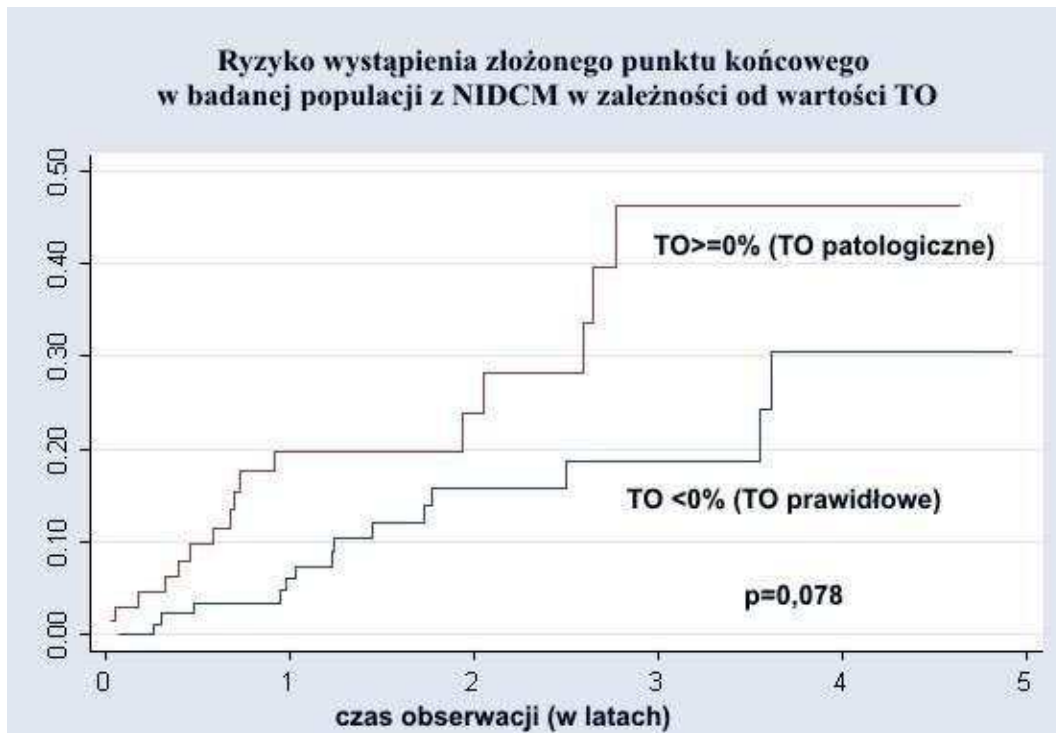
Rycina 18. Ryzyko wystąpienia tachyarytmii komorowych w zależności od wartości parametrów TO i TS ocenianych łącznie w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową. Porównanie HRT2 vs. HRT1 oraz HRT2 vs. HRT0.



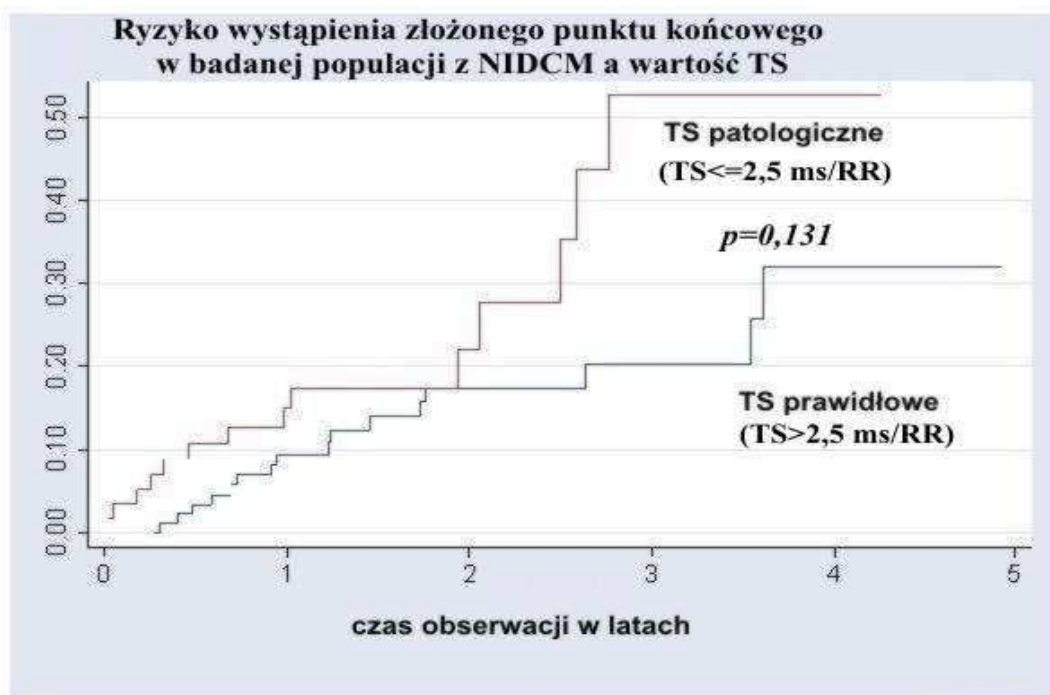
Rycina 19. Ryzyko wystąpienia tachyarytmii komorowych w zależności od wartości parametrów TO i TS ocenianych łącznie w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową. Porównanie HRT1+HRT2 vs. HRT0 oraz HRT2 vs. HRT0+HRT1.



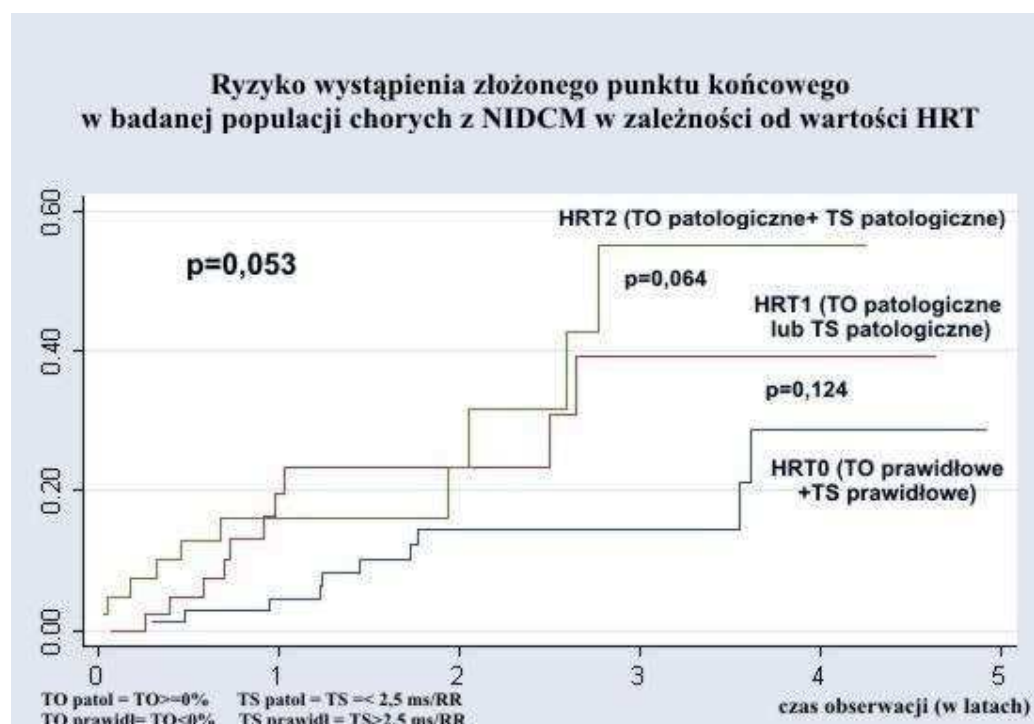
Rycina 20. Ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego tachyarytmie komorowe oraz ich następstwa w zależności od wartości TO (turbulence onset) w badanej populacji pacjentów z niewieńcopochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.



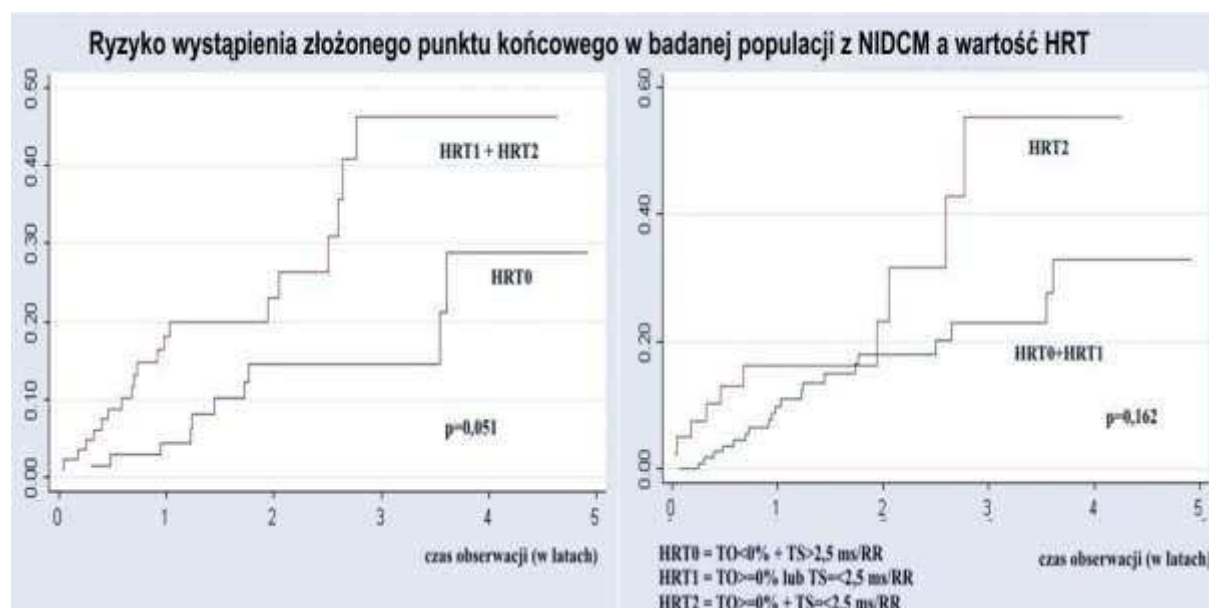
Rycina 21. Ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego tachyarytmie komorowe oraz ich następstwa w zależności od wartości TS (turbulence slope) w badanej populacji pacjentów z niewieńcopochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.



Rycina 22. Ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego tachyarytmie komorowe oraz ich następstwa w zależności od wartości parametrów TO i TS ocenianych łącznie w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową. Porównanie HRT2 vs. HRT1 oraz HRT2 vs. HRT0.



Rycina 23. Ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego tachyarytmie komorowe oraz ich następstwa w zależności od wartości parametrów TO i TS ocenianych łącznie w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową. Porównanie HRT1+HRT2 vs. HRT0 oraz HRT2 vs. HRT0+HRT1.



6.10. Wybrane parametry elektrokardiogramu spoczynkowego a tachyarytmie komorowe oraz zgony sercowe.

Rytm zatokowy o częstości ponad 80/min. w ECG spoczynkowym wiązał się z odpowiednio 4,76 i 5-krotnie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia VTS oraz VTE (p wynosiło odpowiednio 0,035 i 0,026). Natomiast częstość rytmu zatokowego ponad 90/min. w ECG spoczynkowym była czynnikiem predykcyjnym wystąpienia CD (HR=4,35 przy p=0,003).

Obecność bloku przedsionkowo-komorowego I stopnia (PQ/PR > 200 ms) stanowiła czynnik predykcyjny wystąpienia VTS, VTE i CD (HR wynosiło odpowiednio 2,69; 2,51; 2,68 oraz przy p wynoszącym odpowiednio 0,013; 0,018; 0,037).

Obecność zaburzeń przewodnictwa śródkomorowego pod postacią wydłużenia czasu trwania QRS > 120 ms stanowiła czynnik ryzyka wystąpienia VTS, VTE, ale nie dla CD. HR wynosił dla VTS 3,61 (p=0,001); dla VTE 3,14 (p=0,002); dla CD 2,19 (p=0,08). Natomiast obecność LBBB nie była czynnikiem predykcyjnym wystąpienia VTS, VTE, CD (p wynosiło odpowiednio 0,2; 0,312; 0,249) (tabela 17).

Tabela 17. Wpływ wybranych parametrów elektrokardiogramu spoczynkowego na wystąpienie analizowanych zdarzeń w badanej populacji pacjentów z niewieńcopolochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.

	VTS	VTE	CD
Częstość rytmu zatokowego w spoczynkowym ECG > 80 /min.	HR=0,21; 95% CI=0,05÷0,89; p=0,035	HR=0,2; 95% CI=0,05÷0,82; p=0,026	HR=0,82; 95% CI=0,52÷1,29; p=0,387
Częstość rytmu zatokowego w spoczynkowym ECG > 90/min.	HR=0,67; 95% CI=0,16÷2,82; p=0,582	HR=0,64; 95% CI=0,15÷2,71; p=0,548	HR=4,35; 95% CI=1,67÷11,35; p=0,003
Czas trwania odstępu PR > 200 ms	HR=2,69; 95% CI=1,24÷5,86; p=0,013	HR=2,51; 95% CI=1,17÷5,40; p=0,018	HR=2,68; 95% CI=1,06÷6,76; p=0,037
Czas trwania zespołu QRS > 120 ms	HR=3,61; 95% CI=1,69÷7,74; p=0,001	HR=3,14; 95% CI=1,52÷6,5; p=0,002	HR=2,19; 95% CI=0,91÷5,30; p=0,08
LBBB	HR=1,63; 95% CI=0,77÷3,46; p=0,2	HR=1,46; 95% CI=0,7÷3,03; p=0,312	HR=1,68; 95% CI=0,70÷4,06; p=0,249

6.11. Wybrane parametry rejestracji holterowskiej a tachyarytmie komorowe oraz zgonu sercowe.

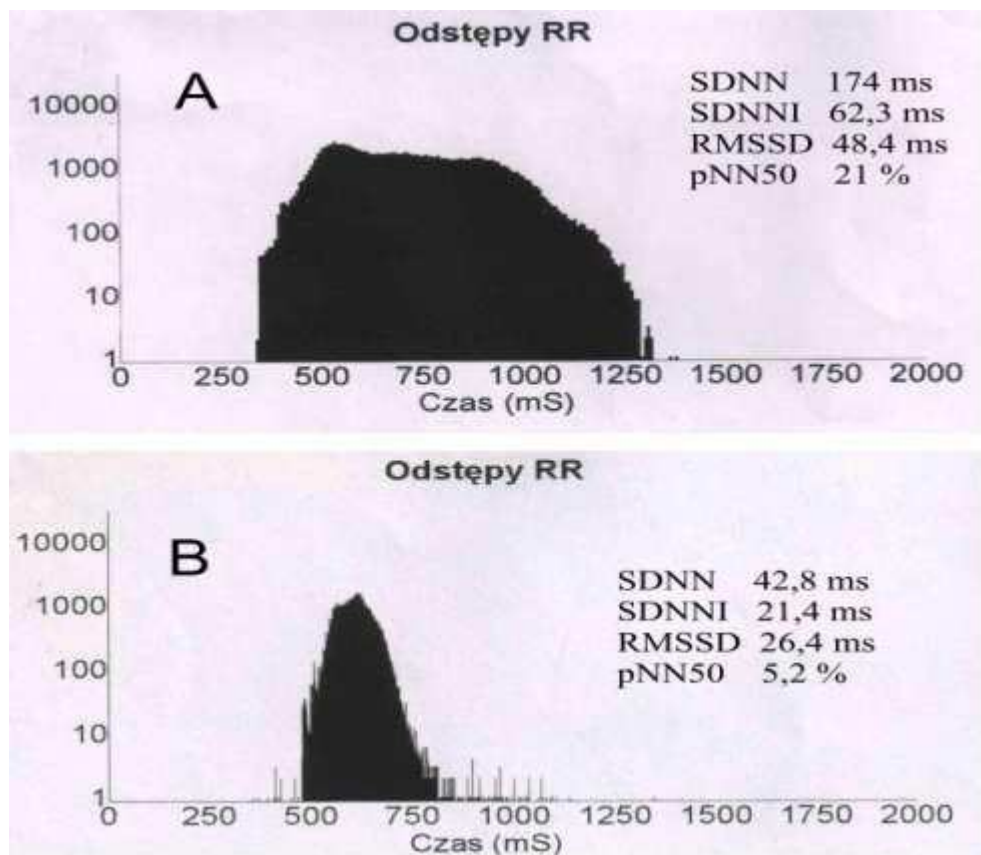
Spośród wielu parametrów zapisu ECG metodą holterowską analizie poddano różnicę między minimalną a maksymalną częstością rytmu zatokowego czyli dyspersję (HRd), średni czas trwania skorygowanego odstępu QTc (mean QTc) oraz jeden z najczęściej ocenianych parametrów analizy zmienności rytmu zatokowego – standardowe odchylenie średnich wartości odstępów normalnych (SDNN).

Wartość HRd < 55 wiązała się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia VTS, VTE i CD (HR wynosił odpowiednio 2,59; 2,59; 5,11 przy p wyszającym odpowiednio 0,012; 0,009; 0,001). Średni odstęp QTc dłuższy niż 441 ms wiązał się z istotnym statystycznie częstszym występowaniem VTS, VTE i CD (HR wynosił odpowiednio 3,93; 3,24; 2,71 oraz p równym odpowiednio 0,001; 0,003; 0,034). Wartość SDNN ≤ 90 ms była czynnikiem ryzyka wystąpienia zgonu sercowego (HR =4,33 i p=0,001), nie predysponowała natomiast do wystąpienia VTS i VTE (p wynosił odpowiednio 0,869 i 0,995) (tabela 18).

Tabela 18. Wpływ wybranych parametrów rejestracji holterowskiej na wystąpienie analizowanych zdarzeń w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.

	VTS	VTE	CD
HRd < 55	HR=2,59; 95% CI=1,23÷5,45; p=0,012	HR=2,59; 95% CI=1.26÷5,3; p=0,009	HR=5,11; 95% CI=2,02÷12,93; p=0,001
Czas trwania QTc mean > 441 ms	HR=3,93; 95% CI=1,72÷8,97; p=0,001	HR=3,24; 95% CI=1,50÷6,96; p=0,003	HR=2,71; 95% CI=1,08÷6,83; p=0,034
SDNN ≤ 90 ms	HR=1,07; 95% CI=0,47÷2,44; p=0,869	HR=0,99; 95% CI=0,44÷2,25; p=0,995	HR=4,33; 95% CI=1,76÷10,68; p=0,001

Rycina 24. Przykłady graficznego przedstawienia wyników analizy zmienności rytmu. A. Wynik prawidłowy u pacjenta z NIDCM i dobrym rokowaniem. B. Wynik nieprawidłowy – obniżone wartości u pacjenta z kardiomiopatią rozstrzeniową i niewydolnością krążenia, który zmarł.



6.12 Porównanie systemów holterowskich.

Analizę porównawczą dwóch systemów holterowskich wykorzystywanych do rejestracji 24-godzinnego badania elektrokardiograficznego wykonano na 24 osobowej losowo wybranej grupie osób zgłaszających się do Zakładu Diagnostyki Chorób Serca. Rejestrację holterowską przeprowadzono przy pomocy dwóch rejestratorów zakładanych jednocześnie. Analizę komputerową wykonano rutynowo wykorzystując oba systemy analizujące. Wstępna automatyczna analiza została skorygowana przez lekarza posiadającego doświadczenie w ocenie ECG. Porównano poszczególne parametry wykorzystując standardowy test korelacji liniowej. W tabeli 19 przedstawione zostały wartości współczynników korelacji poszczególnych ocenianych parametrów rejestracji holterowskiej. Wskazują one, że wyniki badań holterowskich wykonane przy użyciu dwóch systemów nie różniły się istotnie statystycznie.

Tabela 19. Wyniki testu korelacji liniowej dla poszczególnych analizowanych parametrów rejestracji holterowskiej przeprowadzonej dwoma systemami rejestrującymi i analizującymi jednocześnie zapisy w grupie 24 osób.

Parametr	Test korelacji
Częstość minimalna	p=0,9875
Częstość maksymalna	p=0,9993
Częstość średnia	p=0,9984
Liczba analizowanych odstępów RR	p=0,9843
Obecność częstoskurczu komorowego	p=1,0
Liczba pobudzeń w częstoskurczu komorowym	p=1,0
Czas trwania częstoskurczu komorowego	p=1,0
Liczba częstoskurczów komorowych	p=1,0
Liczba pobudzeń w salwie częstoskurczu komorowego	p=1,0
Skala Lowna	p=1,0
Liczba ektopii komorowych	p=1,0
Liczba analizowanych ektopii komorowych w ocenie HRT	p=1,0
TO	p=0,9987
TS	p=0,9976
HRVśrednia	p=0,9987
SDNN	p=0,9734

7. DYSKUSJA

7.1. Wybrane dane demograficzne i kliniczne a występowanie tachyarytmii komorowych i śmiertelność sercowa.

7.1.1. Płeć żeńska a tachyarytmie komorowe oraz zgony sercowe.

Oceniana w obecnej pracy populacja pacjentów z NIDCM obejmowała 154 osoby w wieku $16\div 77,1$ lat ($49,9\pm 14,1$), w tym 37 kobiet (24 %). Odsetek kobiet w badanej populacji chorych z NIDCM był podobny do innych grup ocenianych w uprzednio opublikowanych pracach [23, 32, 89, 94, 101-105, 109, 110, 129, 140, 150, 156-159, 166, 466]. Niektóre wcześniejsze doniesienia dotyczyły rokowania u chorych z NIDCM z liczniejszą [96, 132, 134, 151, 181] lub mniej liczną reprezentacją kobiet [19, 100, 102, 109, 161] niż badana populacja.

7.1.1.1. Płeć żeńska a epizody komorowe tachyarytmiczne.

W ocenianej populacji chorych z NIDCM stwierdzono, że odsetek kobiet w podgrupach z epizodami arytmicznymi był jedynie nieznacznie wyższy niż u chorych wolnych od analizowanych zdarzeń. Różnica nie była istotna statystycznie. W analizie jednoczynnikowej nie wykazano prognostycznego wpływu płci żeńskiej na wystąpienie VTS i VTE.

Wyniki te były zgodne z opiniami Hohnlosera i wsp., Lampartera i wsp., Kitamury i wsp. oraz Zecchina i wsp., którzy zaprzeczali, aby płeć miała wpływ na wystąpienie epizodów arytmicznych u chorych z NIDCM [23, 102, 156, 159]. Natomiast Brembilla – Perrot i wsp., Phang i wsp. oraz Vema i wsp. wykazali, że płeć miała wpływ na rokowanie w NIDCM [85, 86, 88] ale dotychczas nie rozstrzygnięto jednoznacznie, która z płci ma niekorzystne znaczenie rokownicze.

Phang i wsp. u chorych z większym zaawansowaniem NIDCM (śr. LVEF 26%, z sVT/VF lub omdleniami) stwierdzili, że płeć męska była czynnikiem ryzyka wystąpienia MVT [88]. Wynik podobny uzyskali także ostatnio Vema i wsp., którzy w analizie jednoczynnikowej dotyczącej chorych z mniej klinicznie zaawansowaną NIDCM ze śr. LVEF 27 %, NYHA $2,1\pm 0,8$ oraz ze wszczepionym ICD w ramach profilaktyki pierwotnej SCA także stwierdzili, że płeć męska predysponowała do wystąpienia adekwatnej interwencji ICD [86]. Natomiast Brembilla-Perrot i wsp. wykazali, że płeć żeńska była niezależnym predyktorem wystąpienia

nagłego zgonu w populacji chorych z IDCM i niezaawansowaną niewydolnością serca (NYHA I i II ale ze śr. LVEF 29%) [85]. Wyniki obserwacji prospektywnych Grimma i wsp. nie były jednoznaczne [101, 158, 162]. Pierwsze doniesienie wskazywało, że płeć męska predysponowała do wystąpienia epizodów tachyarytmicznych (sVT, VF, SCD), choć zależność tę stwierdzono jedynie w analizie jednoczynnikowej. Dotyczyło ono populacji chorych z niezaawansowaną niewydolnością serca w przebiegu IDCM ze śr. LVEF 30% i NYHA I-III, nieobciążonych sVT/VF ani omdleniami, leczonych ACEI, nieleczonych β -adrenolitykami [101]. Ci sami autorzy nie wykazali tej zależności w analizie wieloczynnikowej dla populacji niewyselekcjonowanej co do rytmu serca (rytm zatokowy i migotanie przedsionków) w kolejnych publikacjach [101, 151, 158, 162]. Ponadto w jednym doniesieniu obejmującym wyselekcjonowaną subpopulację chorych z bardziej zaawansowaną chorobą (śr. LVEF $25 \pm 8\%$, ze wszczepionym ICD w ramach prewencji wtórnej (z sVT/VF), pierwotnej (z nsVT i LVEF $<30\%$) oraz z omdleniami) także nie wykazali wpływu płci na częstość adekwatnych interwencji ICD [179]. Lamparter i wsp. dla analogicznej populacji chorych z umiarkowanie zaawansowaną CHF w przebiegu IDCM (śr. LVEF 30%, 33% NYHA III, 37% nsVT, 11% FA, leczonych ACEI 87%, β -adrenolitykami 61%) także nie stwierdzili negatywnego predykcyjnego wpływu płci na wystąpienie epizodów arytmicznych (SCD+sVT/VF) [102]. Analogiczny wynik uzyskali Hohnloser i wsp. dla podobnej grupy chorych z NIDCM (śr. LVEF 29%, ale 27% ze wszczepionym ICD) [23]. Zecchin i wsp. oraz Kitamura i wsp. dla populacji z niezaawansowaną klinicznie CHF odpowiednio dla chorych z rejestru TCR z IDCM (20% NYHA $\geq$ III, śr. LVEF 41%, leczonych ACEI – 88% i β -adrenolitykami – 82%) oraz dla grupy chorych z NIDCM (87% w NYHA I-II, śr. LVEF $41 \pm 13\%$) nie wykazali, aby płeć męska była czynnikiem ryzyka wystąpienia złożonego arytmicznego punktu końcowego obejmującego odpowiednio nagły zgon, sVT, VF, adekwatną interwencję ICD oraz nagły zgon i sVT/VF [156, 159].

7.1.1.2. Płeć żeńska a zgon sercowy.

W ocenianej populacji chorych z NIDCM stwierdzono, że odsetek kobiet w podgrupie osób zmarłych był jedynie nieznacznie wyższy niż u chorych wolnych od analizowanych zdarzeń. Różnica nie była istotna statystycznie. W analizie jednoczynnikowej nie wykazano prognostycznego wpływu płci żeńskiej na przeżycie.

Wyniki prezentowanej pracy są zgodne z opiniami większości autorów oceniającymi śmiertelność u chorych z NIDCM. Do grupy badaczy, którzy zaprzeczali aby płeć miała wpływ na śmiertelność sercową u chorych z NIDCM należeli m.in. Phang i wsp., Becker i wsp., Tigen i wsp., Lamparter i wsp. Christ i wsp., Schefer i wsp., Amiya i wsp., Lewis i wsp., Anselmino i wsp., de Maria i wsp. oraz Grimm i wsp. [88, 94, 96, 102, 104, 105, 110, 124, 125, 157, 162]. Natomiast Drożdż i wsp., Aleksova i wsp. oraz Mancini i wsp. wykazali, że płeć męska miała negatywny wpływ na rokowanie w NIDCM [87, 89, 181].

Nieliczni badacze stwierdzili, że płeć męska predysponowała do wystąpienia zgonu u chorych z IDCM lub NIDCM. Należeli do nich Drożdż i wsp., którzy wykazali, że płeć męska stanowiła czynnik ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego zgon i przebycie przeszczepu serca u chorych z IDCM i LVEF < 40% ($p=0,038$) [87]. Aleksova i wsp. w długoletniej obserwacji młodych chorych (śr. wiek 45 lat) z niezaawansowaną wyjściowo klinicznie CHF w przebiegu IDCM (śr. LVEF 30%, 27% z NYHA III-IV, leczonych ACEI 95%, β -adrenolitykami 82%) także stwierdzili, że płeć męska wiązała się z 2,15-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zgonu lub koniecznością wykonania przeszczepu serca [89]. Mancini i wsp. na początku lat 90-tych również wykazali w analizie jednoczynnikowej, że dla populacji chorych z bardziej zaawansowaną NIDCM (LVEF $22\pm 9\%$, 61% z NYHA $\geq$ III), płeć męska predysponowała do wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, sVT oraz dokonanie przeszczepu serca w trybie pilnym [181].

Opublikowane w latach 90-tych doniesienie de Maria i wsp. dotyczące chorych z IDCM włączonych do rejestru SPIC wykazało, że chociaż zaawansowanie niewydolności krążenia oraz rozstrzeń lewej komory była większa u kobiet, to rokowanie nie różniło się istotnie w stosunku do mężczyzn [157]. Lamparter i wsp., Christ i wsp., Schefer i wsp., Anselmino i wsp. oraz Grimm i wsp. dla populacji chorych z IDCM z umiarkowanie zaawansowaną klinicznie CHF (NYHA $\leq$ III u $62\div 77\%$), choć ze śr. LVEF $28\div 31\%$, z migotaniem przedsionków występującym od 0-11%, w większości nieobciążonych MVT ani omdleniami, leczonych ACEI (ok. 90%), niestandardowo β -adrenolitykami (0-61%) stwierdzili, że płeć nie predysponowała do wystąpienia zgonów czy też złożonego punktu końcowego obejmującego zgon i przeszczep serca [102, 104, 105, 110, 162]. Także Amiya i wsp., Becker i wsp., Tigen i wsp., Lewis i wsp. oraz Phang i wsp. dla różnych populacji chorych z bardzo dużym uszkodzeniem funkcji skurczowej lewej komory serca w przebiegu NIDCM oraz IDCM (śr. LVEF $20\div 26\%$), choć różniących się co do zaawansowania klinicznego CHF (NYHA $\geq$ III u $29-75\%$), obciążenia MVT oraz leczenia ACEI/ ARB ($>85\%$),

β -adrenolitykami (11÷81%) nie wykazali, aby płeć wpływała na wystąpienie zgonu sercowego lub złożonego punktu końcowego obejmującego zgon sercowy i hospitalizację z powodu dekompensacji niewydolności lub przeszczepu serca [88, 94, 96, 124, 125].

7.1.2. Wiek a epizody tachyarytmiczne komorowe oraz zgony sercowe.

Badana populacja chorych z NIDCM obejmowała stosunkowo młodych chorych, gdyż średni wiek wynosił $49,9 \pm 14,1$ lat, pomimo że do obserwacji włączono zarówno nastolatków, jak i osoby powyżej 75 roku życia. Chorzy w chwili kwalifikacji mieli od 16 do 77 lat.

Ze względu na fakt, że średni wiek populacji chorych w prezentowanej pracy wynosił 50 lat, był podobny do wieku pacjentów wcześniej publikowanych badań Kitamury, Grimma, Prazaka, Manrique'a, Christa, Lampartera, Fauchiera, Kima [32, 102, 104, 109, 129, 151, 156, 158, 466]. Część doniesień dotyczyło natomiast rokowania u pacjentów z NIDCM starszych w porównaniu z ocenianą w niniejszym badaniu populacją, m.in. badania Schaera, Hohnlosera, Brembilla-Perrota, Phanga, Lewisa, Beckera, Backera, Schefera, Klingenhobena, Rashba, Amiya, Anselmino [19, 23, 85, 88, 94, 95, 105, 109, 113, 124, 125, 189] lub młodszych chorych, jak w publikacjach Gavazziego, Aleksova, Tigena, Karcza, Grzybowski, Yi, Frei'a, Keelinga, Zecchina [31, 88, 96, 98, 100, 108, 150, 159, 161].

7.1.2.1. Wiek a epizody komorowe tachyarytmiczne.

Pacjenci z ocenianej grupy z NIDCM, u których stwierdzono VTS+ i VTE+ byli istotnie statystycznie starsi, a w obserwacji prospektywnej wykazano, że wiek ≥ 49 lat stanowił czynnik ryzyka wystąpienia epizodów arytmicznych (tabela 1 i 9). Wyniki te są odmienne niż nieliczne wcześniejsze doniesienia oceniające wpływ wieku na występowanie epizodów arytmicznych (MVT, SCD) w NIDCM. Wśród dotychczas opublikowanych badań przeważa bowiem opinia, że wiek nie predysponuje do wystąpienia komorowych epizodów arytmicznych [23, 88, 102, 156, 159, 162, 179, 180].

Kitamura i wsp. oraz Zecchin i wsp. dla grupy chorych z niezaawansowaną NIDCM i IDCM (śr. LVEF41% i NYHA $\leq$ II w $>80\%$), w śr. wieku odpowiednio 52 i 45 lat, leczonych ACEI (70% i 88%) oraz β -adrenolitykami (51% i 82%) nie wykazali wpływu wieku na wystąpienie epizodów arytmicznych (odpowiednio SCD/ sVT/VF oraz SCD/sVT/VF/adekwatne

interwencje ICD) [156, 159]. Podobny wynik przedstawili Hohnloser i wsp., Lamparter i wsp. oraz Grimm i wsp. dla chorych z NIDCM i IDCM ze LVEF 29÷31% oraz NYHA $\geq$ III u 25÷33%, w śr. wieku 48÷55 lat, leczonych ACEI, β -adrenolitykami (9-65%) oraz z różnego stopnia obciążeniem wyjściowym MVT (0÷27%) [23, 101, 102, 151, 158, 162]. Wiek nie był także czynnikiem ryzyka wystąpienia MVT/SCD/adekwatnych interwencji ICD w populacjach chorych z IDCM i NIDCM ze znacznie obniżoną LVEF (śr. 25÷26%), obserwowanych przez Grimma i wsp., Berkowitscha i wsp. oraz Phanga i wsp., u których w przeważającym odsetku wszczepiono ICD w ramach pierwotnej lub wtórnej profilaktyki SCA [88, 179, 180].

7.1.2.2. Wiek a zgon sercowy.

Pacjenci z prezentowanej w obecnej publikacji grupy z NIDCM, którzy zmarli z przyczyn sercowych podczas obserwacji byli wyjściowo starsi od tych, którzy przeżyli, ale stwierdzona różnica nie była istotna statystycznie. Jednakże w obserwacji prospektywnej wiek $\geq$ 49 lat stanowił czynnik ryzyka wystąpienia zgonu sercowego w ocenianej grupie pacjentów z NIDCM (tabela 1 i 9). Wynik ten jest zgodny z nielicznymi doniesieniami, które potwierdziły wpływ wieku na rokowanie w NIDCM. Przeważa opinia, że starszy wiek stanowił czynnik predykcyjny wystąpienia zgonu sercowego. Wśród nich znalazły się prace zespołów Michelsa, Phanga, Beckera, Bakera [12, 88, 94, 95]. Nie ustalono jednak granicy wieku, powyżej której rokowanie było ewidentnie niekorzystne, np. w doniesieniu Berkowitscha był to 60 r.ż., zaś w badaniu Manrique'a 50 r.ż. [180, 466]. Jedynie grupa Tigena stwierdziła, że młodszy wiek predysponował do wystąpienia epizodów sercowych, tj. przeszczepów serca, nagłych zgonów, zgonów wskutek dekompensacji krążenia [96]. W piśmiennictwie dominują jednak doniesienia, a wśród nich Aleksova, Fauchiera, Lewisa, Schöellera, Grimma, Anselmino, Costanzo-Nordina, Galiniera, Manrique'a, Amiya, Manciniego wraz ze współpracownikami, które przeczą wpływowi wieku na śmiertelność w NIDCM [89, 92, 97, 99, 101, 110, 124, 125, 151, 169, 181, 466].

Niekorzystny dla przeżycia wpływ starszego wieku stwierdzili Becker i wsp. dla chorych z IDCM ze śr. LVEF 22%, śr. NYHA 2,2, nieobciążonych sVT ani omdleniami, Michels i wsp. dla chorych z NIDCM ze śr. LVEF 27%, Baker i wsp. u chorych z mniej zaawansowaną klinicznie CHF w przebiegu NIDCM (ze śr. LVEF 31%, 76% w I-II NYHA, wyjściowo bez omdleń, sVT/VF, bez ICD), jak też Phang i wsp. dla chorych z NIDCM

o gorszym wyjściowo rokowaniu (śr. LVEF 26,2%, z sVT/VF lub omdleniami w wywiadzie) [12, 88, 94, 95]. Schöeller i wsp. wykazał zaś, że starszy wiek stanowił niezależny czynnik ryzyka zgonu nagłego (RR = 7,4; $p < 0,01$) [92]. Jedynie Tigen i wsp. udowodnili, że młodszy wiek predysponował do wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego przeszczep serca oraz zgony sercowe (HR= 0,94, 95% CI= 0,90–0,98; $p=0,0005$) w populacji młodych chorych (śr. wiek $36 \pm 14,7$ lat) z istotnie obniżoną funkcją skurczową lewej komory w badaniu echokardiograficznym (śr. LVEF $23 \pm 7,2\%$), ale z łagodnie zaawansowaną klinicznie CHF (tylko 29% NYHA $\geq$ III) w przebiegu NIDCM, leczonych ACEI, β -adrenolitykami i diuretykami [96].

W ostatnim 25-leciu dominowała jednak opinia o braku wpływu wieku na rokowanie u chorych z IDCM i NIDCM, różniących się pod względem zaawansowania procesu chorobowego (LVEF, NYHA, wyjściowe obciążenie MVT), jak też zastosowanego leczenia CHF (ACEI, β -adrenolityki, diuretyki, digoksyna) oraz antyarytmicznego (farmakoterapia i/ lub implantacja ICD). Różnie też ustalano punkt końcowy prowadzonych obserwacji: jako umieralność ogólną, śmiertelność sercową, nagłą, wskutek dekompensacji niewydolności serca oraz łącznie z innymi zdarzeniami, najczęściej z koniecznością wykonania przeszczepu serca. Grimm i wsp., Schöeller i wsp., Costanzo-Nordin i wsp., Schefer i wsp., Christ i wsp. dla chorych z NIDCM i IDCM ze śr. LVEF $28 \div 34\%$ i NYHA $\leq$ II u ponad 50% oraz Lewis i wsp. dla zaawansowanej CHF w przebiegu IDCM (śr. LVEF 20% i 75% z NYHA III-IV) nie wykazali istotnego wpływu na umieralność ogólną [92, 97, 99, 101, 104, 124, 151, 158, 162].

Według obserwacji Galiniera i wsp. oraz Fauchiera i wsp. wiek nie predysponował do zwiększonej śmiertelności sercowej, według Grimma i wsp. w mechanizmie dekompensacji niewydolności serca, zaś według Costanzo-Nordina i wsp., Fauchiera i wsp. oraz Galiniera i wsp. także do zgonów nagłych [101, 151, 158, 162].

Na przestrzeni wielu lat Mancini i wsp., Aleksova i wsp., Lamparter i wsp., Christ i wsp., Grimm i wsp. oraz Manrique i wsp. nie stwierdzili, aby wiek stanowił czynnik ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego zgon i przebycie przeszczepu serca u chorych z NIDCM i IDCM ze śr. LVEF $22 \div 36\%$ w większości z niezaawansowaną klinicznie CHF (przewaga NYHA I-II), z reguły leczonych ACEI, ale nie zawsze β -adrenolitykami [89, 102, 104, 162, 181, 466]. Natomiast Amiya i wsp. oraz Anselmino i wsp., przyjęli u chorych z NIDCM za punkt końcowy wystąpienie zgonu sercowego i hospitalizacji z powodu dekompensacji niewydolności serca. Nie stwierdzili, aby wiek wpływał na wystąpienie tak określonego złożonego punktu końcowego, pomimo, że grupy

chorych różniły się co do średniej LVEF (odpowiednio 26,3% i 30%), zaawansowania czynnościowego CHF (NYHA odpowiednio I-IV oraz II-III), jak i stosowania β -adrenolityków (11,5% i 80%), występowania migotania przedsionków (33% i 0%) oraz częstości ocenianych zdarzeń (29,5% vs. 18%) [110, 125].

7.1.3. Przewlekłe choroby współtowarzyszące.

Prawie połowa populacji (76 osób czyli 49,35%) była obciążona co najmniej jedną przewlekłą chorobą, tj. cukrzycą t.2, nadciśnieniem tętniczym, przewlekłą niewydolnością nerek, chorobą nowotworową, obturacyjną chorobą płuc lub astmą oskrzelową, czynnościową niedomykalnością mitralną.

7.1.3.1. Nadciśnienie tętnicze.

Nadciśnienie tętnicze występowało u 53 (34,4 %) pacjentów. Stwierdzano je częściej w przypadkach wystąpienia punktów końcowych (46,4% vs. 31,8% dla VTS, 43,3% vs. 32,3% dla VTE, 35% vs. 34,3% dla CD), ale różnice nie były istotne statystycznie (tabela 1). W obserwacji prospektywnej nadciśnienie tętnicze nie stanowiło czynnika predykcyjnego dla badanych zdarzeń ($p > 0,05$) (tabela 10). Wyniki te są zgodne z obserwacjami rejestru TCR, Ciciory, Vemy, Schefera oraz Miwy [11, 13, 86, 90, 105]. Prospektywna 25-letnia obserwacja chorych z IDCM przeprowadzona przez włoskich badaczy rejestru TCR oraz retrospektywna analiza grupy Ciciory wykazały, że łagodne nadciśnienie tętnicze obok młodszego wieku i krótszego czasu trwania objawów CHF było niezależnym czynnikiem przewidującym poprawę kurczliwości lewej komory serca po włączeniu optymalnej farmakoterapii [11, 13]. Schefer i wsp. nie stwierdzili w długoterminowej obserwacji 74 chorych z IDCM ze śr. LVEF 28% i w 38% NYHA $\geq$ III oraz ze wszczepionym ICD w ramach prewencji pierwotnej jak i wtórnej SCA, aby współistnienie nadciśnienia tętniczego wpłynęło na zwiększenie śmiertelności [105]. Analiza jednoczynnikowa dokonana przez Vemę i wsp., dotycząca 2 – letniego ryzyka wystąpienia adekwatnej terapii antyarytmicznej ICD u chorych z NIDCM ze wszczepionym ICD w ramach profilaktyki pierwotnej SCA, zaprzeczyła, aby nadciśnienie tętnicze było czynnikiem predykcyjnym epizodów arytmicznych [86]. Miwa i wsp. dla populacji chorych z mieszaną etiologią kardiomiopatii rozstrzeniowej z LVEF $\leq$ 40%

nie wykazał wpływu nadciśnienia tętniczego na występowanie MVT, zgonu ani złożonego punktu końcowego obejmującego zgon i MVT w obserwacji prospektywnej trwającej śr. 1,5 roku [90]. Wyniki badań dotyczących znaczenia prognostycznego łagodnego nadciśnienia tętniczego towarzyszącego DCM i CHF o innej etiologii niż nadciśnieniowa nie są więc jednoznaczne, choć wiadomo, że następstwem nieleczzonego nadciśnienia tętniczego jest rozwój przerostu i/lub niewydolności rozkurczowej lewej komory, a niekiedy także skurczowej, czyli kardiomiopatii rozstrzeniowej [1, 2, 78, 467].

7.1.3.2. Cukrzyca.

Cukrzyca występowała u 18 (11,7 %) pacjentów. Częstość występowania cukrzycy była mniejsza (3,6% vs. 13,5% dla VTS, 3,3% vs. 13,7% dla VTE, 10% vs. 11,9% dla CD) w przypadkach wystąpienia punktów końcowych, a różnice nie były istotne statystycznie (tabela 1). Cukrzyca nie stanowiła czynnika predykcyjnego badanych zdarzeń ($p > 0,05$) (tabela 10). Wyniki te były zbieżne z doniesieniami Schefera i Anselmino dotyczącymi wpływu cukrzycy na przeżycie oraz Miwy i Vrtoveca co do wystąpienia epizodów arytmicznych [90, 105, 110, 468]. Badania Miwy i Vrtoveca wskazywały natomiast na niekorzystny wpływ cukrzycy na śmiertelność chorych z DCM i CHF [90, 468].

Schefer i wsp. nie stwierdzili w długoterminowej obserwacji chorych z IDCM ze śr. LVEF 28% i w 38% NYHA $\geq$ III oraz ze wszczepionym ICD, aby współistnienie cukrzycy wpłynęło na zwiększenie śmiertelności [105]. Anselmino i wsp. w oparciu o zgromadzone dane w rejestrze ALPHA stwierdzili, że cukrzyca nie predysponowała do wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego zgony oraz hospitalizacje dla populacji 446 chorych z NICDM z NYHA II-III i LVEF $< 40\%$ [110]. Niekorzystny wpływ na przeżycie dla podobnie zaawansowanej NIDCM stwierdzili natomiast Vrtovec i wsp. Cukrzyca zwiększała o 11% ryzyko 1-roczonej umieralności ogólnej i o 6% skutek progresji niewydolności serca. Nie zwiększała natomiast ryzyka nagłego zgonu [468]. Miwa i wsp. dla populacji chorych z mieszaną etiologią kardiomiopatii rozstrzeniowej (ICM i NIDCM) z LVEF $\leq 40\%$ stwierdzili, że cukrzyca występowała częściej u chorych, którzy zmarli (43% vs. 25%) oraz zwiększała ryzyko zgonu, co wykazano jedynie w analizie jednoczynnikowej (HR=2,1; 95% CI= 1,0÷4,3; $p = 0.049$). Nie wpływała natomiast na wystąpienie MVT ani złożonego punktu końcowego obejmującego zgon i MVT [90].

Większą częstość występowania insulinooporności, hiperinsulinemii i nietolerancji glukozy u chorych z DCM stwierdzili Witteles i wsp. [469]. Subanaliza badania RESOLVD wykazała, że nieprawidłowy metabolizm glukozy (cukrzyca, nieprawidłowa glikemia na czczo, podwyższony poziom insuliny, insulinooporność) dotyczył aż 84% chorych z DCM [470]. W niewydolności serca zmiany adaptacyjne na poziomie komórkowym prowadzą do zwiększonego zużycia glukozy i mniejszego metabolizmu wolnych kwasów tłuszczowych, które w zdrowym sercu zabezpieczają 70% zapotrzebowania energetycznego [471, 472]. Tymczasem w przypadku insulinooporności wychwyt glukozy przez kardiomiocyty jest zmniejszony. Metaboliczne mechanizmy adaptacyjne typowe dla niewydolności serca są więc upośledzone w cukrzycy. Metabolizm wolnych kwasów tłuszczowych pozostaje nadal głównym źródłem energii, co w znaczącym stopniu obniża wydolność energetyczną, a ostatecznie skurczową uszkodzonego mięśnia sercowego [471, 473]. W DCM i w cukrzycy stwierdzany jest podwyższony poziom czynników zapalnych, wolnych rodników oraz stresu oksydacyjnego, które mogą powodować dalsze uszkodzanie kardiomiocytów [474, 475]. Dodatkowo hormony przeciwdziałające podwyższonemu poziomowi insuliny mogą nasilać niewydolność serca [476]. Wykazano, że insulinooporność i cukrzyca korelowały z większym nasileniem objawów niewydolności serca, zwłaszcza w podgrupie z NIDCM [477- 479]. Ponadto oporność na insulinę wpływała na skuteczność terapii β -adrenolitykiem i była czynnikiem predykcyjnym rozwoju i progresji niewydolności serca oraz gorszego rokowania w DCM [480]. Wydaje się, że cukrzyca nie tylko może nasilać istniejącą niewydolność serca, ale może powodować DCM, zazwyczaj w skojarzeniu z innymi czynnikami uszkodzającymi metabolizm kardiomiocytów [469, 480]. Wyniki obecnie prezentowanej pracy przeczą, a opinie części badaczy [90, 105, 110, 468] nie są zgodne z przekonaniem ekspertów ESC, AHA i ACC, że cukrzyca może być czynnikiem ryzyka rozwoju CHF oraz jej progresji [78, 467, 481].

7.1.3.3. Przewlekła niewydolność nerek.

Niewydolność nerek, która nie wymagała leczenia nerkozastępczego, występowała u 19 (12,3%) pacjentów. Przewlekłą niewydolność nerek (CKD, *chronic kidney disease*) stwierdzono częściej we wszystkich podgrupach chorych, u których wystąpiły punkty końcowe (17,9% vs. 11,1% dla VTS, 16,7% vs. 11,3% dla VTE, 35% vs. 9% dla CD), ale istotnie statystycznie częściej występowała ona jedynie w grupie osób zmarłych (p wynosiło

odpowiednio 0,344; 0,535 oraz 0,004). GFR w badanej populacji wynosiła $16,43 \pm 143,5$ (śr. $75,4 \pm 20,1$) ml/min/1,73 m². Pacjenci, u których wystąpiły punkty końcowe mieli niższe wartości GFR ($70,5 \pm 3,2$ ml/min/1,73 m² vs. $76,5 \pm 1,9$ ml/min/1,73 m² dla VTS, $70,9 \pm 19,1$ ml/min/1,73 m² vs. $76,5 \pm 21,4$ ml/min/1,73 m² dla VTE, $64,7 \pm 21,9$ ml/min/1,73 m² vs. $77,0 \pm 20,5$ ml/min/1,73 m² dla CD), a różnica była istotna statystycznie jedynie dla zgonu sercowego (p wynosiło odpowiednio 0,085; 0,007) (tabela 1).

W obserwacji prospektywnej stwierdzono, że przewlekła niewydolność nerek w analizie jednoczynnikowej była istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zgonu sercowego (HR = 3,8; p = 0,004; 95% CI = 1,52 ÷ 9,28). Nie predysponowała natomiast do wystąpienia VTS i VTE (p wynosiło odpowiednio 0,224 i 0,304) (tabela 10).

Stwierdzone w prezentowanej pracy podwyższone ryzyko zgonu sercowego u chorych z CKD i NIDCM jest zgodne z doniesieniami z badań DIG, the Italian Network on CHF Registry, The Norwegian Heart Failure Registry, Madsena, Pathaka i Braunsteina dotyczącymi negatywnego wpływu CKD na przeżycie u chorych z CHF o mieszanej etiologii [115, 119, 134, 139, 212, 484], a także badań Schefera i Aleksowa obejmującymi chorych z NIDCM o podobnym zaawansowaniu klinicznym, jak obecnie omawiana grupa chorych [89, 105]. Natomiast Anselmino i wsp. nie stwierdzili niekorzystnego wpływu podwyższonego poziomu kreatyniny na śmiertelność ocenianą dla grupy pacjentów z NIDCM podobnej do obecnie ocenianej [110]. W przeciwieństwie do mojej pracy autorzy ci nie analizowali wpływu CKD na wystąpienie MVT.

Przewlekła niewydolność nerek koreluje z wyższą śmiertelnością w niewydolności serca zarówno skurczowej, jak i rozkurczowej [44, 78, 115, 119, 212, 482-484]. Częstość występowania CKD jest porównywalnie wysoka zarówno u chorych ze skurczową, jak i rozkurczową CHF [119]. Pacjenci z CHF często rozwijają zespół sercowo-nerkowy, będący następstwem niskiego rzutu sercowego i niskiego efektywnego ciśnienia kłębuszkowej filtracji. Stosowanie leków moczopędnych zazwyczaj w dawkach wyższych niż przy leczeniu przewodnienia w CHF bez CKD może powodować bardziej nasilone zaburzenia elektrolitowe. Występująca CKD u chorych z CHF z podwyższonym poziomem kreatyniny w surowicy oraz obniżonym GFR wymaga zmniejszenia dawek lub odstawienia ACEI, AT2, antagonistów aldosteronu oraz glikozydów nasercowych, co skutkuje zmniejszonym efektem terapeutycznym [78, 485].

Wśród doniesień dotyczących negatywnego wpływu CKD na rokowanie w CHF znalazła się analiza retrospektywna badania DIG. Wykazała ona, że CKD z GFR < 60 ml/min/1,73 m² występowało u 45% niewyselekcjonowanej populacji 7788 chorych z CHF skurczową

i rozkurczową. A niekorzystne znaczenie rokownicze obniżonego GFR co do śmiertelności zależało od LVEF i było najwyższe dla rozkurczowej CHF [119]. W populacji 5517 chorych z CHF włączonych do the Italian Network on CHF Registry współwystępująca CKD zwiększała 1,66-krotnie umieralność ogólną ($HR = 1,664$; 95% $CI = 1,063 \div 2,604$; $p = 0,026$), ale nie wpływała na ryzyko SCD [115]. Madsen i wsp. oraz Pathak i wsp. w populacjach chorych liczących < 200 osób z CHF i $LVEF < 30\%$ i NYHA II-III stwierdzili, że umieralność odpowiednio 2- i 3-letnia ogólna jak i w następstwie nagłego zgonu korelowała z podwyższonym poziomem kreatyniny [134, 139]. Podobnie de Blois i wsp. w analizie wieloczynnikowej stwierdzili dla populacji 4132 chorych z CHF włączonych do The Norwegian Heart Failure Registry, że wyższy poziom kreatyniny skutkował większą śmiertelnością ($HR = 1,003$; 95% $CI = 1,002 \div 1,004$; $p = 0,001$) [484]. Braunstein i wsp. wykazali w rocznej obserwacji obejmującej 122630 pacjentów ≥ 65 lat z CHF, leczonych w ramach ubezpieczenia Medicare w 1999 roku, że ryzyko hospitalizacji z powodu CHF oraz zgonu wzrastało w przypadku współwystępowania CKD (RR wynosiło odpowiednio 1,91 i 1,92) [212].

Do nielicznych doniesień dotyczących wpływu CKD, rozpoznawanej najczęściej w przypadkach obniżenia GFR lub podwyższonego poziomu kreatyniny, na przeżycie u chorych z CHF w przebiegu NIDCM należą prace Aleksova, Schefera oraz Anselmino wraz z ich zespołami [89, 105, 110]. Wyniki tych badań nie były jednoznaczne. Autorzy ci nie analizowali niestety wpływu CKD na wystąpienie MVT. Schefer i wsp. stwierdzili w analizie jednoczynnikowej 5,63-krotnie większą śmiertelność (95% $CI = 1,77 \div 17,91$; $p = 0,003$) dla $eGFR < 60$ ml/min/1,73m² dla populacji 74 chorych z IDCM ze śr. $LVEF 28\%$ i w 38% NYHA $\geq III$, ze wszczepionym ICD i ze śr. $GFR 61 \pm 18$ ml/min/1,73 m². W analizie wieloczynnikowej wykazali, że współistnienie CKD zwiększało ryzyko zgonu 4,44-krotnie (95% $CI = 1,27 \div 15,5$; $p = 0,02$) [105]. Aleksova i wsp. natomiast przedstawiając w 2010 roku wyniki rejestru TCR dla populacji 491 chorych z NIDCM w śr. wieku 45 lat, śr. $LVEF 30\%$, 27% z NYHA III-IV, leczonych z ACEI 95%, β -adrenolitykami 82%, diuretykami 63%, amiodaronem 22%, z $GFR 90 \pm 26$ ml/min. oraz $GFR < 90$ ml/min. u 53% chorych, a także z 29% wystąpieniem zgonu lub wykonaniem przeszczepu w czasie śr. 11 – letniej obserwacji, nie stwierdzili, aby GFR predysponowało o wystąpienia zgonu lub przebycia przeszczepu serca ocenianych łącznie [89]. Anselmino i wsp. w oparciu o zgromadzone dane w rejestrze ALPHA stwierdzili, że poziom kreatyniny oceniany w analizie jednoczynnikowej nie predysponował do wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego zgony oraz

hospitalizacje ($p=0,166$) dla populacji 446 chorych z NICDM z NYHA II-III i LVEF<40% (NYHA II w 83%, LVEF< 40% (śr. 30%), bez sVT) [110].

7.1.3.4. Przewlekła obturacyjna choroba płuc i astma oskrzelowa.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*) lub astma oskrzelowa występowała u 13 (8,4 %) pacjentów. Częstość występowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc lub astmy oskrzelowej była wyższa w podgrupach wystąpienia punktów końcowych (14,4% vs. 7,1% dla VTS, 13,3% vs. 7,3% dla VTE, 15% vs. 7,45% dla CD), choć różnice nie były istotne statystycznie (p wynosiło odpowiednio 0,256; 0,282; 0,379) (tabela 1). Przewlekła obturacyjna choroba płuc lub astma oskrzelowa w obserwacji prospektywnej prowadzonej w prezentowanej pracy nie stanowiły czynnika predykcyjnego badanych zdarzeń ($p>0,05$) (tabela 10).

Prezentowana praca jest praktycznie pierwszą, która omawia wpływ COPD i astmy oskrzelowej na rokowanie (śmiertelność oraz ryzyko wystąpienia MVT) u chorych z NIDCM. We wcześniejszych opublikowanych badaniach oceniany był wpływ COPD na rokowanie u chorych z CHF o różnorodnej etiologii i różnym zaawansowaniu na śmiertelność, chorobowość (hospitalizacje), ale brakowało takich, które oceniały ryzyko wystąpienia MVT. Badania populacyjne prowadzone m.in. przez Rusinaru, de Blois, Macchia'niego, Braunsteina wykazały, że COPD ma niekorzystne znaczenie rokownicze w CHF [212, 484, 486, 487]. Rusinaru i wsp. w obserwacji obejmującej 799 chorych z CHF stwierdzili, że w podgrupie z COPD przeżycie 5-letnie było niższe (31% vs 42%, $p = 0,03$), a ryzyko zgonu było wyższe o 53% (HR=1,53; 95% CI= 1,21÷1,94; $p < 0,001$) [487]. De Blois i wsp. także wykazali w analizie wieloczynnikowej dla populacji 4132 chorych z CHF włączonych do The Norwegian Heart Failure Registry, że występowanie COPD wiązało się z 18% większą śmiertelnością (HR=1,188; 95% CI= 1,015÷1,391; $p=0,03$) [484]. Mancchia i wsp. w czasie rocznej obserwacji 1020 chorych hospitalizowanych z powodu CHF (zarówno skurczowej jak i rozkurczowej) w wieku ≥ 60 lat stwierdzili, że współwystępująca u 23,6% COPD zwiększa ryzyko śmiertelności szpitalnej i ambulatoryjnej oraz powtórnej rehospitalizacji z powodu dekompensacji CHF (HR wynosiło odpowiednio 1,50; 1,42; 1,35) [486]. Braunstein i wsp. wykazali w rocznej obserwacji obejmującej 122630 pacjentów ≥ 65 lat z CHF, leczonych w ramach ubezpieczenia Medicare w 1999 roku, że ryzyko hospitalizacji

z powodu CHF oraz zgonu wzrastało w przypadku współwystępowania COPD (RR wynosiło odpowiednio 1,49 i 1,31) [212].

7.1.3.5. Czynnościowa niedomykalność mitralna

Czynnościowa niedomykalność mitralna towarzyszy rozstrzeni lewej komory serca i może korelować z NYHA i LVEF oraz LVEDD, a także nasilać się w czasie progresji choroby oraz zmniejszać się w przypadkach poprawy klinicznej z towarzyszącym odwróceniem remodelingu lewej komory serca. Taki przebieg został stwierdzony u chorych z rejestru TCR oraz włączonych do badań dotyczących skuteczności leczenia niewydolności serca stymulacją resynchronizującą [11, 315, 488, 489].

Czynnościowa co najmniej umiarkowana niedomykalność mitralna (MR) występowała u 17 (11%) pacjentów badanej populacji z NIDCM. Częściej ją stwierdzano u chorych, którzy zmarli w okresie obserwacji, ale różnica nie była istotna statystycznie (15% vs. 10,5%; $p=0,466$). Nie zaobserwowano częstszego występowania MR u chorych z epizodami arytmicznymi: VTS i VTE ($p=1,0$) (tabela 1).

W obserwacji prospektywnej prowadzonej w prezentowanej pracy czynnościowa wtórna MR nie stanowiła czynnika predykcyjnego wystąpienia badanych zdarzeń, tj. ani arytmicznych ani zgonu sercowego ($p>0,05$) (tabela 10).

Wyniki prezentowanej pracy są zgodne z doniesieniami Aleksovej, Unverfertha i Zecchina którzy nie stwierdzili, aby wielkość MR stanowiła czynnik ryzyka zgonu czy też MVT [89, 130, 159]. Unverferth i wsp. wykazał brak wpływu na 35% roczną śmiertelność u chorych z IDCM z początku lat 80-tych, czyli nieleczonych ACEI i β -adrenolitykami [130]. Natomiast Aleksova i Zecchin obserwowali przez 8-11 lat chorych z IDCM z LVEF obniżoną wyjściowo do ok. 30% oraz łagodnymi klinicznymi objawami CHF (20-27% z NYHA $\geq$ III), włączonych do rejestru TCR i leczonych ACEI i β -adrenolitykami. Aleksova stwierdziła, że zaawansowanie czynnościowej MR nie predysponowało do wystąpienia zgonu lub przebycia przeszczepu serca ocenianych łącznie. Zecchin zaś nie potwierdził, aby MR była czynnikiem ryzyka wystąpienia złożonego arytmicznego punktu końcowego obejmującego nagły zgon, sVT, VF lub adekwatną interwencję ICD [159].

Niekorzystny wpływ MR na przeżycie stwierdzili natomiast Tigen oraz Amiya u chorych z IDCM i NIDCM leczonych β -adrenolitykami i ACEI/ARB z istotnie obniżoną LVEF (śr. 23-26%), ale wyjściowo łagodnie zaawansowaną klinicznie (29-35% z NYHA $\geq$ III) [96,

125, 132]. Amiya i wsp. wykazali w analizie wieloczynnikowej, że MR zwiększała 2,68-krotnie ryzyko złożonego punktu końcowego, obejmującego zgony sercowe i hospitalizacje w następstwie dekompensacji krążenia (95% CI=1,467÷4,893; p= 0.0004) [125]. Mniejszy wpływ MR na wystąpienie złożonego punktu końcowego obejmującego zgony sercowe oraz przeszczepy serca stwierdzili Tigen i wsp. Wykazali, że wielkość MR była czynnikiem ryzyka wystąpienia tak sformułowanego punktu końcowego tylko w analizie jednoczynnikowej w czasie pierwszych 1,8 lat obserwacji, czego już nie stwierdzono w 3,5 letnim follow-upie [96, 132]. Możliwe, że różnica co do znaczenia MR wynikała z faktu, że w populacjach ocenianych przez Amiya i Tigena obniżenie LVEF było większe (śr. 23-26%) niż w mojej pracy, pomimo, że zaawansowanie objawów klinicznych CHF było podobne.

7.1.4. Etiologia kardiomiopatii rozstrzeniowej.

Zgodnie z założeniami prezentowanej pracy do analizy włączono jedynie pacjentów z DCM bez istotnych hemodynamicznie zwężeń w dużych tętnicach wieńcowych, bez przebytego zawału mięśnia sercowego i bez istotnej pierwotnej hemodynamicznie wady serca. U większości chorych, tj. 112 pacjentów (72,7 %) rozpoznano kardiomiopatię idiopatyczną poprzez wykluczenie uchwytnej przyczyny DCM. Liczba pacjentów z DCM inną niż idiopatyczna była mała. Przyczyną kardiomiopatii rozstrzeniowej u 26 osób (16,9 %) było przebyte zapalenie mięśnia sercowego, a u 16 osób toksyczne uszkodzenie mięśnia sercowego, w tym u 13 (8,4 %) alkoholowe, a u 3 osób (2 %) po antracyklinach. W grupie osób zmarłych w porównaniu z żyjącymi częstość występowania IDCM była niższa, a ADCM i zapalnej DCM wyższa. Odwrotne proporcje stwierdziłam w podgrupie chorych z epizodami arytmicznymi. Różnice te nie były jednak istotne statystycznie ($p > 0,05$). W 3 osobowej grupie chorych z DCM, która wystąpiła po terapii antracyklinami nie wystąpiły żadne oceniane końcowe zdarzenia (tabela 1). W obserwacji prospektywnej stwierdzono, że dla badanej populacji etiologia NIDCM nie stanowiła czynnika ryzyka wystąpienia ocenianych punktów końcowych, tj. CD, VTS, VTE ($p > 0,05$). Na wynik ten mogła mieć wpływ mała liczba pacjentów z DCM inną niż idiopatyczna, która uniemożliwiła wykrycie zależności pomiędzy etiologią a ocenianymi końcowymi zdarzeniami. Nie mogę wykluczyć, że wpływ na wynik co do znaczenia etiologii miało samo kwalifikowanie chorych do poszczególnych subpopulacji. Rozpoznanie IDCM postawiono poprzez wykluczenie

etiologii wieńcовой (przebyte zawału serca, obecność zwężeń w dużych naczyniach wieńcowych > 50%), nadciśnienia tętniczego > 160/100 mmHg, działania czynnika toksycznego m.in. antracyklin oraz alkoholu etylowego, czy też przebyte zapalenia mięśnia sercowego (wywiad infekcji wirusowej, wykładniki procesu zapalnego w badaniach laboratoryjnych, obecność przeciwciał specyficznych dla wirusów kardiotropowych). U żadnego z chorych zakwalifikowanych jako IDCM nie wykonano biopsji mięśnia sercowego, która pomogłaby z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć bezobjawowe zapalenie mięśnia sercowego.

W przeciwieństwie do charakterystyki populacji mojego badania, większość badaczy obserwujących chorych z NIDCM włączało zazwyczaj tylko pacjentów z IDCM [11, 42, 85, 94, 102, 104, 108, 109, 112, 120, 122, 166, 184, 490]. Rzadziej były to populacje mieszane obejmujące także DCM pozapalną, alkoholową lub toksyczną [33, 37, 88, 92, 95, 98, 110, 113, 129, 156, 181, 491] czyli tak jak w obserwowanej przeze mnie populacji chorych.

Niektóre doniesienia wskazywały, że na przebieg kliniczny DCM mogła wpływać jej etiologia. Stwierdzono, że rokowanie w ADCM co do przeżycia w porównaniu z IDCM było podobne lub lepsze, zwłaszcza po zerwaniu z nałogiem alkoholowym, zaś gorsze w przypadku dalszego narażenia na alkohol [8, 33-38]. Dułak i wsp. wykazali także, że ADCM predysponowała do występowania MVT [491], co nie pokrywa się z wynikami obecnie prezentowanej pracy. Rokowanie w DCM wywołanej antracyklinami według niektórych autorów jest gorsze niż w IDCM. Poprawę kliniczną stwierdzano jednak u dużej grupy pacjentów (do 50%). Całkowita normalizacja funkcji lewej komory serca zdarzała się nawet u 42% chorych i zależała od wyjściowego obniżenia LVEF oraz czasu włączenia leczenia ACEI i β -adrenolitykami [39-41, 492]. Rokowanie w rodzinnej postaci kardiomiopatii rozstrzeniowej było podobne jak w postaciach sporadycznych [12]. Poprawę kliniczną oraz korelującą z nią normalizację LVEF w pozapalnej DCM wiązano z przypadkami gojącego się zapalenia mięśnia sercowego, które wyjściowo traktowano jako IDCM [13, 16, 17, 19]. Do badań dotyczących rokowania w niewydolności serca włączani byli zazwyczaj chorzy z ICM lub o mieszanej etiologii (zazwyczaj ICM oraz IDCM lub NIDCM). Wyniki dotyczące wpływu etiologii CHF na rokowanie nie są jednoznaczne. Część doniesień zarówno tych z lat 90-tych jak i ostatniej dekady wykazywało, że etiologia niedokrwiennej w porównaniu do niewieńcowej nie wpływa na umieralność ogólną, sercową, wskutek dekompensacji CHF, na wystąpienie nagłego zgonu czy też epizodów arytmicznych [126, 128, 136, 191, 197, 493]. Natomiast wyniki analizy przeżycia 5517 chorych o różnorodnej etiologii CHF włączonych do the Italian Network on CHF Registry wykazała,

że śmiertelność 1-rocza wynosiła 11,9%, a etiologia niedokrwienność wiązała się z wyższym ryzykiem umieralności ogólnej, jak i nagłego zgonu [115]. Galinier i wsp. oraz Pathak i wsp. obserwując mniejsze populacje chorych z ICM oraz IDCM także wykazali, że etiologia wieńcowa predysponowała do wystąpienia zgonu nagłego [134, 453]. Badacze MUSIC, a wcześniej także Pathak i wsp. oraz Likoff i wsp. stwierdzili, że etiologia niedokrwienność wiąże się z wyższą umieralnością ogólną [116, 134, 494].

7.2.1. Zaawansowanie niewydolności krążenia ocenianego według klasyfikacji NYHA a epizody arytmiczne.

W badanej populacji przeważająca grupa chorych wyjściowo znajdowała się w II klasie czynnościowej NYHA - 89 osób (57,8 %), pozostali byli zakwalifikowani do klasy III (46 osób, 29,9 %) i I (19 osób, 12,3 %). Średnie zaawansowanie niewydolności serca wynosiło $2,2 \pm 0,6$. Zaawansowanie CHF chorych z epizodami arytmicznymi (VTS+ i VTE+) oraz w porównaniu chorymi, u których arytmia nie wystąpiła, było podobne.

W ocenianej populacji chorych z NIDCM stwierdzono, że chorzy z epizodami arytmicznymi (VTS+ i VTE+) nie różnili się istotnie statystycznie z grupą wolną od epizodów tachyarytmicznych pod względem zaawansowania niewydolności serca, ocenianej według klasyfikacji NYHA ($p=0,497$ dla VTS oraz $p=0,346$ dla VTE).

W obserwacji prospektywnej nie udowodniono, aby wydolność krążenia oceniana według klasyfikacji NYHA była czynnikiem predykcyjnym wystąpienia epizodów arytmicznych – VTS i VTE (odpowiednio $p=0,854$ i $0,881$). W analizie porównawczej NYHA II vs. NYHA I współczynnik p wynosił odpowiednio $0,504$ dla VTS oraz $0,367$ dla VTE, zaś przy porównaniu NYHA III vs. I - współczynnik p wynosił odpowiednio $0,952$ dla VTS oraz $0,882$ dla VTE.

Wyniki obecnie prezentowanej pracy stwierdzające, że zaawansowanie kliniczne CHF u chorych z NIDCM nie wpływa istotnie na występowanie epizodów arytmicznych, są zbieżne z doniesieniami opublikowanymi przez Fauchiera i wsp., Lampartera i wsp., Kitamurę i wsp., Grimma i wsp. oraz Klingenheben i wsp. [101, 102, 131, 151, 156, 158, 179, 189] oraz sprzeczne z obserwacjami Galiniera i wsp., Zecchina i wsp. oraz Manciniego i wsp. [99, 159, 181].

Grimm i wsp. w populacji chorych z IDCM z wysokim ryzykiem zgonu i tachyarytmii komorowych, tj. ze śr. LVEF $25 \pm 8\%$, NYHA I-III, gł. II, ze wszczepionym ICD w ramach prewencji wtórnej (z sVT/VF), pierwotnej (z nsVT i LVEF $\leq 30\%$) oraz z omdleniami nie stwierdzili w analizie wieloczynnikowej, aby NYHA III w przeciwieństwie do LVEF predysponowała do wystąpienia adekwatnych interwencji ICD [179]. Większość doniesień obejmowała jednak chorych z mniej zaawansowaną klinicznie CHF w przebiegu IDCM i NIDCM (śr. LVEF 28-41%, 17-38% NYHA III), w mniejszości obciążonych wyjściowo MVT, leczonych ACEI, ale tylko część z nich także β -adrenolitykami [102, 131, 156, 189]. Grimm i wsp. także oceniali znaczenie klasy III NYHA w przewidywaniu wystąpienia MVT i SCD u chorych z IDCM włączonych do rejestru MACAS z niższym ryzykiem złośliwych arytmii komorowych, tj. ze śr. LVEF $30 \pm 10\%$, z NYHA $\leq$ II u 58%, bez wywiadu MVT oraz omdleń, leczonych ACEI i nieleczonych β -adrenolitykami. W pierwszym doniesieniu w 2000 roku stwierdzili w analizie jednoczynnikowej, że NYHA III nie predysponowała do wystąpienia epizodów arytmicznych [158]. W kolejnych doniesieniach z 2003 i 2005 roku, obejmujących większą grupę chorych, z mniejszym odsetkiem chorych zakwalifikowanych do klasy III NYHA (33% vs. 42%) nierutynowo, ale częściej leczonych β -adrenolitykami wykazano niekorzystny wpływ NYHA III na wystąpienie epizodów arytmicznych, choć tylko w analizie jednoczynnikowej [101, 151].

Jedynie doniesienia Galiniera i wsp. oraz Manciniego i wsp. obejmujące chorych z bardziej zaawansowaną NIDCM oraz Zecchina i wsp. dotyczące chorych z mniejszym zaawansowaniem CHF w przebiegu IDCM wykazali, że NYHA $\geq$ III predysponuje do wystąpienia epizodów arytmicznych [99, 159, 181].

Zecchin i wsp. u chorych z rejestru TCR z mniej zaawansowaną IDCM (20% NYHA $\geq$ III, śr. LVEF 41%), stabilnych klinicznie, leczonych ACEI i β -adrenolitykami wykazali, że czynnikiem ryzyka wystąpienia złożonego arytmicznego punktu końcowego obejmującego nagły zgon, sVT, VF lub adekwatną interwencję ICD była wyższa klasa NYHA zarówno w analizie jednoczynnikowej jak i wieloczynnikowej. W analizie jednoczynnikowej NYHA III vs. I zwiększała już istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia arytmicznego punktu końcowego (HR=3,06; 95% CI=1,05÷ 8,89; p= 0,039), a dla NYHA IV vs. I było jeszcze 4-krotnie większe (HR=11,94; 95% CI=1,51÷94,46; p=0,018). Natomiast w analizie wieloczynnikowej istotna statystycznie różnica wystąpiła dopiero dla klasy IV vs. I (HR=2,28; 95% CI=0,61÷8,44 dla NYHA III vs. I oraz HR=10,31; 95% CI= 1,14÷93,46 dla NYHA IV vs. I) [159]. Galinier i wsp. u chorych z NIDCM z CHF w II-IV klasie NYHA (w tym 50% NYHA $\geq$ III) i śr. LVEF 29%, leczonych ACEI, nieleczonych β -adrenolitykami

w analizie jednoczynnikowej wykazali, że NYHA $\geq$ III zwiększała prawie 4-krotnie ryzyko wystąpienia epizodów arytmicznych (RR=3,94, 95% CI= 1,08÷14,38, p= 0,025) [99]. Mancini i wsp. dla chorych z NIDCM ze śr. LVEF $22\pm 9\%$, z NYHA I-IV (61% z NYHA $\geq$ III) stwierdzili, że klasyfikacja NYHA jest przydatna w przewidywaniu złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, sVT oraz dokonanie przeszczepu serca w trybie pilnym (p=0,005) [181].

Bardziej zaawansowana CHF wg klasyfikacji NYHA stanowiła silniejszy czynnik predykcyjny wystąpienia epizodów arytmicznych niż obniżona LVEF [99, 159, 181]. W większości badań stwierdzono jednak, że NYHA $\geq$ III w porównaniu do obniżonej LVEF była słabszym predyktorem MVT [102, 179, 189].

Różnice między poszczególnymi doniesieniami mogą być spowodowane m.in. zaawansowaniem choroby podstawowej, zastosowaną farmakoterapią, jak też trudnościami z jednoznaczną oceną wydolności fizycznej przez poszczególnych badaczy. Zaklasyfikowanie chorych do danej klasy NYHA, choć oparte o jednoznaczne kryteria, są dokonywane przez poszczególnych badaczy subiektywnie w oparciu o informacje zgłoszone przez chorych. Potencjalna różnica co do zaawansowania choroby u poszczególnych chorych przez różnych badających mogła wpłynąć na wyniki analiz dotyczących wartości rokowniczej skali NYHA niewydolności serca w dotychczasowych doniesieniach. Stąd wartość predykcyjna klasyfikacji NYHA w przewidywaniu arytmii komorowych u chorych z DCM pozostaje nadal nie ustalona jednoznacznie pomimo, że jest jednym z najczęściej ocenianych czynników.

7.2.2. Zaawansowanie niewydolności krążenia oceniane według klasyfikacji NYHA a zgony sercowe.

Do obecnie prezentowanej obserwacji prospektywnej włączono chorych z NIDCM, którzy wyjściowo znajdowali się w klasie I-III NYHA. U większości chorych niewydolność serca oceniono jako bezobjawową lub łagodną (70,1%), a jedynie u 29,9% była zaawansowana (NYHA III). U pacjentów, którzy zmarli z przyczyn sercowych (zgon nagły oraz skutek dekompensacji niewydolności krążenia) w porównaniu z chorymi żyjącymi na zakończenie obserwacji, stwierdzono wyjściowo bardziej zaawansowaną niewydolność serca ocenianą według klasyfikacji NYHA (NYHA II u 35% i III u 65%, p=0,001). W obserwacji

prospektywnej stwierdzono zaawansowanie CHF wg klasyfikacji NYHA wiązało się natomiast z prawie 6 – krotnie wyższym prawdopodobieństwem zgonu sercowego (HR=5,98; 95% CI=2,48÷14,40; $p<0,001$). Analizując zaawansowanie CHF stwierdzono, że zgon sercowy występował statystycznie częściej w grupie pacjentów w III klasie NYHA w porównaniu do klasy I (HR = 3,17) oraz do klasy II (HR=5,41). Nie wykazano różnicy statystycznej pomiędzy chorymi w klasie I i II NYHA co do większego ryzyka zgonu sercowego ($p= 1,0$).

Wyniki obecnie prezentowanej pracy stwierdzające, że zaawansowanie kliniczne CHF u chorych z NIDCM istotnie wpływa na śmiertelność, są zbieżne z obserwacjami wielu badaczy. Większość doniesień dotyczyła umieralności ogólnej lub punktu złożonego (zgonów liczonych łącznie z przeszczepami), natomiast w tej pracy oceniana była śmiertelność sercopochodna.

Becker i wsp., Galinier i wsp., Christ i wsp., Schefer i wsp. oraz Fauchier i wsp. stwierdzili, że klasa NYHA $\geq$ III była czynnikiem predykcyjnym zgonu dla populacji chorych z IDCM z mniej zaawansowaną klinicznie CHF (NYHA $\leq$ II u 50-67%) w przebiegu IDCM oraz z istotnie obniżoną LVEF (śr. 22-33%), choć chorzy różnili się obciążeniem MVT, częstością zastosowania ACEI i β -adrenolityków czy też ICD [94, 99, 104, 105, 131]. Christ i wsp., Galinier i wsp. oraz Becker i wsp. wykazali, że wyższa klasa NYHA wiązała się z 2÷3 krotnie wyższym ryzykiem zgonu, pomimo że chorzy różnili się LVEF (śr. 31,6% i 22 %) [94, 99, 104]. Według Schefera i wsp. oceniającego chorych z IDCM ze wszczepionym ICD w ramach prewencji pierwotnej jak i wtórnej, że NYHA $\geq$ III wiązała się z ponad 6-krotnie wyższym ryzykiem zgonu [105]. Galinier i wsp. wykazali dodatkowo, że RR dla NYHA $\geq$ III wynosiło 3,56 dla zgonu sercowego (95% CI=1,42±8,92; $p=0,004$) [99]. Badacze ci stwierdzili, że klasa NYHA była silniejszym parametrem rokowniczym przeżycia niż obniżona LVEF dla tej populacji chorych z IDCM [94, 104, 105, 131].

Większość badaczy, w tym Aleksova i wsp., Tigen i wsp., Grzybowski i wsp., Karcz i wsp., Grimm i wsp., Lamparter i wsp., Christ i wsp., Fauchier i wsp. oceniała rokowanie u chorych z IDCM lub NIDCM analizując łącznie zgony oraz konieczność wykonania przeszczepu serca [89, 96, 98, 100-102, 104, 109]. Aleksova i wsp., Grimm i wsp., Lamparter i wsp., Christ i wsp. w populacjach chorych z IDCM ze śr. LVEF ok. 30% i mniej zaawansowaną CHF (przewaga chorych z NYHA I-II), w większości bez obciążenia MVT, leczonych ACEI, ale niestandardowo także β -adrenolitykami, zakwalifikowanie do III lub IV klasy NYHA wiązało się z gorszym rokowaniem. Ryzyko zgonu lub przeszczepu serca zwiększało się

wówczas 1,96÷2,44-krotnie [89, 101, 102, 104]. Karcz i wsp. oraz Fauchier i wsp. uzyskali podobne wyniki dla chorych z NIDCM o podobnej charakterystyce zaawansowania choroby [100, 109]. Także Tigen i wsp. oraz Grzybowski i wsp. dla chorych z NIDCM i IDCM ze znacznie obniżoną LVEF (śr. 23-25%), ale różniących się co do zaawansowania choroby (29% oraz 73% z NYHA $\geq$ III) oraz stosowania ACEI i β -adrenolityków stwierdzili, że klasyfikacja NYHA korelowała z przeżyciem wolnym od zgonu lub przeszczepu serca (odpowiednio p wynosiło 0,011 i 0,0008) [96, 98]. Ponadto Anselmino i wsp. i Mancini i wsp. wykazali związek między klasyfikacją NYHA a wystąpieniem złożonego punktu końcowego obejmującego zgon i hospitalizację z powodu dekompensacji CHF oraz zgon, sVT i dokonanie przeszczepu serca w trybie pilnym odpowiednio dla chorych z NIDCM z łagodnie zaawansowaną CHF (83% w NYHA II, śr. LVEF 30%, bez sVT) oraz z zaawansowaną CHF (61% z NYHA $\geq$ III i ze śr. LVEF 22±9%) (p wynosiło odpowiednio 0,006 i 0,005) [110, 181].

Aleksova i wsp., Grimm i wsp., Christ i wsp. oraz Fauchier i wsp. stwierdzili, że zaawansowana CHF w porównaniu do niższej LVEF była silniejszym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia zgonu lub dokonania przeszczepu serca [89, 101, 104, 109]. Natomiast Lamparter i wsp., Karcz i wsp. oraz Grzybowski i wsp. wykazali, że zachowana LVEF była mocniejszym predyktorem przeżycia niż klasa NYHA [98, 100, 102].

Wyniki wieloletniej obserwacji w ramach rejestru TCR wskazują, że należy łącznie oceniać zaawansowanie kliniczne niewydolności serca wg klasyfikacji NYHA ze skurczową dysfunkcją lewej komory serca ocenianą jako LVEF. Di Lenarda i wsp. stwierdzili, że 8-letnie przeżycie bez konieczności dokonania przeszczepu serca liczone od 2-go roku od włączenia do obserwacji (tj. od stabilizacji klinicznej) wynosiło 31% dla chorych przewlekłe znajdujących się w III i IV klasie czynnościowej NYHA, 64% w I i II klasie NYHA oraz LVEF $\leq$ 40%, 83% w klasie NYHA I-II i LVEF $>$ 40% oraz 94% dla chorych ze znormalizowaną LVEF (p $<$ 0,0001). Kliniczna poprawa wystąpiła w 50% przypadków, a całkowite ustąpienie objawów w 16% przypadków. Zmiana ta skojarzona była z poprawą lub normalizacją LVEF oraz odwróceniem niekorzystnego remodelingu lewej komory serca. Natomiast istotną kliniczną progresję choroby zaobserwowano u 33% chorych, niezależnie od wstępnej klinicznej odpowiedzi na wdrożone leczenie [11]. Aleksova i wsp. u chorych bezobjawowych wykazała, że stwierdzenie LVEF $\leq$ 30% istotnie pogarsza rokowanie. Zwiększa bowiem ponad 3-krotnie ryzyko zgonu/ przeszczepu serca (HR =3,15; 95% CI=1,5÷6,7; p=0,003) [42].

Tylko pojedyncze doniesienia zaprzeczały wartości predykcyjnej klasyfikacji NYHA oceniającej kliniczne zaawansowanie CHF u chorych z DCM w przewidywaniu przeżycia. Wśród nich znalazły się badania Gavazziego i wsp., Bakera i wsp. oraz Manrique i wsp. [31, 95, 466]. Dotyczyły populacji chorych z DCM z podobnym obniżeniem LVEF, ale różniących się wiekiem, kliniczną czynnościową wydolnością serca oraz stosowanym leczeniem. Gavazzi i wsp. w grupie młodych chorych z IDCM z bezobjawową lub łagodną CHF (77% NYHA I-II), ze śr. LVEF 30%, nieleczonych rutynowo ACEI i β -adrenolitykami, włączonych do rejestru SPIC w latach 80-tych i 90-tych wykazali, że klasyfikacja NYHA nie stanowiła niezależnego czynnika wystąpienia ani zgonu ani złożonego punktu końcowego obejmującego zgon i transplantację serca [31]. W nowszym doniesieniu Bakera i wsp. obejmującym podobną populację chorych z niezaawansowaną czynnościowo CHF w przebiegu IDCM (76% w I-II NYHA, śr. LVEF 31%, bez wywiadu omdleń, sVT/VF, bez ICD, nierutynowo leczonych ACEI, β -adrenolitykami) uzyskali podobnie zaprzeczający wynik, aby wykorzystanie klasyfikacji NYHA przewidywało umieralności ogólnej [95]. Manrique i wsp. dla populacji chorych z NIDCM ze śr. LVEF 36%, z NYHA I-IV (w tym 45% z NYHA $\geq$ III), optymalnie leczonych β -adrenolitykami i ACEI/ ARB, stwierdzili, że na 18% wystąpienie złożonego punktu końcowego obejmującego zgon i przeszczep serca nie wpływała wyższa NYHA (dla NYHA $\geq$ III w analizie jednoczynnikowej RR wynosiło 2,84; 95% CI= 0,89÷9,09; p= 0,083) [466].

7.3. Wybrane parametry echokardiograficzne a tachyarytmie komorowe i śmiertelność sercowa.

7.3.1. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca a tachyarytmie komorowe.

Dla ocenianej grupy chorych z NIDCM z LVEF 14÷45% nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie LVEF w podgrupie chorych z epizodami arytmicznymi, które wystąpiły w prospektywnej obserwacji (LVEF śr. 30±9,6% dla VTS+ vs. śr. 31,6±10,1% dla VTS- oraz śr. 30±9,3% dla VTE+ vs. 31,7±10,2% dla VTE- przy p=0,39). Prospektywnie stwierdzono, że LVEF $\leq$ 35% nie stanowiła czynnika predykcyjnego wystąpienia epizodów arytmicznych VTS i VTE (p wynosiło odpowiednio 0,267 i 0,163).

Wyniki prezentowanej pracy są zgodne z doniesieniami, które zaprzeczały, aby obniżona LVEF predysponowała do wystąpienia epizodów arytmicznych w DCM z różnym stopniem

zaawansowania choroby. Wśród nich znalazły się wyniki badań Fauchiera, Berkowitscha, Hohnlosera, Phanga i Manciniego z IDCM i NIDCM ze śr. LVEF $22\div 33\%$ oraz NYHA $\geq$ III 38-61% leczonych zazwyczaj ACEI, ale rzadko także β -adrenolitykami lub ICD [23, 88, 131, 180, 181]. Mancini i wsp. stwierdzili dla chorych z NIDCM ze śr. LVEF $22\pm 9\%$, z NYHA I-IV (61% z NYHA $\geq$ III), że LVEF nie stanowiła czynnika ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, sVT oraz dokonanie przeszczepu serca w trybie pilnym [181]. Fauchier i wsp. w obserwacji chorych z mniej zaawansowaną IDCM (ze śr LVEF 33% i NYHA $\geq$ III u 38%) oraz Phang i wsp. dla populacji chorych z bardziej zaawansowaną NIDCM, (ze śr. LVEF 26,2% oraz wywiadem sVT/VF lub omdleń i ze wszczepionym ICD) także wykazali, że LVEF jako parametr ciągły nie przewidywała wystąpienia epizodów arytmicznych, tj. nagłego zgonu ani MVT [88, 131]. Berkowitsch i wsp. dla chorych z DCM z LVEF $26\pm 10\%$ i ICD oraz Hohnloser i wsp. dla chorych z NIDCM ze śr. LVEF 29% i w 27% z ICD również stwierdzili, że odpowiednio LVEF $\leq 25\%$ oraz LVEF $\leq 35\%$ nie stanowiła czynnika ryzyka wystąpienia epizodów arytmicznych (SCD, sVT, VF) [23, 180].

Doniesienia Galiniera i wsp., Zecchina i wsp., Klingenhena i wsp., Lampartera i wsp., Kitamury i wsp., Grimma i wsp., Iacoviello i wsp. oraz Schaera i wsp. wykazały natomiast, że obniżona LVEF predysponowała do wystąpienia epizodów arytmicznych (MVT lub SCD lub adekwatne interwencje ICD) [19, 42, 99, 102, 151, 156, 158, 159, 162, 184, 189]. Schaer i wsp. oraz Grimm i wsp. udowodnili dla chorych z zaawansowaną IDCM ze śr. LVEF ok. 25% i ze wszczepionym ICD w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej leczonych ACEI i u części β -adrenolitykami, że obniżona LVEF stanowiła czynnik predykcyjny wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego przeszczep serca, zgon i adekwatną interwencję ICD (odpowiednio LVEF $< 20\%$ dla chorych w ramach profilaktyki pierwotnej przy $p=0,0017$ oraz HR=3,11 przy $p=0,0002$ i 95% CI=1,71÷5,66 dla obniżenia LVEF o 10%) [19, 179]. Także Galinier i wsp. oraz Klingenhena i wsp. dla chorych z NIDCM z CHF w 50÷75% klasie NYHA $\geq$ III, ale z wyższą LVEF (śr. 29%), leczonych ACEI oraz niestandardowo β -adrenolitykami stwierdzili w analizie jednoczynnikowej, że LVEF jako parametr dychotomiczny, tj. LVEF $< 25\%$ oraz jako parametr ciągły predysponowała do wystąpienia MVT [99, 189].

Iacoviello i wsp, Lamparter i wsp. oraz Grimm i wsp. wykazali, że obniżona LVEF zwiększała ryzyko wystąpienia epizodów arytmicznych (sVT, VF, SCD) u chorych z niezaawansowaną CHF w przebiegu IDCM (bez wywiadu sVT / VF, ze śr. NYHA $1,8 \pm 0,7$ oraz śr. LVEF 34 %, 37% nsVT), leczonych ACEI, ale w różnym stopniu β -adrenolitykami

(0÷72%) zarówno jako parametr ciągły jak i dychotomiczny [102, 151, 158, 162, 184]. Iacoviello i wsp. stwierdzili, że obniżenie LVEF o 5% powoduje wzrost MVT i SCD o 38% (HR=0,73; p=0,047; 95% CI=0,53÷0,99 dla 5% wzrostu LVEF) [184]. Grimm i wsp. udowodnili natomiast, że obniżenie LVEF o 10% zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia epizodów arytmicznych ponad 2-krotnie (RR = 2,28; 95% CI=1,55÷3,33; p=0,0001), wartość LVEF ≤ 30% wiązała się z 2,7-krotnie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia epizodów arytmicznych (RR = 2,7; p= 0,028), a stwierdzenie LVEF ≤30% łącznie z nsVT w holterze wiązało się z 14-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia epizodów arytmicznych [151, 158, 162].

Zecchin i wsp. oraz Kitamura i wsp. dla chorych z mniej zaawansowaną IDCM (20% NYHA ≥ III i śr. LVEF 41%), leczonych ACEI i β-adrenolitykami, także stwierdzili, że obniżona LVEF była czynnikiem ryzyka wystąpienia złożonego arytmicznego punktu końcowego obejmującego nagły zgon, sVT, VF lub adekwatną interwencję ICD, ale o różnej sile predykcyjnej. Według Zecchina i wsp. niższa LVEF była silnym czynnikiem predykcyjnych epizodów arytmicznych zarówno w analizie jednoczynnikowej oceniana jako parametr ciągły (p<0,001; HR=0,32; 95% CI=0,19÷0,52) lub dychotomiczny dla LVEF ≤ 35% (p=0,0015; HR=0,58; 95% CI=0,41÷0,81), a także wieloczynnikowej dla LVEF ≤ 35% - ryzyko było zwiększone 3,45-krotnie (HR=0,29; 95% CI=0,12÷0,7). LVEF ≤ 30% wiązała się z prawie 4-krotnie większym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego nagły zgon i złośliwe tachyarytmie komorowe (HR = 3,9; 95% CI= 1,7÷9,3, p=0,002) [42, 159]. Kitamura i wsp. natomiast dla podobnej populacji chorych stwierdzili w analizie jednoczynnikowej, że LVEF < 35% była słabym czynnikiem ryzyka wystąpienia epizodów arytmicznych (MVT lub SCD) (HR=0,93; p= 0,0108; 95% CI=0,89÷ 0,98) [156].

Obniżona LVEF stanowiła słabszy czynnik predykcyjny wystąpienia epizodów arytmicznych niż czynnościowa klasyfikacja wydolności NYHA [99, 159, 181]. W wielu badaniach wykazano jednak, że obniżona LVEF jest silniejszym predyktorem MVT w porównaniu z NYHA ≥ III [102, 179, 189].

Różnice między poszczególnymi doniesieniami w zakresie wartości predykcyjnej LVEF w przewidywaniu epizodów arytmicznych mogły być spowodowane m.in. zaawansowaniem choroby podstawowej, zastosowaną farmakoterapią, jak też trudnościami w jednoznacznej ocenie LVEF przez poszczególnych badaczy. Potencjalna różnica między poszczególnymi badającymi, która stanowi błąd metody, także mogła wpłynąć na wyniki analiz dotyczących wartości rokowniczej LVEF w dotychczasowych doniesieniach. Ocena LVEF wymaga bowiem dużego doświadczenia przez wykonującego badanie. Pomiar funkcji skurczowej

lewej komory w istotnym stopniu opierał się na subiektywnej ocenie diagnosty, choć dostępne techniki komputerowe ułatwiają precyzyjniejszą ocenę LVEF. Należy także brać pod uwagę obciążenie innymi czynnikami predykcyjnymi, np. zaawansowanie czynnościowej wydolności serca ocenianej według klasyfikacji NYHA, stan układu autonomicznego, obecność nsVT lub czas trwania zespołu QRS. Dotychczas nie ustalono jednoznacznie wartości granicznej LVEF dla której istotnie wzrasta ryzyko epizodów arytmicznych. Najczęściej przyjmowana jest wartość LVEF $\leq 35\%$, ale także $\leq 30\%$, $< 25\%$ a nawet $< 20\%$ [19, 99, 151, 158, 159, 162]. Wiadomo, że nie wszyscy chorzy z LVEF $< 30-35\%$ (bo taka wartość graniczna jest najczęściej wymieniana) są obarczeni wysokim ryzykiem zgonu lub epizodów arytmicznych. Podobnie wśród chorych z LVEF $> 35\%$ znajdują się osoby ze złym rokowaniem. Zarówno chorzy z niską, jak i wyższą LVEF nie stanowią jednorodnej grupy pod względem ryzyka zgonu i epizodów arytmicznych. Różne testy obejmujące pomiary zaburzeń depolaryzacji, repolaryzacji oraz zaburzenia równowagi układu autonomicznego identyfikują chorych niezależnie od LVEF. Nie udowodniono bowiem bezpośredniej zależności między niską LVEF a mechanizmami wyzwalającymi tachyarytmię komorowe [495].

7.3.2. Fakcja wyrzutowa lewej komory serca a zgon sercowy.

Do prezentowanego badania zostali włączeni chorzy z NIDCM i LVEF $\leq 45\%$. Zakres LVEF wynosił $14 \div 45\%$, a średnia LVEF wynosiła $31,3 \pm 10\%$.

U pacjentów, którzy zmarli z przyczyn sercowych (zgon nagły oraz wskutek dekompensacji niewydolności krążenia) w porównaniu z chorymi żyjącymi na zakończenie obserwacji stwierdzono wyjściowo niższą LVEF (śr. $24,4 \pm 6\%$ vs. $32,4 \pm 10,1\%$, $p < 0,001$).

W obserwacji prospektywnej dla ocenianej grupy chorych z NIDCM LVEF $\leq 35\%$ stanowiła jeden z najsilniejszych czynników rokowniczych; zwiększała ponad 14-krotnie ryzyko wystąpienia zgonu sercowego (HR= 14,42; 95% CI=1,9÷108,2; $p=0,009$).

Powszechnie wiadomo, że stwierdzenie w badaniu echokardiograficznym obniżonej kurczliwości lewej komory – LVEF $\leq 30-40\%$, podwyższonego ciśnienia końcoworozkurczowego w lewej komorze (LVEDP) ≥ 15 mmHg, występowania nasilonej niedomykalności mitralnej (co najmniej umiarkowanej) lub restrykcyjnego typu napływu mitralnego wiąże się z wyższym ryzykiem zgonu sercowego [323, 328, 496-499].

Zależność pomiędzy dysfunkcją skurczową lewej komory serca a zgonem została dobrze poznana i wielokrotnie opisywana. Wykazano, że obniżenie LVEF $< 30\text{-}40\%$, a w szczególności $< 20\%$ wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu sercowego, w tym także nagłego u chorych z NIDCM. Większość badań dotyczących przeżycia u chorych z NIDCM potwierdziła, że obniżona LVEF była jednym z głównych czynników zgonu sercowego. Zależność tę stwierdzano niezależnie od zaawansowania CHF oraz stosowanego leczenia ACEI, β -adrenolitykami czy też ICD [12, 13, 19-21, 25, 75, 87-89, 94, 95, 98-102, 104, 107-109, 111, 116, 117, 121-125, 158, 189, 497, 500]. Wyniki obecnej pracy są więc zgodne z wynikami tych doniesień.

W latach 80-tych prospektywne obserwacje chorych z IDCM nieleczonych ACEI i β -adrenolitykami prowadzone przez Unverfertha i wsp., Romeo i wsp., von Olshausena i wsp., Hofmanna i wsp., Gonską i wsp. oraz Keogha i wsp. wykazały, że niższa LVEF predysponowała do wystąpienia zgonu [25, 112, 127, 130, 501, 502]. Kolejne badania Christa i wsp., Bakera i wsp., Brembilla-Perrota i wsp., Fruhwalda i wsp., Galiniera i wsp. dotyczące chorych z mniej zaawansowaną klinicznie CHF (z przewagą chorych w I i II klasie NYHA u 50-100%) w przebiegu IDCM ze śr. LVEF 29-37% oraz kilka doniesień Fauchiera i wsp. dla chorych z IDCM i ADCM (śr. LVEF 31-33%), w większości nieobciążonych MVT, leczonych zazwyczaj ACEI, ale nieleczonych β -adrenolitykami potwierdzały, że niższa LVEF predysponowała do zgonu [33, 85, 95, 99, 104, 109, 128, 131]. Także Phang i wsp. oraz Becker i wsp. wykazali, że obniżona LVEF jest złym czynnikiem rokowniczym u chorych z bardziej zaawansowaną CHF i z NIDCM (odpowiednio ze śr. LVEF 26,2% i ze wszczepionym ICD z powodu sVT/VF lub omdleń oraz ze śr. LVEF 22%, śr. NYHA $2,2 \pm 0,7$, bez wywiadu MVT i omdleń) [88, 94]. Siła rokownicza obniżonej LVEF różniła się znacznie w poszczególnych doniesieniach, ale nie korelowała jednoznacznie z zaawansowaniem choroby. U chorych z niezaawansowaną IDCM w obserwacji Christa i wsp. obniżenie LVEF o 1% wiązało się z 6% wzrostem ryzyka zgonu ($HR=0,942$; 95% $CI=0,919\div 0,965$; $p=0,0001$), zaś w badaniu Brembilla-Perrot i wsp. OR wynosiło 15 ($OR=15,26$; $p=0,0001$; 95% $CI=0,89\div 0,96$) [85, 104]. Becker i wsp. dla populacji chorych z bardzo niską śr. LVEF wynoszącą 22% stwierdzili, że spadek LVEF o 1% skutkował zwiększeniem ryzyka zgonu o 8% ($RR=0,926$; $p=0,0065$) [94]. Keogh i wsp. wykazali, że ekstremalnie niska LVEF $< 10\%$ skutkowała szczególnie złym rokowaniem: 6-miesięczna śmiertelność wynosiła 83% chorych [502]. Phang i wsp. w grupie chorych ze śr. LVEF 26% oraz wywiadem MVT lub omdleń udowodnili, że niższa LVEF wiązała się z 1,89 -większym ryzykiem zgonu ($HR=0,53$; 95% $CI=0,37\div 0,75$; $p<0,01$) [88]. Michels i wsp. i Schöeller

i wsp. wykazali, że LVEF stanowiła najsilniejszy czynnik zgonu [12, 92]. Galinier i wsp. wyliczyli, że RR dla LVEF < 25% wynosiło 2,24 dla zgonu całkowitego (95% CI= 1,08±4,67; p= 0,026) oraz 2,33 dla zgonu sercowego (95% CI= 1,06±5,14; p= 0,031) [99]. Michels i wsp. stwierdzili w analizie jednoczynnikowej, że LVEF < 30% stanowiła najsilniejszy czynnik predykcyjny zgonu dla chorych (HR=4,4; 95% CI=2,1÷9,4; p <0.001) z NIDCM ze śr. LVEF 27,4% [12]. Podobnego zdania byli Schöeller i wsp., którzy wykazali, że LVEF ≤35% zwiększała 7-krotnie prawdopodobieństwo zgonu sercowego (RR = 6,5; p < 0,001) [92]. Metaanaliza przeprowadzona przez Grimma, obejmująca badania MACAS, CAT i AMIOVIRT wykazała, że umieralność ogólna chorych z DCM z LVEF < 30% wynosi obecnie około 5% rocznie na optymalnej farmakoterapii obejmującej ACEI i β-adrenolityki, o ile wykluczy się chorych z omdleniami, z sVT, NYHA IV [24].

Wielu badaczy w ocenie wpływu LVEF na przeżycie u chorych z NIDCM lub IDCM obok zgonów uwzględniło także przebycie przeszczepu serca. Grzybowski i wsp. oraz Keeling i wsp. w obserwacji chorych z IDCM z zaawansowaną CHF (śr. LVEF ok. 25%), nieleczonych ACEI ani β-adrenolitykami, z NYHA ≤ II odpowiednio w 27% oraz 52% stwierdzili, że LVEF korelowała z przeżyciem wolnym od zgonu lub przeszczepu serca [98, 108]. Tigen i wsp. wykazali w analizie jednoczynnikowej, że LVEF wpływa na wystąpienie złożonego punktu końcowego obejmującego zgony sercowe oraz przeszczepu serca (p=0,005) dla populacji chorych z podobnie obniżoną LVEF (śr. 23%), ale z mniej nasilonymi objawami klinicznymi (tylko 29% NYHA ≥ III) NIDCM, leczonych ACEI, β-adrenolitykami) [96]. Schaer i wsp. wykazali dla chorych z zaawansowaną IDCM ze średnią LVEF 24% i ze wszczepionym ICD w ramach profilaktyki pierwotnej lub wtórnej SCA oraz leczonych ACEI i β-adrenolitykami, że LVEF < 20% przewidywała wystąpienie złożonego punktu końcowego obejmującego przeszczep serca, zgon i adekwatną interwencję ICD jedynie u chorych leczonych w ramach prewencji pierwotnej (p=0,0017), ale nie dla całej populacji i nie dla chorych z implantowanym ICD w ramach wtórnej prewencji SCA [19]. Grimm i wsp., Brembilla-Perrot i wsp., Christ i wsp., Karcz i wsp., Lamparter i wsp., Aleksova i wsp., de Maria i wsp., Fauchier i wsp. oraz Manrique i wsp. w kilku obserwacjach obejmujących różne populacje chorych z mniej zaawansowaną CHF w przebiegu IDCM oraz NIDCM (ADCM+IDCM) ze śr. LVEF 29÷36% i z przewagą chorych w klasie NYHA I-II, bez wywiadu MVT oraz omdleń, leczonych ACEI i nieleczonych rutynowo β-adrenolitykami stwierdzili, że LVEF była predyktorem zgonu ocenianego łącznie z przeszczepami serca [33, 85, 89, 100, 102, 104, 107, 109, 131, 151, 157, 158, 162, 466]. Siła prognostyczna LVEF także dla tej populacji różniła się między poszczególnymi badaczami.

Christ i wsp. stwierdzili, że niższa LVEF była stosunkowo słabym czynnikiem rokowniczym (HR=0,934; 95% CI=0,914±0,956; p=0,0001), natomiast w badaniu Brembilla-Perrot i wsp. OR wynosiło 19,41 (p<0,0001; 95% CI=0,92±0,97) [85, 104]. Grimm i wsp. oraz Aleksova i wsp. wykazali, że spadek LVEF o 10% wiązał się odpowiednio z HR= 2,51 (95% CI=1,65÷3,85, p=0,0001) oraz 1,43-krotnie (HR=1,43; 95% CI=1,16÷1,78; p=0,001) większym ryzykiem zgonu lub przeszczepu serca [89, 151, 162]. Natomiast LVEF ≤ 30% według Grimma i wsp. zwiększała 4-krotnie (p=0,008), według Karcza i wsp. 2-krotnie, a według Aleksovej i wsp. u chorych bezobjawowych (klasa NYHA I) 3-krotnie (HR =3,15; 95% CI=1,5÷6,7, p=0,003) prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu całkowitego ocenianego łącznie z koniecznością dokonania przeszczepu serca [42, 100, 158]. Manrique i wsp. za wartość istotną przyjęli LVEF < 37%, dla której w analizie jednoczynnikowej RR wynosiło 3,77 (95% CI=1,05±13,54; p= 0,04) dla złożonego punktu końcowego obejmującego zgon i przeszczep [466]. Morgera i wsp. stwierdzili dla chorych z IDCM bez MVT, że obniżona LVEF oceniana łącznie z liczną VPBs stanowiła niezależny czynnik prognostyczny zgonu oraz przeszczepu serca [503].

Amiya i wsp. oraz Anselmino i wsp. wykazali dla chorych z NIDCM ze średnią LVEF 26% i 30% oraz z NYHA 2,1±1,1 oraz z NYHA III u 17%; bez sVT, leczonych ACEI/ARB i niestandardowo β-adrenolitykami, że do wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon sercowy i hospitalizacje w następstwie dekompensacji krążenia) predysponowała niższa LVEF (odpowiednio HR w analizie jednoczynnikowej wynosiło 0,92 przy 95% CI= 0,837÷0,984 i p=0,0166 oraz HR wynosiło 0,94 przy 95% CI= 0,92÷0,95 i p <0,001) [110, 125].

7.3.3. Wymiar późnoskurczowy lewej komory serca a tachyarytmie komorowe i śmiertelność sercowa.

U chorych z NIDCM włączonych do prospektywnej obserwacji opisywanej w obecnej pracy LVESD wynosił 37÷82 mm (śr. 53,4 ± 10,1 mm). Wyjściowo wymiar ten nie różnił się istotnie u pacjentów z i bez VTS i VTE (p>0,05), natomiast u chorych zmarłych był istotnie większy (59,8±11,5 mm vs. 52,4± 9,6mm, p=0,006). Dla LVESD ≥ 50 mm, nie wykazano wartości predykcyjnej jako czynnika ryzyka wystąpienia VTS i VTE (HR=1,45; 95%

CI=0,68÷3,11; p=0,335 dla VTS oraz HR=1,25; 95% CI=0,61÷2,58; p=0,544 dla VTE). Predysponował natomiast do wystąpienia CD (HR=3,2; 95% CI=1,16÷8,84; p=0,025).

Wyniki prezentowanej obecnie pracy wykazujące brak wartości predykcyjnej LVESD w przewidywaniu VTS i VTE u chorych z NIDCM są zgodne z obserwacjami Fauchiera i wsp. (choć oceniali oni ten parametr jako ciągły, a nie jako dychotomiczny) [169]. Udowodnili oni, że u chorych z IDCM, ze śr. LVEF 34%, NYHA $\geq$ III u 43%, leczonych ACEI (45%), digoksyną (45%), diuretykami (47%), nieleczonych β -adrenolitykami, ani LVESD ani LVEDD ani LVEF (oceniane jako parametry ciągłe) nie były czynnikami predykcyjnymi wystąpienia epizodów arytmicznych, tj. nagłego zgonu ani MVT [169].

Wykazanie niekorzystnego rokowania, odnośnie wystąpienia CD u chorych z NIDCM z LVESD $\geq$ 50 mm w prezentowanej obecnie pracy, jest zbieżne z wynikami badań Fauchiera i wsp. [33, 109]. Wykazali oni w analizie jednoczynnikowej, że u chorych z NIDCM (z ADCM i z IDCM), ze śr. LVEF 31-33%, NYHA $\geq$ III u około 40%, leczonych ACEI (76%), digoksyną (60%), diuretykami (70%), nieleczonych β -adrenolitykami, powiększony LVESD obok LVEDD oraz LVEF (ocenianych jako parametr ciągły) był czynnikiem predykcyjnym wystąpienia zgonu sercowego, jak też złożonego punktu końcowego obejmującego zgonu i przeszczepu [33, 109]. Natomiast De Maria i wsp. stwierdzili, że powiększony LVESD nie predysponował do wystąpienia zgonu i przeszczepów u chorych z IDCM włączonych do rejestru The Italian Multicenter Cardiomyopathy Study Group (SPIC) [157].

7.3.4. Wymiar późnorozkurczowy lewej komory serca a tachyarytmie komorowe.

W ocenianej obecnie populacji chorych z NIDCM wymiar LVEDD wynosił 57÷101 mm (śr. 66,8 $\pm$ 8,7 mm) i nie różnił się istotnie u chorych z i bez VTS i VTE. Analizując wartość predykcyjną LVEDD $\geq$ 65 mm w obserwacji prospektywnej, nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy LVEDD $\geq$ 65 mm a występowaniem VTS i VTE (HR=1,31; 95% CI=0,62÷2,77; p=0,481 dla VTS oraz HR=1,13; 95% CI=0,55÷2,32; p=0,736 dla VTE).

Wyniki obecnie prezentowanej pracy są zgodne z obserwacjami części badaczy, choć niektórzy z nich oceniali wpływ LVEDD u chorych z DCM na wystąpienie epizodów arytmicznych jako parametru ciągłego lub dychotomicznego z punktem odcięcia > 70 mm, albo jako zindeksowanego (LVEDD/m^2). Należały do nich wyniki badań Iacoviello i wsp. oraz doniesienie Grimma i wsp., które nie zaprzeczały wpływu LVEDD na wystąpienie MVT [179, 184]. Natomiast badania Kitamury i wsp., Zecchina i wsp. oraz niektóre doniesienia Grimma i wsp. wskazywały, że poszerzony LVEDD był czynnikiem predykcyjnym MVT [121, 156, 158, 159, 185].

Kitamura i wsp. wykazali w analizie jednoczynnikowej, że dla populacji chorych z mniej zaawansowaną CHF niż oceniana obecnie populacja chorych z NIDCM (LVEF średnia 41%, 87% chorych z NYHA I-II) w przebiegu NIDCM $\text{LVEDD} > 64 \text{ mm}$ stanowił czynnik ryzyka wystąpienia epizodów arytmicznych (MVT lub SCD) [156]. Także Zecchin i wsp. w prospektywnej obserwacji chorych z mniej zaawansowaną IDCM (20% NYHA $\geq$ III, śr. LVEF 41%, śr. LVEDD 71 mm), stabilnych klinicznie i leczonych optymalnie według obowiązujących obecnie standardów (ACEI – 88%, β -adrenolityki – 82%) wykazali, że LVEDD była istotnie większa u chorych z epizodami arytmicznymi (nagły zgon, sVT, VF, adekwatna interwencja ICD) i 2,77-krotnie zwiększała ryzyko ich wystąpienia ($p < 0,001$; 95% CI=1,81÷4,23) [159]. We wcześniejszej pracy ci sami autorzy wykazali, że istotna dysfunkcja lewej komory stwierdzona w badaniu echokardiograficznym ($\text{LVEF} \leq 30\%$ i $\text{LVEDD} \geq 70 \text{ mm}$) wiązała się z HR =2,7 wystąpienia nagłego zgonu [121]. Ponadto ci sami badacze w wyselekcjonowanej grupie chorych ze wszczepionym ICD w ramach profilaktyki pierwotnej stwierdzili, że największa częstość adekwatnych interwencji wystąpiła w przypadku skojarzenia $\text{LVEF} < 30\%$ i $\text{LVEDD} > 70 \text{ mm}$ (76% vs. 10%, $p=0,005$) [185]. Także w pierwszym doniesieniu z 2000 roku Grimm i wsp. stwierdzili w 32-miesięcznej prospektywnej obserwacji chorych z IDCM ze śr. LVEF $30 \pm 10\%$ i NYHA I-III (NYHA III u 48%), bez wywiadu MVT oraz omdleń, leczonych ACEI i nieleczonych β -adrenolitykami, że $\text{LVEDD} \geq 70 \text{ mm}$, obok $\text{LVEF} \leq 30\%$ i nsVT, predysponował do wystąpienia epizodów arytmicznych (MVT lub SCD) ($\text{RR} = 2,8$; $p=0,015$). W analizie wieloczynnikowej $\text{LVEDD} \geq 70 \text{ mm}$ oceniany łącznie z wywiadem nsVT zwiększał ryzyko wystąpienia epizodów arytmicznych 14,3- krotnie [158]. W kolejnym doniesieniu z 2003 roku, obejmujący większą grupę chorych, częściej leczonych β -adrenolitykami i obserwowanych przez średnio ponad 52 miesiące nie wykazano tej zależności [101]. Ponadto Grimm i wsp. w populacji 101 chorych z IDCM z wysokim ryzykiem zgonu i tachyarytmii komorowych, tj. ze śr. LVEF

25±8%, NYHA I-III, gł. II, zakwalifikowanych do implantacji ICD w ramach prewencji wtórnej (z sVT/VF), pierwotnej (z nsVT i LVEF ≤30%) oraz z omdleniami nie stwierdzili, aby powiększony LVEDD predysponował do wystąpienia adekwatnych interwencji ICD [179]. Iacoviello i wsp. także stwierdzili, że LVEDD nie był czynnikiem ryzyka wystąpienia epizodów arytmicznych dla populacji chorych z IDCM (bez wywiadu MVT), ale z mniej zaawansowaną CHF (NYHA 1,8 ± 0,7 i LVEF 34 ± 10%) oraz leczonych zarówno ACEI/ARBs i β-adrenolitykami [184]. Choć oceniane przez Iacoviello i Grimma populacje różniły się od obecnie prezentowanej, to również nie wykazano zależności między LVEDD a epizodami arytmicznymi.

7.3.5. Wymiar późnorozkurczowy lewej komory serca a zgon sercowy.

W ocenianej obecnie populacji chorych z NIDCM w podgrupie zmarłych z przyczyn sercowych w porównaniu do tych, którzy przeżyli okres obserwacji stwierdzono wyjściowo większą rozstrzeń lewej komory czyli większy LVEDD, ale różnica nie była istotna statystycznie (70,7±10,9 mm vs. 66,2±8,3 mm, p=0,072). Analizując wartość predykcyjną LVEDD ≥ 65 mm w obserwacji prospektywnej, wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy LVEDD ≥ 65 mm a wystąpieniem CD (HR=2,69; 95% CI=1,03÷7,04; p=0,044).

Wyniki prezentowanej pracy są zbieżne z doniesieniami Fauchiera, Grimma, Komajdy, Lee, Grzybowskiego, Amiya, Christa, Anselmino wraz z współautorami, którzy potwierdzili, że większy stopień rozstrzeni lewej komory serca, w tym powiększony bezwzględny wymiar LVEDD > 70 mm (niekiedy >64 mm) lub indeksowany na powierzchnię ciała (LVEDD/m² czyli LVEDDi) predysponował do wystąpienia zgonu sercowego, w tym nagłego [33, 98, 101, 104, 109-111, 120, 125, 131, 158, 186]. Natomiast obserwacje de Maria, Unverfertha, Keelinga i wsp. nie potwierdziły tej zależności [108, 130, 157].

Wartość predykcyjną LVEDD w przewidywaniu przeżycia stwierdzono zarówno u chorych z objawami zaawansowanej CHF jak i też z mniej nasilonym procesem chorobowym DCM. Grzybowski i wsp. w obserwacji trwającej 4,1 lat obejmującej 144 chorych z NIDCM z zaawansowaną CHF (śr. LVEF 25±9%, 73% w NYHA III - IV) leczonych digoksyną, diuretykami, wazodylatatorami stwierdzili, że powiększony LVEDD predysponował do wystąpienia zgonu lub przeszczepu serca, które wynosiło 50% (p=0,0071) [98].

W tym samym okresie podobne wyniki uzyskali Keeling i wsp. w prospektywnej obserwacji trwającej 26 miesięcy i obejmującej 172 chorych z IDCM ze śr. LVEF 25% i 48% w czynnościowej klasie NYHA III-IV, leczonych wazodylatorami (92%). LVEDD wykazywał małą wartość predykcyjną wystąpienia progresji niewydolności serca lub nagłej śmierci. Poprawę rokowania w porównaniu do wcześniejszych obserwacji wiązano z wprowadzeniem nowych metod terapeutycznych. Ryzyko zgonu wynosiło 6 i 7% w obserwacji rocznej, zaś zgonu lub transplantacji serca odpowiednio 16 i 21%.[108]. Lee i wsp. wykazali na początku lat 90-tych, że dla populacji chorych z zaawansowaną CHF, tj. ze śr. LVEF $20 \pm 8\%$, kwalifikowanych do przeszczepu serca i leczonych diuretykami oraz wazodylatorami przeżycie 2-letnie bez konieczności wykonania przeszczepu było niższe u chorych z LVEDD/ $m^2 > 4 \text{ cm}/m^2$ (49 vs 75%; $p = 0.004$). LVEDD/ m^2 był niezależnym czynnikiem umieralności ogólnej oraz nagłego zgonu, niezależnie od etiologii CHF, LVEF i innych parametrów nasilenia choroby [186]. Amiya i wsp. w obserwacji chorych z NIDCM ze średnią LVEF 26% i NYHA $2,1 \pm 1,1$; leczonych β -adrenolitykami i ACEI/ARB także stwierdzili, że do wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgony sercowy i hospitalizacje w następstwie dekompensacji krążenia) predysponował LVEDD, ale jedynie w analizie jednoczynnikowej ($p=0,0008$) [67]. Grimm i wsp. oraz Christ i wsp. udowodnili natomiast, że w populacji chorych z IDCM ze śr. LVEF ok. 30%, NYHA I-III (odpowiednio 48% i 33% w NYHA III), bez wywiadu MVT oraz omdleń, leczonych ACEI i nieleczonych rutynowo β -adrenolitykami, LVEDD zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu całkowitego łącznie z koniecznością dokonania przeszczepu serca ($HR = 3,3$ odpowiednio dla LVEDD $\geq 70 \text{ mm}$ przy $p=0,009$ oraz $HR=1,071$ dla LVEDD dla parametru ciągłego przy $p=0,001$) [101, 104, 158]. Anselmino i wsp. dla chorych z NIDCM ze średnią LVEF wynoszącą około 30% i z przewagą NYHA $\leq II$, większy LVEDD korelował z wystąpieniem złożonego punktu końcowego obejmującego odpowiednio zgon i przeszczep serca oraz zgon lub hospitalizację z powodu dekompensacji CHF ($HR= 1,07$; 95% CI= $1,05 \div 1,08$; $p<0,001$) [110]. Komajda i wsp. dla chorych z DCM i 5-letnim przeżyciem wynoszącym 77%, obserwowanych w latach 80-tych, stwierdził, że LVEDD predysponował do wystąpienia zgonu [120]. Fauchier w kilku doniesieniach dotyczących rokowania u chorych z IDCM oraz z NIDCM (ADCM i IDCM) ze śr. LVEF 31-35%, NYHA $\geq III$ u około 40%, nieleczonych β -adrenolitykami w obserwacji wieloletniej wykazał, że LVEDD oceniany jako parametr ciągły w analizie jednoczynnikowej, a w niektórych także wieloczynnikowej, predysponował do wystąpienia zgonu sercowego, a także złożonego punktu końcowego obejmującego zgon sercowy oraz przebycie przeszczepu serca lub kardiomioplastyki lub hospitalizacji z powodu

dekompensacji CHF. Zależność stwierdzono niezależnie dla chorych z ADCM i IDCM [33, 109, 111, 131].

Aleksova i wsp. natomiast w opublikowanych ostatnio wynikach rejestru TCR, obejmującego chorych z NIDCM ze śr. LVEF 30%, 27% z NYHA III-IV, leczonych z ACEI 95%, β -adrenolitykami 82%, diuretykami 63%, amiodaronem 22%, z 29% wystąpieniem zgonu lub wykonaniem przeszczepu w czasie śr. 11 – letniej obserwacji, nie stwierdzili, aby LVEDD/m² predysponował do wystąpienia zgonu lub przebycia przeszczepu serca ocenianych łącznie [89]. Także obserwacje prognostyczne chorych z IDCM prowadzone przez Unverferth i wsp. oraz w ramach rejestru SPIC w latach 80-tych i 90-tych nie wykazały, aby powiększony LVEDD sprzyjał wystąpieniu zgonu oraz punktu złożonego obejmującego zgon i przeszczep serca [130, 157].

7.4. Omdlenia a tachyarytmie komorowe oraz zgony sercowe.

W prezentowanej w obecnej pracy grupie chorych z NIDCM omdlenia przed włączeniem do obserwacji wystąpiły u 36 osób (23,4%). Częstotliwość omdleń nie różniła się istotnie w podgrupie zmarłych chorych w porównaniu z żyjącymi na dzień zakończenia obserwacji, jak też nie była czynnikiem predykcyjnym wystąpienia CD ($p=0,924$). Natomiast w podgrupie z epizodami arytmicznymi omdlenia występowały 2-krotnie częściej, tj. u $\geq 40\%$, a różnica była istotna statystycznie ($p=0,012$ i $0,028$ dla VTS i VTE). Obciążenie omdleniem wiązało się z około 3-krotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń arytmicznych (HR wynosił odpowiednio 3,23 i 2,96 dla VTS i VTE) (tabela 3 i 11).

Zaobserwowaną w niniejszej pracy zależność pomiędzy wywiadem omdleń a komorowymi epizodami arytmicznymi można powiązać z potencjalnie podwyższonym ryzykiem nagłego zgonu sercowego w przypadku braku zabezpieczenia ICD. Brak zależności pomiędzy omdleniami a zgonem sercowym w analizowanej grupie chorych z NIDCM wynika prawdopodobnie z faktu, że większość zgonów była następstwem progresji CHF (18 spośród 20 zgonów). Zgony nagłe były rzadkie (tylko 2 epizody SCD). Ich liczba zmniejszyła się prawdopodobnie wskutek zastosowania ICD w ramach profilaktyki SCD u najbardziej zagrożonych chorych.

Podobnie jak prezentowana praca wcześniejsze obserwacje dotyczące znaczenia omdleń o nieznaney etiologii wskazywały na ich wysoką wartość rokowniczą co do wystąpienia zgonu nagłego lub MVT u chorych z CHF lub NIDCM, lub IDCM [85, 88, 171-174, 185, 504].

Niewiele jest doniesień oceniających czy omdlenia są czynnikiem predykcyjnym umieralności ogólnej, całkowitej śmiertelności sercowej lub śmiertelności wskutek dekompensacji CHF w tej grupie chorych [120, 172]. Fakt ten może wynikać z naturalnej tendencji do włączania do publikacji tylko tych parametrów, które mają niekorzystne znaczenie rokownicze w przewidywaniu ocenianych zdarzeń. Możliwe, że omdlenia były pomijane w doniesieniach jako czynnik ryzyka w przewidywaniu śmiertelności całkowitej sercowej lub wskutek dekompensacji CHF z powodu neutralności tego parametru.

Częstość nagłych zgonów w obserwacji jednorocznej u chorych z CHF i omdleniami o nieznanej etiologii wynosiła 45% w badaniu Stevensona i wsp., a częstoskurcz komorowy był przyczyną omdleń u 35% chorych [504]. Występowanie omdleń u chorych z NIDCM, u których doszło do nagłego zgonu opisane przez Brembilla-Perrot i wsp. wynosiło 70% [171]. W kolejnej publikacji ci sami autorzy stwierdzili, że występowanie omdleń wiąże się z 5,3 krotnie wyższym ryzykiem nagłego zgonu w populacji 310 chorych z niezaawansowaną klinicznie IDCM (I i II klasa NYHA) w czasie prospektywnej obserwacji trwającej $4,8 \pm 3,7$ lat [85]. W obserwacji Fruhwalda i wsp. dotyczącej pacjentów z NIDCM ze śr. LVEF 30% i omdleniami, zgony nagłe stanowiły 83% wszystkich zgonów. Omdlenia predysponowały do wystąpienia zgonu nagłego (83% vs 32%, $p < 0,0025$), natomiast nie wpływały na umieralność ogólną (26% vs. 20%) w okresie 2,5 letniej obserwacji [173]. Middlekauff i wsp. stwierdzili, że u pacjentów z zaawansowaną CHF (w tym 51% z NIDCM), tj. ze śr. LVEF 20%, w 100% z NYHA III i IV, ale bez wywiadu SCA śmiertelność roczna wynosiła 29%, z czego 51% stanowiły zgony nagłe. Omdlenia występowały zaledwie u 12%, ale zwiększały ryzyko SCD z 12 do 45% ($p < 0,00001$), jak też śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny z 25% do 65% (różnica zależała od liczby SCD). Nie były natomiast czynnikiem predykcyjnym dla zgonu wskutek dekompensacji niewydolności serca ($p = 0,66$) [172]. Komajda i wsp. stwierdzili w latach 80-tych, że omdlenie było niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zgonu w IDCM [120]. W badaniu Knighta i wsp. obejmującym chorych z NIDCM ze wszczepionym ICD z powodu omdleń o nieznanej etiologii lub SCA/VT/VF częstość adekwatnych interwencji ICD oraz śmiertelność nie różniła się istotnie [174]. Także Phang i wsp. stwierdzili, że w NIDCM ze śr. LVEF 26% ryzyko zgonu oraz komorowych tachyarytmii jest porównywalnie wysokie w grupie z omdleniami jak i w grupie z MVT [88]. Zecchin również wykazał, że częstość adekwatnych interwencji ICD oraz umieralność ogólna nie różniła się istotnie w podgrupach profilaktyki pierwotnej ($LVEDD \geq 70$ mm, $LVEF \leq 30\%$, nsVT, wywiad trwania choroby ≥ 2 lat, występowanie SCD w rodzinie) oraz wtórnej

(sVT, VF, omdlenia). Omdlenia były czynnikiem predykcynym wystąpienia epizodów arytmicznych dla grupy prewencji wtórnej [185].

Prace dotyczące chorych z CHF lub NIDCM, niezależnie od zaawansowania potwierdzają, że omdlenia występują często w tej grupie pacjentów i stanowią czynnik predykcynny wystąpienia nagłego zgonu lub tachyarytmii komorowych. Wartość predykcynna omdleń jest podobnie wysoka jak obciążenie epizodem MVT. Nie są one natomiast czynnikiem ryzyka wystąpienia zgonu wskutek progresji CHF. Wyniki prezentowanej pracy są zbieżne z powyższymi wnioskami pochodzących ze wcześniejszych publikacji. Omdlenia występowały częściej u chorych z ocenianymi zdarzeniami arytmicznymi oraz predysponowały do ich wystąpienia; a nie były czynnikiem ryzyka zgonów sercowych, na które złożyła się w 90% dekompensacja CHF.

7.5. Tachyarytmie komorowe w przeszłości oraz implantacja kardiowertera - defibrylatora a tachyarytmie komorowe oraz zgony sercowe.

7.5.1. Nieutralone częstoskurcze komorowe a złośliwe tachyarytmie komorowe w obserwacji prospektywnej.

W ocenianej grupie chorych z NIDCM częstoskurcz komorowy w badaniu holterowskim wystąpił prawie u połowy pacjentów. Częściej był stwierdzany u chorych z ocenianymi zdarzeniami arytmicznymi (VTS, VTE), ale różnica nie była istotna statystycznie. Stwierdzono, że częstoskurcz komorowy w badaniu holterowskim ECG nie był też czynnikiem predykcynnym wystąpienia VTS ($p=0,419$) ani VTE ($p=0,37$) w obserwacji prospektywnej.

Wyniki obecnie prezentowanej pracy są zgodne z doniesieniami Berkowitscha i wsp., Galiniera i wsp., Kitamury i wsp., Hohnlosera i wsp. oraz niektórymi publikacjami Grimma i wsp. oraz Zecchina i wsp., którzy nie stwierdzili, aby nsVT predysponował do wystąpienia MVT [23, 99, 156, 158, 159, 180]. Natomiast Vema i wsp., Miwa i wsp., Lamparter i wsp., Fauchier i wsp., Iacoviello i wsp. oraz niektóre publikacje Grimma i wsp. i Zecchina i wsp. wykazali, że nsVT stanowił czynnik predykcynny wystąpienia MVT [86, 90, 101, 102, 121, 131, 151, 162, 169, 184].

Berkowitsch i wsp. (32 chorych z DCM i ICD ze śr. LVEF 26%) oraz Hohnloser i wsp. (137 chorych z NIDCM, ze śr. LVEF 29%, 27% z ICD) nie stwierdzili, aby nsVT stanowił czynnik ryzyka wystąpienia epizodów arytmicznych [23, 180]. Podobnie Galinier i wsp. zaprzeczyli, aby dla populacji z NIDCM z LVEF $28,6 \pm 9,2\%$, NYHA II –IV (w tym 50,4% z NYHA II) epizody nsVT predysponowały do wystąpienia zgonów nagłych i MVT [99]. Kitamura i wsp. także nie wykazali wpływu nsVT na wystąpienie epizodów arytmicznych (nagły zgon i sVT/VF) (RR=2,6; 95% CI=0,9÷8,0) u chorych z niezaawansowaną NIDCM (87% w NYHA I-II, LVEF $41 \pm 13\%$) [156].

Zecchin i wsp. stwierdzili natomiast u chorych z łagodnie zaawansowaną IDCM (94% z NYHA I-II i śr. LVEF 41%) stabilnych klinicznie i leczonych ACEI i β -adrenolitykami, że wystąpienie nsVT stanowiło ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego nagły zgon, sVT, VF lub adekwatną interwencję ICD (w analizie jednoczynnikowej HR=1,06; p= 0,048; 95% CI=1,00÷1,12) [159]. Zarejestrowanie licznych (≥ 3) epizodów nsVT w badaniu holterowskim u chorych z LVEF $\leq 30\%$ i LVEDD ≥ 70 mm korelowało z podwyższonym ryzykiem wystąpienia epizodów arytmicznych (HR 2,11; p = 0,037) [121]. Także u chorych z LVEF $> 35\%$ wystąpienie nsVT stanowiło czynnik niekorzystny rokowniczo, a siła predykcyjna zależna była od liczby epizodów nsVT. Ale w podgrupie chorych z LVEF $\leq 35\%$ zarejestrowanie epizodu nsVT w badaniu holterowskim nie stanowiło czynnika ryzyka wystąpienia MVT [159].

W pierwszym doniesieniu Grimm i wsp. wykazali w analizie wieloczynnikowej, że u chorych z IDCM ze śr. LVEF $30 \pm 10\%$ i NYHA I-III, bez MVT, nieleczonych β -adrenolitykami wystąpienie nsVT w zapisie holterowskim wiązało się z 5-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia epizodów arytmicznych, a w przypadku dołączenia LVEDD ≥ 70 mm lub LVEF $\leq 30\%$ było wyższe 14-krotnie [158]. W kolejnych doniesieniach Grimm i wsp. nie potwierdzili, aby obecność nsVT w badaniu holterowskim stanowiła istotne ryzyko wystąpienia epizodów arytmicznych (SCD oraz sVT i VF) [101, 151, 162]. Także w wyselekcjonowanej podgrupie chorych z IDCM ze śr. $25 \pm 8\%$, NYHA I-III, gł. II, zakwalifikowanych do implantacji ICD w ramach prewencji wtórnej (z sVT/VF), pierwotnej (z nsVT i LVEF $< 30\%$) oraz z omdleniami nie stwierdzili, aby zarejestrowanie nsVT w badaniu holterowskim predysponowało do większej liczby adekwatnych interwencji ICD [179].

Vema i wsp. stwierdzili u chorych z NIDCM ze śr. LVEF 27 %, ale łagodnymi objawami CHF, tj. ze śr. NYHA $1,7 \pm 0,8$, leczonych β -adrenolitykami i ACEI/ARB oraz wszczepionym ICD w ramach profilaktyki pierwotnej, że nsVT aż 7,8-krotnie zwiększało

prawdopodobieństwo wystąpienia adekwatnej terapii antyarytmicznej ICD (HR=7,8; 95% CI= 1,8÷33,7; p= 0,006) [86]. Także Miwa i wsp. dla populacji chorych z IDCM ze śr. LVEF 35%, w ok. 65% leczonych ACEI i β-adrenolitykami stwierdzili w analizie jednoczynnikowej, że częstość MVT była 2,8-krotnie wyższa w przypadku stwierdzenia nsVT (HR= 2,8; 95% CI=1,2÷6,4; p=0,02) [90]. Iacoviello i wsp. również wykazali, że uwzględnienie obecności nsVT w badaniu holterowskim wiązało się z podwyższonym prawdopodobieństwem wystąpienia epizodów arytmicznych u chorych z IDCM bez uprzedniego wywiadu MVT, z LVEF śr. 34% i ze śr. NYHA 1,8±0,7; leczonych ACEI i β-adrenolitykami (HR=2,96; 95%CI=1,17÷7,49; p=0,022) [184]. Lamparter i wsp. dla populacji chorych z umiarkowanie zaawansowaną CHF w przebiegu IDCM (śr. LVEF 30%, śr., 33% NYHA III), leczonych ACEI (87%) i β-adrenolitykami (61%) także stwierdzili w analizie jednoczynnikowej, że nsVT (≥120/min.) predysponował do wystąpienia epizodów arytmicznych (SCD+sVT/VF) (p<0,05) [102]. Ponadto Fauchier i wsp. w kilku doniesieniach obejmujących chorych z IDCM oraz z NIDCM (ADCM i IDCM) ze śr. LVEF 31-35%, NYHA I-IV (z NYHA ≥ III u około 40%), nieleczonych β-adrenolitykami dowiedli, że rejestracja nsVT predysponowała do wystąpienia nagłego zgonu oraz epizodów arytmicznych (nagły zgon, sVT lub przebiecie VF) (p<0,05) [131, 169].

7.5.2. Liczba i charakterystyka epizodów nieutralowanego częstoskurczu komorowego w badaniu holterowskim ECG a komorowych epizodów tachyarytmicznych.

W prezentowanej obecnie grupie chorych z NIDCM nie wykazano aby liczba epizodów VT w badaniu holterowskim ani morfologia nsVT (tj. czas jego trwania, liczba pobudzeń w salwie oraz częstotliwość rytmu w częstoskurczu) były czynnikiem predykcyjnym wystąpienia VTS (p= 0,913 dla czasu trwania VT, p= 0,885 dla liczby pobudzeń w VT w badaniu holterowskim, p= 0,990 dla maksymalnej częstości rytmu salwy VT, p= 0,313 dla liczby VT), VTE (p= 0,615 dla czasu trwania najdłuższego epizodu VT, p= 0,52 dla liczby VE w VT w badaniu holterowskim, p= 0,946 dla maksymalnej częstości rytmu salwy VT oraz p= 0,15 dla liczby epizodów VT).

Wyniki prezentowanej pracy były zgodne z doniesieniami Zecchina i wsp. [121, 159], którzy u chorych z łagodnie zaawansowaną IDCM (śr. LVEF 41%, 80% NYHA I-II, leczonych ACEI i β-adrenolitykami) stwierdzili, że ryzyko wystąpienia MVT nie zależało

od charakterystyki zarejestrowanych nsVT, tj. ani czasu jego trwania ani częstości rytmu podczas tachyarytmii [121]. Potwierdzili ten fakt w kolejnym doniesieniu. Liczba pobudzeń oraz ich częstość w epizodzie nsVT nie zwiększały bowiem istotnie ryzyka wystąpienia epizodów arytmicznych (HR=1,03; p=0,057; 95% CI=1,00÷1,06 dla maksymalnej liczby pobudzeń w epizodzie nsVT oraz HR=1,08; p=NS; 95% CI=0,73÷1,60 dla częstości rytmu najszybszego epizodu nsVT) [159]. Jednakże w podgrupie z zaawansowanym uszkodzeniem lewej komory (LVEF $\leq$ 30% i LVEDD $\geq$ 70 mm) wykazali, że zarejestrowanie co najmniej 3 epizodów nsVT w badaniu holterowskim zwiększało ryzyko epizodów arytmicznych (nagły zgon+sVT+VF) (HR=2,11; p = 0,037) [121]. Ponadto dla chorych z LVEF > 35% liczba nsVT/dobę wiązała się z 5,3-krotnie większym ryzykiem wystąpienia punktu złożonego (w analizie jednoczynnikowej dla obecności nsVT – HR=1,06; p= 0,048; 95% CI=1,00÷1,12; zaś dla liczby epizodów nsVT/dobę HR=1,03; p=0,049; 95% CI=1,00÷1,03, a także w analizie wieloczynnikowej HR=3,47; 95% CI=1,39÷8,71 dla 1 vs. 0 nsVT, HR=5,33; 95% CI=1,59÷17,85 dla 2 vs. 0 nsVT, HR=4,74; 95% CI=1,48÷15,23 dla >2 vs. 0 nsVT) [159]. Pomimo, że kolejne doniesienia Grimma i wsp. dotyczące znaczenia nsVT w przewidywaniu wystąpienia MVT u chorych z IDCM z LVEF 30±10% i NYHA I-III, bez MVT, leczonych ACEI i nieleczonych β -adrenolitykami, były rozbieżne [101, 151, 158, 162, 179], to potwierdzono wartość prognostyczną charakterystyki epizodu nsVT. Jako nsVT kwalifikowano salwy pobudzeń komorowych $\geq$ 3 oraz o częstości > 120/min. Pacjenci z nsVT złożonymi z 3-4 pobudzeń byli wolni od epizodów tachyarytmii komorowych, podobnie jak chorzy bez nsVT. Częstość występowania końcowego punktu jakim były zdarzenia arytmiczne wynosiła 2% dla chorych bez nsVT, 5% w przypadku nsVT złożonego z 5-9 pobudzeń oraz 10%, jeżeli nsVT było złożone z $\geq$ 10 pobudzeń. Natomiast częstość rytmu nsVT nie różniła się pomiędzy chorymi z i bez epizodów utrwalonych tachyarytmii komorowych (163 $\pm$ 23 vs. 160 $\pm$ 24/min.). Badanie Grimma i wsp. wykazało, że długość a nie częstość rytmu epizodu nsVT wiązała się z ryzykiem epizodów arytmicznych w IDCM [162, 166].

Liczne, choć nie wszystkie doniesienia wskazują na dodatnią wartość predykcyjną nsVT wystąpienia nagłego zgonu sercowego u chorych z IDCM [107, 122, 293, 340, 342, 344, 349, 505, 506]. Czułość nsVT jako wskaźnika nagłego zgonu sercowego u chorych z DCM w różnych badaniach oceniana jest w zakresie 31-80%, a specyficzność 25-60%. Dodatnia wartość predykcyjna nsVT jest niska i wynosi 20-50%, zaś negatywna oceniana jest na 72-93% [40, 130, 170, 340, 507-509]. Wysoką wartość predykcyjną skojarzonego

występowania nsVT z obniżoną LVEF $\leq 30\%$ lub LVEDD ≥ 70 mm wystąpienia nagłego zgonu sercowego wykazali Grimm i wsp. [158].

Istnieją też istotne różnice dotyczące znaczenia prognostycznego w przewidywaniu epizodów arytmicznych u chorych z IDCM i NIDCM. Podczas gdy niektórzy autorzy stwierdzili wartość pozytywną prognostyczną nsVT co do wystąpienia epizodów arytmicznych na stosunkowo niskim poziomie wynoszącym $33 \div 53\%$ [112, 122, 130, 349, 510], inni zaprzeczali użyteczności stwierdzania nsVT w holterze w stratyfikacji Holtera co do wystąpienia arytmii [344, 511, 512]. Stwierdzono także, że wartość rokownicza nsVT może zależeć od liczby epizodów oraz morfologii częstoskurczu (m.in. liczby pobudzeń komorowych, zmienności długości cyklu RR w epizodzie tachyarytmii) [94, 95, 121, 127, 159, 166, 293, 344, 511-514]. Wyniki badań klinicznych co do wartości prognostycznej nsVT jako czynnika ryzyka MVT u chorych z NIDCM nie są już jednoznaczne. Wydaje się, że występowanie nsVT raczej nie predysponuje do nagłej umieralności.

7.5.3. Nieutralony częstoskurcz komorowy a zgon sercowy.

W badanej populacji chorych z NIDCM częstoskurcz komorowy w badaniu holterowskim wystąpił u 44,2% pacjentów. Istotnie statystycznie częściej był stwierdzany u chorych, którzy zmarli w czasie obserwacji prospektywnej (75% vs 39,6%; $p=0,004$). Wykazano, że VT w badaniu holterowskim ECG wiązał się z ponad 4-krotnie większym ryzykiem zgonu sercowego (HR= 4,37, $p= 0,004$).

Częstość występowania nsVT w badaniu holterowskim ECG w badanej populacji chorych z NIDCM mieściła się na średnim poziomie wcześniejszych doniesień; w których epizody nsVT rejestrowano u 22–81% pacjentów z NIDCM [23, 33, 94, 95, 98, 101, 109, 121, 131, 151, 158, 159, 162, 166, 169, 179, 184, 185, 300, 302, 501]. Częstość występowania nsVT uzależniona była od nasilenia objawów klinicznych oraz zaawansowania skurczowej dysfunkcji lewej komory serca i wynosiła około 20% u chorych z zachowaną wydolnością do 70%, a nawet 90% u chorych z klinicznymi objawami niewydolności krążenia [22, 28, 240, 254, 330, 344, 347].

Wyniki obecnie prezentowanej pracy są zgodne z wieloma wcześniejszymi badaniami dotyczącymi wpływu nsVT na śmiertelność u chorych z IDCM i NIDCM, m.in. Ikegawy i wsp., Cianfrocca i wsp., Hofmanna i wsp., Meinertza i wsp. oraz Unverfertha i wsp., Olshausena i wsp., Bakera i wsp., Beckera i wsp., Grzybowski i wsp., de Maria i wsp.,

Galiniera i wsp., Fauchiera i wsp. oraz części doniesień Grimma i wsp. oraz Zecchina i wsp. [33, 40, 94, 95, 98, 99, 107, 109, 112, 121, 122, 127, 130, 131, 152, 158, 168, 169]. Także Metaanaliza de Sousa i wsp., do której włączono 11 badań obejmujących co najmniej 100 chorych z niewydolnością serca lub NIDCM oraz dysfunkcją skurczową lewej komory, potwierdziła, że zarejestrowanie nsVT w badaniu holterowskim stanowiło czynnik predykcyjny wystąpienia nagłego zgonu niezależny od LVEF [170]. W mniejszości znalazły się badania Costanzo-Nordina i wsp., Lampartera i wsp., Miwy i wsp., Reesa i wsp., Zecchina i wsp. oraz Grimma i wsp., które zaprzeczyły, aby nsVT był istotnym negatywnym czynnikiem rokowniczym [90, 97, 101, 102, 121, 151, 158, 162, 513].

Ikegawa i wsp., Cianfrocca i wsp. oraz Hofmann i wsp. w prospektywnych badaniach prowadzonych w latach 80-tych i na początku 90-tych, obejmujących chorych z DCM stwierdzili, że występowanie złożonej arytmii komorowej (rozumianej najczęściej jako nsVT) predysponowało do zgonu nagłego [40, 112, 152]. Śmiertelność wynosiła nawet 80%, jeżeli stwierdzono jednocześnie w badaniu holterowskim występowanie $>100/h$ PVCs oraz obecność nsVT, zaś jedynie 6% jeżeli nie występował żaden z tych czynników [40]. Także Meinertz i wsp. oraz Unverferth i wsp. w badaniach obejmujących chorych z NIDCM wykazali obecność korelacji pomiędzy obecnością komorowych zaburzeń rytmu w badaniu holterowskim a ryzykiem wystąpienia zgonu u chorych z NIDCM [122, 130]. Meinertz dodatkowo stwierdził, że nsVT oraz pary VPB były czynnikiem ryzyka wystąpienia nagłego zgonu [168]. Olshausen i wsp. dla chorych z IDCM wykazali w analizie jednoczynnikowej wykazali, że najsilniejszym czynnikiem ryzyka zgonu był nsVT stwierdzony w 24-godzinny badaniu holterowskim ECG [127].

U chorych bez wywiadu omdleń, sVT/VF, bez ICD w przebiegu NIDCM z LVEF $31 \pm 9\%$, 76% w I-II NYHA, niestandardowo leczonych ACEI i β -adrenolitykami Baker i wsp. stwierdzili, że obecność epizodów nsVT w badaniu holterowskim zwiększyło ryzyko zgonu o 63% (HR=1,63; 95% CI= 1,06 ÷ 2,51; p= 0,02) [95]. Także Becker i wsp. dla populacji chorych z IDCM nieobciążonych sVT ani omdleniami, ze śr. LVEF 22%, śr. NYHA $2,2 \pm 0,7$; nsVT u 50%, leczonych ACEI 83%, β -adrenolitykami 21%, potwierdzili, że wystąpienie nsVT w badaniu holterowskim było niezależnym czynnikiem wyższej umieralności ogólnej (p= 0,0021; RR=3,596) i nagłej (p=0,0221; RR= 4,497) [94].

Grzybowski i wsp. w obserwacji obejmującej chorych z DCM z zaawansowaną CHF (śr. LVEF $25 \pm 9\%$, 73% w NYHA III- IV, 47% z nsVT), leczonych digoksyną, diuretykami, wazodylatorami, stwierdzili, że występowanie nsVT predysponowało do zgonu lub przeszczepu serca, które wynosiło 50% w czasie 4-letniej obserwacji [98]. Podobną

zależność wykazali de Maria i wsp. u chorych z włoskiego rejestru SPIC obejmującego chorych z niezaawansowaną CHF w przebiegu IDCM [107]. Galinier i wsp. stwierdzili również dla populacji z NIDCM z LVEF $28,6 \pm 9,2\%$, NYHA II –IV (w tym 50,4% z NYHA II), że epizody nsVT były czynnikiem ryzyka umieralności ogólnej (RR=2,31; 95% CI= 1,07÷4,99; p= 0,027) i sercowej (RR= 2,22; 95%CI= 1,00÷5,00; p= 0,048), ale nie nagłej (RR= 0,40; 95%CI= 0,08÷1,88; p= 0,228) [99]. Również Fauchier i wsp. w kilku doniesieniach obejmujących chorych z IDCM oraz z NIDCM (ADCM i IDCM) ze śr. LVEF 31-35%, NYHA I-IV (z NYHA $\geq$ III u około 40%), nieleczonych β -adrenolitykami dowiedli, że nsVT predysponował do wystąpienia zgonu sercowego, złożonego punktu końcowego obejmującego zgon sercowy oraz przebycie przeszczepu serca lub kardiomioplastykę [33, 109, 131, 169], a także nagłego zgonu [131, 169].

W pierwszej publikacji Grimm i wsp. wykazali w analizie wieloczynnikowej u chorych z IDCM z LVEF $30 \pm 10\%$ i NYHA I-III, bez MVT, nieleczonych β -adrenolitykami, że wystąpienie zgonu całkowitego łącznie z koniecznością dokonania przeszczepu serca było 2,9-krotnie wyższe w przypadku stwierdzenia nsVT [158]. Natomiast w kolejnych doniesieniach Grimm i wsp. nie stwierdzili, aby wystąpienie nsVT w holterze wiązało się z wyższym ryzykiem zgonu sercowego [101, 151, 158, 162]. Zecchin i wsp. także wykazali u chorych z łagodnie zaawansowaną IDCM (94% z NYHA I-II i śr. LVEF 41%) stabilnych klinicznie i leczonych ACEI i β -adrenolitykami, że zarejestrowanie nsVT nie miało wpływu na umieralność ogólną oraz na wystąpienie nagłego zgonu. Stwierdzono jednakże, że wystąpienie licznych epizodów (≥ 3) nsVT wiązało się z podwyższonym ryzykiem umieralności ogólnej oraz epizodów arytmicznych (nagły zgon+sVT+VF) u chorych z zaawansowanym uszkodzeniem lewej komory (LVEF $\leq 30\%$ i LVEDD ≥ 70 mm) (HR =1,68; p = 0,041) [121]. Reese i wsp. w obserwacji chorych z zaawansowaną CHF (tj. w 93% NYHA $\geq$ III i ze śr. LVEF 21%) w przebiegu DCM, bez ICD, leczonych w przeważającym odsetku ACEI i nieleczonych β -adrenolitykami dowiedli, że wystąpienie nsVT nie predysponowało do wyższej umieralności ogólnej [513]. Miwa i wsp. nie wykazali zależności między wystąpieniem nsVT a śmiertelnością sercową dla populacji chorych z IDCM ze śr. LVEF 35% leczonych w ok. 65% leczonych ACEI i β -adrenolitykami [90]. Lamparter i wsp. dla populacji chorych z umiarkowanie zaawansowaną CHF w przebiegu IDCM (śr. LVEF 30%, 33% NYHA III, 37% nsVT, leczonych ACEI 87%, β -adrenolitykami 61%) także stwierdzili, że nsVT ($\geq 120/\text{min.}$) nie zwiększał ryzyka wystąpienia zgonów oraz przeszczepów [102]. Costanzo-Nordin i wsp. analogicznie nie wykazali związku pomiędzy

występowaniem nsVT w badaniu holterowskim a przeżyciem u chorych z DCM nie leczonych ACEI i β -adrenolitykami [97].

7.5.4. Liczba i charakterystyka epizodów nieutralowanego częstoskurczu komorowego w badaniu holterowskim ECG a zgon sercowy.

W ocenianej w obecnej pracy grupie chorych z NIDCM nie stwierdzono, aby liczba epizodów VT w badaniu holterowskim ani morfologia nsVT (tj. czas jego trwania, liczba pobudzeń w salwie oraz częstotliwość rytmu w częstoskurczu) były czynnikiem predykcyjnym wystąpienia zgonu sercowego ($p=0,456$ dla czasu trwania VT, $p=0,344$ dla liczby VE w VT w badaniu holterowskim, $p=0,255$ dla maksymalnej częstości rytmu salwy VT, $p=0,723$ dla liczby VT).

Wyniki obecnie prezentowanej pracy są zgodne z obserwacjami Singha i wsp., Zecchina i wsp. oraz Szabó i wsp. [121, 344, 514]. Singh i wsp. dla populacji z CHF leczonych lekami wazodylatacyjnymi ze śr. LVEF 27% stwierdzili, że choć zarejestrowanie nsVT w badaniu holterowskim wiązało się z wyższym ryzykiem umieralności ogólnej i nagłych zgonów, to liczba epizodów oraz ich charakterystyka (odpowiednio szybkość rytmu, tj. $>120/\text{min}$. oraz liczba pobudzeń w epizodzie ≥ 15) nie wpływały na rokowanie [344]. Dla chorych z łagodnie zaawansowaną IDCM (śr. LVEF 41%, 80% NYHA I-II, leczonych ACEI i β -adrenolitykami) Zecchin i wsp. dowiedli, że ryzyko umieralności ogólnej oraz nagłych zgonów nie zależało od charakterystyki zarejestrowanych nsVT, tj. ani czasu jego trwania ani częstości rytmu podczas tachyarytmii. Autorzy ci wykazali natomiast w podgrupie z zaawansowanym uszkodzeniem lewej komory (LVEF $\leq 30\%$ i LVEDD ≥ 70 mm), że zarejestrowanie co najmniej 3 epizodów nsVT w badaniu holterowskim, wiązało się z 68% zwiększeniem ryzyka umieralności ogólnej (HR =1,68; $p=0,041$) [121]. Także Szabó i wsp. nie wykazali dla chorych z CHF ze śr. LVEF 26%, że dłuższe i szybsze epizody nsVT zwiększały ryzyko śmiertelności z powodu dekompensacji CHF, ale zwiększały ryzyko nagłego zgonu [514]. Natomiast Olshausen i wsp. udowodnili, że dla chorych z IDCM z 38% śmiertelnością 3-letnią liczba pobudzeń w salwie najdłuższego częstoskurczu komorowego nieutralowanego okazała się niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zgonu wskutek progresji niewydolności serca, ale nie nagłego [127]. Baker i wsp. oceniając populację chorych z mniej zaawansowaną klinicznie NIDCM (LVEF $31\pm 9\%$, 76% w I-II NYHA, bez

wywiadu omdleń, sVT/VF), bez ICD, niestandardowo leczonych ACEI i β -adrenolitykami stwierdzili w analizie jednoczynnikowej, że liczba epizodów nsVT oraz ich charakterystyka (liczba pobudzeń, częstość rytmu w czasie epizodu) zwiększała ryzyko zgonu ($p<0,001$) [95]. Becker i wsp. dla populacji chorych z IDCM nieobciążonych sVT ani omdleniami, ze śr. LVEF 22%, śr. NYHA $2,2\pm0,7$, nsVT u 50%, leczonych ACEI w 83%, β -adrenolitykami w 21%, również wykazali w analizie jednoczynnikowej, że charakterystyka nsVT (>10 pobudzeń, > 5 epizodów) predysponowała do wyższego ryzyka umieralności ogólnej i nagłej. Ryzyko umieralności ogólnej było 3,7-krotnie wyższe w przypadku wystąpienia ponad 5 epizodów nsVT ($p=0,0002$; RR= 3,738) oraz 3,25-krotnie wyższe jeżeli wystąpił epizod nsVT złożony z ponad 10 pobudzeń ($p=0,0090$; RR=3,254). Ryzyko zgonu nagłego wzrastało odpowiednio 3,8-krotnie dla ponad 5 epizodów nsVT ($p=0,0119$; RR=3,78) oraz 3,6-krotnie dla epizodów dłuższych niż 10 pobudzeń ($p= 0,0493$; RR=3,58) [94]. Reese i wsp. w obserwacji chorych z zaawansowaną CHF (tj. w 93% NYHA $\geq$ III i ze śr. LVEF 21%) w przebiegu DCM, bez ICD, leczonych w przeważającym odsetku ACEI i nieleczonych β -adrenolitykami dowiedli, że wystąpienie nsVT złożonych z ≥ 4 pobudzeń wiązało się z wyższą umieralnością ogólną ($p<0,05$), natomiast liczba epizodów nsVT nie wpływała na rokowanie [513]. Teerlink i wsp. u chorych z CHF ze śr. LVEF 21% i NYHA II-III włączonych do badania PROMISE stwierdzili, że liczba pobudzeń ≥ 10 w epizodzie nsVT zwiększała ryzyko umieralności ogólnej, ale nie nagłej. Natomiast wystąpienie >5 epizodów nsVT stanowiło czynnik ryzyka zarówno umieralności ogólnej jak i nagłej [293].

7.5.5. Utrwalone tachyarytmie komorowe lub adekwatne interwencje implantowanego kardiowertera – defibrylatora w przeszłości a MVT lub adekwatnych interwencji ICD występujące prospektywnie.

W ocenianej populacji z NIDCM obciążenie nagłym zatrzymaniem krążenia, migotaniem komór lub utrwalonym częstoskurczem komorowym, które wystąpiły przed włączeniem do obserwacji dotyczyło większości chorych z epizodami arytmicznymi stwierdzanymi w obserwacji prospektywnej (78,6% dla VTS+ i 73,3% dla VTE+, $p<0,001$). Wywiad uprzednich epizodów złośliwych arytmii komorowych (sVT, VF, SCA) wiązał się z około

13÷16 –krotnie większym ryzykiem wystąpienia epizodów tachyarytmicznych (HR=16,74 oraz 13,19 odpowiednio dla VTS oraz VTE).

Wyniki obecnie prezentowanej pracy są zgodne z doniesieniami Grimma i wsp., Fauchiera i wsp. oraz Manciniego i wsp. [131, 179, 181]. Grimm i wsp. wykazali u chorych z IDCM ze wszczepionym ICD, że przebycie MVT zwiększało prawdopodobieństwo adekwatnej interwencji ICD (RR=2,85) [179]. Fauchier i wsp. dowiedli, że u chorych z DCM ze śr. LVEF 33% i NYHA $\geq$ III u 38% leczonych ACEI i nieleczonych standardowo β -adrenolitykami, że przebycie sVT było niezależnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia epizodów arytmicznych (nagły zgon, sVT lub przebycie VF) ($p=0,0001$) [131]. Podobnie Mancini i wsp. wykazali w analizie jednoczynnikowej, że obciążenie sVT predysponowało do wystąpienia złożonego arytmicznego punktu złożonego obejmującego wystąpienie VT lub zgonu oraz dokonanie przeszczepu serca w trybie pilnym u chorych z NIDCM z zaawansowaną CHF (śr. LVEF $22\pm 9\%$ i w 61% z NYHA $\geq$ III) [181]. Natomiast Berkowitsch i wsp. w populacji obejmującej zaledwie 32 chorych z DCM z LVEF $26\pm 10\%$ i ICD stwierdzili także, że przebycie SCA nie wpływało na częstość 3-letniego wystąpienia epizodów arytmicznych ($p>0,3$) [180]. Phang i wsp. u chorych z NIDCM ze śr. LVEF 26,2% i MVT lub omdleniami nie wykazali, aby przebycie MVT było silniejszym czynnikiem rokowniczym niż obciążenie omdleniami w przewidywaniu wystąpienia MVT [88].

7.5.6. Utrwalone tachyarytmie komorowe lub adekwatne interwencji implantowanego kardiowertera – defibrylatora w przeszłości a śmiertelność.

W ocenianej populacji z NIDCM u 26,6% pacjentów przed włączeniem do badania wystąpiło nagłe zatrzymanie krążenia, migotanie komór lub utrwalony częstoskurcz komorowy. Stwierdzono, że częstotliwość wcześniejszych MVT nie była istotnie statystycznie częstsza w podgrupie chorych zmarłych i wynosiła 30%. Wywiad uprzednich epizodów złośliwych arytmii komorowych (sVT, VF, SCA) nie był czynnikiem predykcyjnym zgonu sercowego ($p=0,717$).

Wyniki prezentowanej pracy są zatem sprzeczne z doniesieniami Fauchiera i wsp., Brembilla-Perrota i wsp., którzy wykazali, że przebycie utrwalonych tachyarytmii komorowych stanowi czynnik ryzyka nawrotu MVT oraz zgonu, w tym nagłego u chorych z niewydolnością

krażenia w przebiegu NIDCM [85, 131]. Fauchier i wsp. stwierdzili, że przebycie sVT było niezależnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia zgonu sercowego w populacji chorych z DCM z LVEF 33% i NYHA $\geq$ III u 38% ($p=0,02$) [131]. Brembilla-Perrot i wsp. wykazali, że dla populacji chorych z IDCM ze śr. LVEF $29 \pm 9\%$ z niezaawansowaną czynnościową niewydolnością serca (100% NYHA I i II) wyjściowe obciążenie spontanicznymi sVT/VF stanowiło czynnik predykcyjny zarówno dla wszystkich epizodów sercowo – naczyniowych ($OR= 11,84$), jak i nagłych zgonów ($OR= 8,86$), zgonów wskutek dekompensacji krążenia ($OR= 8,96$) oraz złożonego punktu końcowego, obejmującego zgony sercowe i transplantacje ($OR=5,78$) [85]. Baldasseroni i wsp. wykazali, że przebycie sVT dla niewyselekcjonowanych chorych z CHF w III-IV NYHA (w tym 36% o etiologii idiopatycznej) wiązało się z wyższym ryzykiem umieralności ogólnej oraz nagłych zgonów w 1 roku obserwacji (HR wynosił odpowiednio 1,76 i 1,96) [115]. Także badania randomizowane, m.in. AVID, CASH, CIDS oceniające skuteczność implantacji ICD w ramach profilaktyki wtórnej SCA obejmujące chorych z DCM o etiologii mieszanej lub wieńc pochodnej z LVEF $\leq 35\%$, wyreanimowanych po epizodach sVT/VF wykazywały wysokie ryzyko nawrotu arytmii i 5-letniej śmiertelności sięgającej 44% [306-308, 515].

7.5.7. Wystąpienie częstoskurczu komorowego utrwalonego lub adekwatnych interwencji implantowanego kardiowertera – defibrylatora stwierdzanego w obserwacji prospektywnej a śmiertelność.

W ocenianej populacji chorych z NIDCM w czasie prospektywnej obserwacji MVT wystąpiły u 18,2% pacjentów. Częstość komorowych epizodów arytmicznych była istotnie wyższa w podgrupie chorych, którzy zmarli w czasie obserwacji (45% vs. 14,2%; $p=0,003$). Wykazano, że wystąpienie VT/VF oraz adekwatnych interwencji ICD w czasie obserwacji skutkuje ponad 3-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zgonu sercowego ($HR=3,66$, $p=0,004$).

Obserwacje poczynione w obecnie prezentowanej pracy są zgodne z wynikami pracy Brembilla-Perrot i wsp., którzy dowiedli, że dla chorych z IDCM ze LVEF $29 \pm 9\%$, z łagodną czynnościową niewydolnością serca (NYHA I i II) wystąpienie zgonu wskutek dekompensacji CHF, ale nie nagłego było częstsze w przypadku licznych epizodów adekwatnej interwencji ICD [85]. Także obserwacje poczynione w badaniu MADIT II,

obejmującym chorych z DCM z LVEF < 30% o etiologii wieńcopochodnej ze wszczepionym ICD w ramach pierwotnej profilaktyki SCA wykazały, że adekwatna terapia ICD wiązała się z wysokim ryzykiem progresji niewydolności serca i nienagłego zgonu (20% śmiertelność 1-rocza) [516]. Natomiast Schefer i wsp. nie stwierdzili, aby u chorych IDCM ze śr. LVEF 28%, w 38% NYHA $\geq$ III, ze wszczepionym ICD (63% w ramach profilaktyki pierwotnej, tj. z nsVT i 37% we wtórnej) adekwatne interwencje ICD skutkowały wyższą śmiertelnością ($p=0,21$) [105].

7.5.8. Implantacja ICD a tachyarytmie komorowe.

W badanej populacji chorych z NIDCM w podgrupach chorych z epizodami arytmicznymi (VTS+ i VTE+) większość chorych miała wszczepiony ICD (odpowiednio 92,9% vs. 27%, $p<0,001$ oraz 86,7% vs. 27,4%, $p<0,001$). Częściej też zabieg implantacji był przeprowadzony w ramach profilaktyki wtórnej SCA niż pierwotnej oraz po włączeniu do obserwacji niż przed ($p<0,001$). U chorych ze wszczepionym ICD przed włączeniem do obserwacji 44,91 oraz 24,08rotnie częściej występowały VTS i VTE w porównaniu do pacjentów bez ICD. Nawrót MVT był około 2-krotnie rzadszy jeżeli dokonano implantacji ICD po włączeniu do obserwacji, ale różnica nie była istotna statystycznie (HR = 21,22 przy $p=0,068$ dla VTS oraz HR= 10,89 przy $p=0,053$ dla VTE).

W ocenianej obecnie prospektywnie grupie chorych z NIDCM implantacja ICD stanowiła silny czynnik predykcyjny wystąpienia VTS oraz VTE (HR wynosiło odpowiednio 27,65 i 13,19). Wyniki te są zgodne z obserwacją Phanga i wsp. dla chorych z NIDCM ze śr. LVEF 26,2% i MVT lub omdleniami, dla których wykazano, że zastosowanie terapii antyarytmicznej poprzez wszczepienie ICD wiązało się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia MVT, a także MVT i zgonów ocenianych łącznie [88]. Brembilla-Perrot i wsp. stwierdzili, że dla chorych z IDCM z LVEF $29 \pm 9\%$ i z niezaawansowaną czynnościową niewydolnością serca (NYHA I i II) częstość wystąpienia MVT była wyższa u chorych z ICD niż w grupie bez ICD (38,2% vs. 13,8%) [85]. Chen i wsp. stwierdzili, że w grupie chorych z IDCM i obciążonych MVT złożony punkt obejmujący nagły zgon oraz adekwatne interwencje ICD wystąpił istotnie częściej w podgrupie ze wszczepionym ICD w porównaniu do chorych leczonych farmakologicznie (20,6% vs. 12,7%) [165]. Grimm i wsp. u chorych z rejestru MACAS, obejmującej chorych z IDCM ze śr. LVEF $30 \pm 10\%$ i NYHA I-III (z przewagą klasy II), z 37% nsVT, bez wywiadu MVT oraz omdleń, leczonych ACEI

i nieleczonych rutynowo β -adrenolitykami, wykazali, że profilaktyczne wszczepienie ICD korelowało z częstszym występowaniem epizodów arytmicznych ($p=0,01$) [158].

Częstsze rozpoznawanie MVT w obserwacji prospektywnej u chorych z implantowanym ICD można interpretować nie jako działanie proarytmogenne, lecz jako ujawnienie wszystkich epizodów VT spełniających kryterium interwencji, a które w przypadku niewszczepienia ICD mogłyby być zarówno samograniczającymi jak i utrwalonymi VT.

W prezentowanej pracy stwierdzono także, że implantacja w ramach profilaktyki pierwotnej w porównaniu z grupą bez implantowanego ICD wiązała się z 11,5 oraz 5,78 -krotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia odpowiednio VTS oraz VTE, zaś w porównaniu do grupy objętej profilaktyką wtórną 5÷6 -krotnie mniejszym (HR 57,69 i 32,95 dla VTS i VTE). Obserwacja ta jest zgodna z pracą Schaera i wsp., którzy dowiedli, że chorzy z IDCM ze wszczepionym ICD w ramach profilaktyki wtórnej mieli więcej adekwatnych interwencji ICD w porównaniu z chorymi leczonymi w ramach profilaktyki pierwotnej (tj. z nsVT) (48% vs. 17%; $p=0,02$) [19]. Natomiast Knigh i wsp. wykazali, że częstość adekwatnych interwencji ICD u chorych z DCM była podobna w podgrupie pierwotnej profilaktyki (omdlenia o nieznanej etiologii) jak i wtórnej (z przebyłym SCA) [174]. Podobne wyniki dla IDCM uzyskał Grimm i wsp. u chorych z IDCM ze wszczepionym ICD, w ramach prewencji pierwotnej tj. z $LVEF \leq 30\%$ i nsVT, z omdleniami oraz wtórną, tj. z VT/VF [179]. Zecchin i wsp. wykazał, że częstość adekwatnych interwencji ICD, jak też nagłych zgonów (ocenianych niezależnie) nie różniła się istotnie w grupach profilaktyki pierwotnej (nsVT w wywiadzie, $LVEF < 30\%$, $LVEDD > 70$ mm, nagłe zgony w rodzinie) oraz wtórnej (omdlenia o nieznanej etiologii lub przebycie MVT) [185]. Meyer i wsp. także dowiedli, że częstość adekwatnych interwencji ICD u chorych z DCM była podobna w podgrupie prewencji pierwotnej (tj. z $LVEF \leq 35\%$) jak i wtórnej (przebycie sVT lub SCA). Różnice dotyczyły jedynie typu interwencji ICD. Pacjenci, u których wszczepiono ICD w ramach prewencji pierwotnej rzadziej doświadczyli defibrylacji, a częściej stymulacji antyarytmicznej [490]. Phang i wsp. w podgrupie chorych ze wszczepionym ICD nie stwierdzili różnicy w częstości występowania interwencji adekwatnych u chorych z NIDCM i obciążeniem MVT w porównaniu do podgrupy z omdleniami o nieznanej etiologii [88].

7.5.9. Implantacja ICD a śmiertelność sercowa.

ICD implantowany został u 38,3 % chorych z ocenianej grupy pacjentów z NIDCM. Przed włączeniem do obserwacji zabiegu dokonano u 38,3 %, a u pozostałych w różnym czasie już po włączeniu do obserwacji. Wskazania do implantacji ICD w ramach profilaktyki pierwotnej nagłego zgonu sercowego wystąpiły u 56,7 %, a wtórnej u 43,3 %. Częstość implantacji ICD nie była istotnie wyższa w grupie chorych zmarłych w porównaniu z żyjącymi na dzień zakończenia obserwacji. W obserwacji prospektywnej nie stwierdzono, aby wszczepienie ICD wpłynęło na śmiertelność w ocenianej populacji chorych.

Wyniki prezentowanej pracy są zgodne z niektórymi badaniami obejmujących chorych z NIDCM, w których jedynie nieliczni chorzy mieli wszczepiony ICD w ramach profilaktyki pierwotnej lub/i wtórnej SCA, w których nie dowiedziono zmniejszenia śmiertelności. Brembilla-Perrot i wsp. stwierdzili, że u chorych z IDCM z LVEF $29 \pm 9\%$ i łagodną niewydolnością serca (NYHA I i II) wszczepienie ICD, którego dokonano u 11% pacjentów, nie modyfikowało rokowania. Częstość zgonu nagłego/ MVT, zgonu wskutek dekompensacji CHF, przeszczepu serca była podobna u chorych z oraz bez ICD. Wskazania do wszczepienia ICD nie były jednak ściśle narzucone, co odzwierciedlało stan przed ogłoszeniem wyników badania SCD-CHF. [85]. Także Grimm i wsp. w 32-miesięcznej obserwacji prospektywnej MACAS obejmującej chorych z IDCM ze śr. LVEF $30 \pm 10\%$ i NYHA I-III (z przewagą klasy II), z 37% nsVT, bez wywiadu MVT oraz omdleń, leczonych ACEI i nieleczonych rutynowo β -adrenolitykami, w analizie wieloczynnikowej wykazał, że profilaktyczne wszczepienie ICD u 18% nie korelowało z wyższym przeżyciem wolnym od przeszczepu ($p=0,80$) [158]. Ponadto w randomizowanej obserwacji prospektywnej w ramach badania DEFINITE obejmującego chorych z NIDCM z LVEF $\leq 35\%$ oraz liczną VPB lub nsVT, nie stwierdzono istotnego zmniejszenia umieralności ogólnej, pomimo istotnej redukcji nagłych zgonów w grupie pacjentów ze wszczepionym ICD w porównaniu do farmakoterapii [28]. Dwa wcześniejsze badania CAT i AMIOVIRT obejmujące chorych z NIDCM również nie wykazały redukcji SCD w następstwie wszczepienia ICD w ramach profilaktyki pierwotnej [22, 23, 24]. W recenzjach badań CAT, AMIOVIRT i DEFINITE sugerowano, że nieuzyskanie istotnej umieralności ogólnej u chorych ze wszczepionym ICD mogło być związane z błędami metodologicznymi, tj. (zbyt mała liczba pacjentów lub brak fazy „run in” umożliwiających wykluczenie chorych z odwracalną dysfunkcją lewej komory serca) [24]. Natomiast Chen i wsp. stwierdzili, że w grupie chorych z MVT w przebiegu IDCM nagły zgon wystąpił istotnie rzadziej w podgrupie ze wszczepionym ICD w porównaniu do chorych

leczonych farmakologicznie (3% vs. 18,6%) [165]. Fonarow i wsp. z zaawansowaną CHF w przebiegu NIDCM (śr. LVEF $21 \pm 7\%$, NYHA III-IV) oraz omdleniami o nieznanej etiologii także wykazali, że terapia ICD w porównaniu z farmakoterapią istotnie zmniejszyła śmiertelność (10 % vs. 24,6%) [517]. Kolejne randomizowane prospektywne obserwacje w ramach badań COMPANION oraz SCD-HeFT wykazały istotną redukcję śmiertelności w podgrupach ze wszczepionym ICD [27, 30]. Badanie SCD-HeFT obejmujące chorych z CHF o mieszanej etiologii z LVEF $\leq 35\%$ (śr. 25%) i NYHA II-III (70% z NYHA II) udowodniło przewagę ICD nad farmakoterapią, obejmującą także amiodaron, w profilaktyce pierwotnej zgonu. Redukcja zgonu była istotna statystycznie u chorych z NYHA III i nie zależała od etiologii DCM [30]. W badaniu COMPANION, oceniającym wpływ terapii resynchronizującej u chorych z zaawansowaną CHF w przebiegu ICM i NIDCM z QRS ≥ 120 ms i ze śr. LVEF ok. 21% oraz NYHA $\geq$ III istotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności rocznej o 36% stwierdzono jedynie w ramieniu CRT z ICD, niezależnie od etiologii kardiomiopatii [27]. Korzyść z implantacji ICD w NIDCM potwierdziła metaanaliza przeprowadzona przez Desai i wsp., obejmująca 1854 chorych z niewydolnością serca o etiologii niewieńcowej, w której stwierdzono zmniejszenie umieralności ogólnej o 31% w grupie ze wszczepionym ICD w ramach profilaktyki pierwotnej [29].

W ocenianej populacji chorych z NIDCM nie stwierdzono różnicy w zakresie przyczyny kwalifikacji do implantacji (profilaktyka pierwotna, wtórna) u chorych zmarłych i żyjących na dzień zakończenia obserwacji. Nie stanowiła ona czynnika predykcyjnego wyższej śmiertelności w stosunku do grupy pacjentów bez implantowanego ICD. Nie było także różnicy między chorymi ze wskazaniami w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej SCA. Stwierdzono ponadto, że wszczepienie ICD przed włączeniem do obserwacji w porównaniu z grupą bez ICD oraz z grupą u której implantacji dokonano po włączeniu do obserwacji nie wpłynęło na ryzyko zgonu sercowego.

Wyniki obecnej pracy są zgodne z badaczami, którzy nie stwierdzili różnicy w przeżywalności chorych ze wszczepionym ICD w ramach profilaktyki pierwotnej vs. wtórnej u chorych z NIDCM. Wśród nich byli Schefer i wsp., którzy u chorych z IDCM (śr. LVEF 28%, 38% NYHA $\geq$ III) ze wszczepionym ICD w ramach prewencji pierwotnej jak i wtórnej, że nie zaobserwowali różnicy w śmiertelności między obiema podgrupami ($p=0,21$) [105]. Także Schaer i wsp. u chorych z IDCM ze śr. LVEF 24% i implantowanym ICD także nie dowiedli, aby śmiertelność różniła się istotnie statystycznie między chorymi między

podgrupą profilaktyki pierwotnej (nsVT) i wtórnej (MVT+omdlenia) (11% vs. 18%; $p>0,05$) [19]. Phang i wsp. u chorych z NIDCM ze śr. LVEF 26,2% także stwierdzili, że zastosowanie terapii antyarytmicznej poprzez wszczepienie ICD nie wiązało się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia zgonu w podgrupie z MVT w porównaniu z chorymi obciążonymi omdleniami [88]. Zecchin i wsp. również wykazali, dla chorych z IDCM ze śr. LVEF ok. 27% i śr. NYHA 2,1, że umieralność ogólna oraz nagła, różniła się istotnie w grupach profilaktyki pierwotnej (nsVT w wywiadzie, LVEF<30%, LVEDD>70 mm, nagłe zgony w rodzinie) vs. wtórnej (omdlenia o nieznanej etiologii lub przebyte MVT) [185].

7.6. Wybrane parametry elektrokardiograficzne a tachyarytmie komorowe i śmiertelność sercowa.

7.6.1. Wydłużony czas trwania zespołu QRS a epizody arytmiczne.

Czas trwania zespołu QRS jest prostym sposobem oceny depolaryzacji komór. Jego wydłużenie jest następstwem opóźnienia przewodnictwa międzykomorowego lub śródkomorowego. [323]. W badanej populacji chorych z NIDCM oceniano obecność i znaczenie zaburzeń przewodnictwa śródkomorowego w przewidywaniu komorowych epizodów arytmicznych (VTS i VTE). Stwierdzono, że czas trwania zespołu QRS był istotnie statystycznie dłuższy u chorych, u których wystąpiły badane zdarzenia (odpowiednio dla VTS śr. 145 ± 36 ms vs. 125 ± 37 ms, $p=0,004$; dla VTE śr. 143 ± 37 ms vs. 125 ± 67 ms, $p=0,008$). Obecność wydłużonego przewodnictwa śródkomorowego pod postacią wydłużonego zespołu QRS > 100 ms stwierdzono nieistotnie statystycznie częściej u chorych z ocenianymi zdarzeniami (78,6% dla VTS+ vs. 57,9% dla VTS-, przy $p=0,053$ oraz 76,7% dla VTE+ vs. 58,1% dla VTE-, przy $p=0,064$). Natomiast wydłużenie czasu trwania zespołu QRS > 120 ms było stwierdzane już istotnie statystycznie częściej u pacjentów z VTS i VTE (60,7% vs. 31%, przy $p=0,003$ dla VTS oraz 56,7% vs. 31,5%, przy $p=0,01$ dla VTE).

W obserwacji prospektywnej obecność zaburzeń przewodnictwa śródkomorowego pod postacią wydłużenia czasu trwania zespołu QRS > 120 ms stanowiła czynnik ryzyka wystąpienia VTS (HR=3,61; 95% CI=1,69÷7,74; $p=0,001$) oraz VTE (HR=3,14; 95% CI=1,52÷6,5; $p=0,002$).

Wydłużenie trwania zespołu QRS może identyfikować pacjentów z wyższym ryzykiem nagłego zgonu oraz MVT u chorych z NIDCM i CHF, niezależnie od LVEF i NYHA, ale wyniki są rozbieżne. Większą śmiertelność u chorych z wydłużonym zespołem QRS w CHF i DCM wykazali m.in. Bardy i wsp., Dhar i wsp., Zecchin i wsp., [30, 159, 518], czego nie stwierdzili Hohnloser i wsp., Iacoviello i wsp. oraz Vema i wsp. [23, 86, 184].

Wyniki obecnie prezentowanej pracy są zgodne z obserwacjami Zecchina i wsp., którzy w wieloletniej obserwacji 319 chorych z mniej zaawansowaną IDCM (20% NYHA $\geq$ III, śr. LVEF 41%, śr. LVEDD 71 mm) z rejestru TCR, stabilnych klinicznie i leczonych optymalnie według obowiązujących obecnie standardów (ACEI – 88%, β -adrenolityki – 82%) wykazali częstsze występowanie wydłużonego zespołu QRS u chorych z epizodami arytmicznymi (nagły zgon, sVT, VF, adekwatna interwencja ICD) oraz niekorzystny wpływ na wystąpienie MVT i SCD (HR=2,32; $p<0,001$; 95% CI=1,49÷3,63 dla QRS) [159]. W prospektywnym randomizowanym badaniu SCD-HeFT obejmującym chorych z CHF z NYHA II (70%) i III (30%) i z istotnie obniżoną funkcją skurczową lewej komory serca (śr. LVEF 25%), o mieszanej etiologii, leczonych optymalnie, oceniającym skuteczność profilaktycznej terapii amiodaronem lub implantacją ICD wykazano, że częstość adekwatnych interwencji ICD była większa w podgrupie pacjentów z wydłużonym zespołem QRS > 120 ms. [30]. Dhar i wsp. ocenili prognostyczne znaczenie poszerzonego zespołu QRS ≥ 140 ms co do wystąpienia epizodów arytmicznych u pacjentów z wieńcopolodną kardiomiopatią z LVEF $\leq 30\%$, włączonych do badania MADIT II, w którym porównywano terapię ICD z optymalną farmakoterapią. Stwierdzili, że w podgrupie leczonych farmakologicznie z zespołem QRS ≥ 140 ms ryzyko SCD sercowego było 2-krotnie wyższe. Natomiast u chorych z implantowanym ICD wydłużenie zespołu QRS ≥ 140 ms nie stanowiło ryzyka wystąpienia nagłego zgonu ani adekwatnej interwencji ICD wskutek VF lub szybkiego VT [518]. Natomiast Vema i wsp., którzy badaniem objęli chorych z NIDCM, ze śr. LVEF $27 \pm 9\%$, NYHA $2,1 \pm 0,8$ oraz ze wszczepionym ICD w ramach profilaktyki pierwotnej i leczonych według obowiązujących obecnie standardów (β -adrenolityki (89%) i ACEI/ARB (78%)) stwierdzili, że czas trwania zespołu QRS nie stanowił czynnika ryzyka adekwatnej interwencji ICD ($p=0,08$) [86]. Hohnloser i wsp. także zaprzeczyli, aby wydłużony zespół QRS ≥ 120 ms był predyktorem wystąpienia epizodów arytmicznych (SCD, VF, sVT) ($p=0,326$) dla populacji chorych z IDCM z rytmem zatokowym (ze śr. LVEF 29%, 27% z ICD, leczonych wyjściowo digoksyną (64%), ACEI (91%), β -adrenolitykami (65%), diuretykami (81%), amiodaronem (21%)) [23]. Ponadto Iacoviello i wsp. także dla pacjentów z łagodnie zaawansowaną IDCM (LVEF $34 \pm 10\%$, NYHA $1,8 \pm 0,7$, bez

wywiadu sVT / VF oraz leczonych ACEI i niestandardowo β -adrenolitykami) nie wykazali rokowniczego znaczenia czasu trwania zespołu QRS w przewidywaniu wystąpienia epizodów arytmicznych [184].

Wydłużenie trwania zespołu QRS nie zawsze identyfikuje pacjentów z wyższym ryzykiem nagłego zgonu oraz MVT u chorych z NIDCM i CHF. Wyniki obserwacji prospektywnych i randomizowanych są rozbieżne. Wpływ wydłużonego zespołu QRS na występowanie epizodów arytmicznych nie koreluje jednoznacznie z zaawansowaniem choroby [23, 30, 86, 159, 184, 518].

7.6.2. Wydłużony czas trwania zespołu QRS a śmiertelność sercowa.

W badanej populacji chorych z NIDCM oceniano obecność i wpływ wydłużonego zespołu QRS jako wykładnika zaburzeń przewodnictwa śródkomorowego lub międzykomorowego. Czas trwania zespołu QRS wynosił $80 \div 230$ ms (śr. 128 ± 37 ms) i był dłuższy u chorych, którzy zmarli (śr. 139 ± 44 ms vs. 126 ± 36 ms), ale różnica nie była istotna statystycznie ($p = 0,367$). Obecność wydłużonego QRS > 100 ms stwierdzono u 61,2% chorych, ale nie występowała istotnie statystycznie częściej u chorych, którzy zmarli (70% dla CD+ vs. 60,5% dla CD-, przy $p = 0,469$). Wydłużenie czasu trwania zespołu QRS > 120 ms stwierdzono u 35,7% chorych. Analogicznie częściej występowało ono u chorych zmarłych, ale i tym razem różnica nie była również istotna statystyczna dla CD (50% vs. 34,3%, $p = 0,176$).

W obserwacji prospektywnej dla ocenianej populacji chorych z NIDCM stwierdzono, że obecność zaburzeń przewodnictwa śródkomorowego pod postacią wydłużenia czasu trwania zespołu QRS > 120 ms nie stanowiła czynnika ryzyka wystąpienia zgonu sercowego (HR=2,19; 95% CI=0,91÷5,30; $p=0,08$).

Wiadomo, że częstość występowania bloków odnóg czyli bloku śródkomorowego zwiększa się z wiekiem, wynosi ok. 1% w grupie osób > 35 . roku życia i wzrasta do ok. 17% u osób 80-letnich [519-521]. Pacjenci z blokami odnóg często cierpią na organiczne choroby serca, głównie chorobę wieńcową i nadciśnieniową, co tłumaczy większą śmiertelność w tej grupie (2–14%) [522-525]. Wydłużenie czasu trwania zespołu QRS (norma < 110 ms) stwierdza się u 14–47% pacjentów z CHF [126, 526]. Blok lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB, *left bundle branch block*) jest częściej stwierdzany niż prawej (RBBB, *right bundle branch block*) [105, 151]. Wydłużenie czasu trwania QRS oraz obecność LBBB jest skojarzona z bardziej zaawansowaną chorobą miokardium, niższą LVEF, gorszym rokowaniem i wyższą

umieralnością ogólną w porównaniu z chorymi z wąskimi QRS w populacji z CHF [126]. Wiele doniesień wskazuje, że wydłużenie trwania zespołu QRS może identyfikować pacjentów z wyższym ryzykiem zgonu sercowego, zgonu nagłego a także MVT u chorych z NIDCM zwłaszcza u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca ocenianą według klasyfikacji NYHA. Jest prawdopodobne, że nasilenie niewydolności serca może wpływać na wartość prognostyczną wydłużonego QRS [127, 164, 181].

Wyniki obecnie prezentowanej pracy są zgodne z obserwacjami Schefera i wsp., którzy stwierdzili u chorych z IDCM ze śr. LVEF 28%, z mniej nasilonymi objawami klinicznymi CHF (62% NYHA I-II) oraz ze wszczepionym ICD w ramach prewencji pierwotnej jak i wtórnej, że współistnienie wydłużonego QRS > 120 ms nie wpłynęło na zwiększenie śmiertelności ($p=0,68$) [105]. Także Baker i wsp. wykazał u chorych z niezaawansowaną klinicznie NIDCM (76% w I-II NYHA), ale z istotnie obniżoną LVEF (śr. $31 \pm 9\%$) i wyjściowo bez wywiadu omdleń, sVT/VF, bez ICD), że czas trwania zespołu QRS nie stanowił ryzyka wystąpienia zgonu [95]. Badanie DEFINITE oceniające skuteczność profilaktycznej implantacji ICD u chorych z NIDCM i LVEF $\leq 35\%$ (śr. LVEF 21,6%, ale 79% z NYHA I-II) oraz złożonymi komorowymi zaburzeniami rytmu lub nsVT także nie stwierdziło zależności między czasem trwania zespołu QRS a umieralnością ogólną [28].

Odmienne są natomiast wyniki badań Fauchiera i wsp., którzy wykazali w analizie jednoczynnikowej, że dla chorych z IDCM (choć populacja ta była podobnie zaawansowana do porównywanej w obecnej pracy, tj. ze śr. LVEF 31% i z NYHA $\geq$ III u 41%), że czas trwania zespołu QRS zwiększał ryzyko zgonu sercowego oraz dekompensacji krążenia prowadzącej do przeszczepu serca (HR=1,018; 95% CI=1,010÷1,027; $p=0,0001$) [109]. Amiya i wsp. oraz Anselmino i wsp. także stwierdzili u chorych z NIDCM z LVEF < 40% i NYHA II u 83%, że czas trwania zespołu QRS korelował z ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon sercowy lub hospitalizację z powodu dekompensacji krążenia [110, 125]. Wyniki obserwacji prospektywnych chorych z zaawansowaną klinicznie CHF wykazywały również, że czas trwania zespołu QRS >120 ms stanowił niekorzystny czynnik predykcyjny. Wśród nich znalazło się doniesienie Vrtoveca i wsp., którzy udowodnili w analizie jednoczynnikowej w grupie chorych z CHF o mieszanej etiologii (BNP > 400 pg/ml, LVEF $27 \pm 9\%$, NYHA III-IV), że zespół QRS > 120 ms stanowił czynnik ryzyka wystąpienia zgonu całkowitego, zgonu sercowego całkowitego oraz zgonu wskutek progresji CHF, ale nie nagłego [136]. Także Juliano i wsp. wykazali w podgrupie chorych z CHF ze śr. LVEF 25% i w 57% z NYHA III, że wydłużony zespół QRS ≥ 120 ms korelował z wyższym ryzykiem zgonu ($p=0,0001$), w tym SCD ($p=0,0004$), zwłaszcza w podgrupie

z LVEF < 30%. W analizie wieloczynnikowej RR wynosiło 1,46 przy $p=0,0028$ dla QRS ≥ 120 ms w przewidywaniu śmiertelności [126]. Silverman i wsp. badając pacjentów z NIDCM ze śr. LVEF 21% oraz NYHA III u 88% także stwierdzili, że przeżycie chorych z wydłużonym zespołem QRS było istotnie krótsze [164]. Ponadto wyniki badań Unverferth i wsp. (NIDCM) oraz Olshausen i wsp. (IDCM) potwierdziły, że poszerzony zespół QRS był niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych z zaawansowaną klinicznie DCM [127, 130]. Także Mancini i wsp. stwierdzili w analizie jednoczynnikowej obejmującej chorych z NIDCM (LVEF $22\pm 9\%$, NYHA I-IV, w tym 60% z NYHA $\geq$ III), że czas trwania zespołu QRS >120 ms zwiększał ryzyko wystąpienia złożonego punktu złożonego obejmującego zgon, dokonanie przeszczepu serca w trybie pilnym oraz sVT [181].

Nasilenie niewydolności serca prawdopodobnie wpływa na wartość prognostyczną wydłużonego zespołu QRS. Wiele doniesień wskazuje, że wydłużenie trwania zespołu QRS może identyfikować pacjentów z wyższym ryzykiem zgonu sercowego, w tym zgonu nagłego u chorych z NIDCM zwłaszcza u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca ocenianą według klasyfikacji NYHA. Więcej rozbieżności dotyczy chorych z łagodną CHF.

7.6.3. Blok lewej odnogi pęczka Hisa a epizody komorowe tachyarytmiczne.

W badanej populacji chorych z NIDCM oceniano występowanie i znaczenie rodzaju zaburzeń przewodnictwa śródkomorowego. Obecność jakiegokolwiek bloku odnogi stwierdzono częściej u chorych z epizodami arytmicznymi, ale różnica była istotna statystycznie jedynie u chorych z tachyarytmiami komorowymi (89,3% dla VTS+ vs. 67,5% dla VTS- przy $p=0,014$ oraz 83,3% dla VTE+ vs. 68,6% dla VTE- przy $p=0,121$). Nie stwierdzono jednak istotnie statystycznie częstszego występowania poszczególnych rodzajów bloku odnóg u pacjentów z VTS i VTE w porównaniu do osób wolnych od analizowanych zdarzeń (tabela 5).

W obserwacji prospektywnej nie stwierdzono, aby obecność LBBB była czynnikiem predykcyjnym wystąpienia VTS (HR=1,63; 95% CI=0,77÷3,46; $p=0,2$) ani VTE (HR=1,46; 95% CI=0,7÷3,03; $p=0,312$).

Wyniki prezentowanej pracy dotyczące znaczenia prognostycznego znaczenia LBBB u chorych z NIDCM są zgodne z rezultatami prac Grimma i wsp. W długoterminowej obserwacji nie stwierdzili oni istotnego statystycznie wpływu LBBB na wystąpienie nagłego zgonu i MVT w populacji chorych z rejestru MACAS z umiarkowaną zaawansowaną IDCM

z LVEF < 45%, NYHA I-III, bez uprzedniego wywiadu omdleń lub MVT, leczonych rutynowo ACEI i nierutynowo β -adrenolitykami [101, 151, 158, 162]. Ponadto w podgrupie 101 chorych z IDCM z rejestru z Magdeburga, ze $\bar{x}$ LVEF $25 \pm 8\%$, NYHA III u 28%, ze wszczepionym ICD w ramach profilaktyki pierwotnej (z nsVT), wtórnej (z VT/VF) lub z omdleniami częstość adekwatnych interwencji nie zależała od obecności LBBB [179]. Także Lamparter i wsp. dla populacji chorych z umiarkowanie zaawansowaną CHF w przebiegu IDCM ($\bar{x}$ LVEF 30%, 33% NYHA III, 37% nsVT, leczonych ACEI 87%, β -adrenolitykami 61%, digoksyną 81%, diuretykami 78%) stwierdzili, że LBBB nie predysponował do wystąpienia epizodów arytmicznych (SCD+sVT/VF), zgonów czy też przeszczepów [102].

W przeciwieństwie do wyników obecnie prezentowanej pracy Galinier i wsp. w obserwacji chorych z NIDCM z rytmem zatokowym z CHF w II-IV klasie NYHA (w tym 50% NYHA II) i $\bar{x}$ LVEF 29%, leczonych ACEI, nieleczonych β -adrenolitykami stwierdzili w analizie jednoczynnikowej, że BBB stanowił czynnik ryzyka wystąpienia zgonu nagłego oraz sVT/VF [99]. Także Zecchin i wsp. w wieloletniej obserwacji chorych z mniej zaawansowaną klinicznie IDCM (20% NYHA $\geq$ III, $\bar{x}$ LVEF 41%, $\bar{x}$ LVEDD 71 mm) z rejestru TCR, stabilnych klinicznie i leczonych optymalnie według obowiązujących obecnie standardów (ACEI – 88%, β -adrenolityki – 82%) wykazali częstsze występowanie LBBB u chorych z epizodami arytmicznymi (nagły zgon, sVT, VF, adekwatna interwencja ICD) oraz niekorzystny wpływ na wystąpienie MVT i SCD (HR=1,87; p=0,035, 95% CI=1,04÷3,35 dla LBBB) [159].

7.6.4. Blok lewej odnogi pęczka Hisa a śmiertelność sercowa.

Obecność w badanej populacji chorych z NIDCM bloku odnogi (LBBB, RBBB, LAH, PAH lub niespecyficznego) stwierdzono u 110 chorych (71,4 %). Częstość występowania BBB nie była wyższa w grupie chorych zmarłych (71,6% dla CD+ vs. 70% dla CD-, przy p= 1,000). Obecność LBBB wykazano u 53 (34,4%) chorych, RBBB u 9 (5,8%) chorych, zaś inny blok odnóg u 55 (35,7%) chorych. Nie stwierdzono jednak istotnie statystycznie częstszego występowania poszczególnych rodzajów bloków odnóg u pacjentów, którzy zmarli (tabela 5). W obserwacji prospektywnej obecność LBBB nie była czynnikiem predykcyjnym wystąpienia zgonu sercowego (HR=1,68; 95% CI=0,70÷4,06; p=0,249).

Wyniki prezentowanej pracy dotyczące znaczenia prognostycznego znaczenia LBBB u chorych z NIDCM są zgodne z rezultatami prac Grimma i wsp., którzy w obserwacji prospektywnej chorych z IDCM z LVEF < 45%, NYHA I-III i bez historii epizodów sVT/VF oraz omdleń, nieleczonych β -adrenolitykami, włączonych do badania MACAS nie stwierdzili wartości predykcyjnej LBBB w przewidywaniu wystąpienia zgonu z powodu CHF ani złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon sercowy oraz przeszczep serca [101, 151, 158, 162]. Schefer i wsp. w długoterminowej obserwacji chorych z IDCM ze śr. LVEF 28%, choć z mniej nasilonymi objawami klinicznymi CHF (62% NYHA I-II) ze wszczepionym ICD w ramach prewencji pierwotnej i wtórnej także stwierdzili, że zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego pod postacią LBBB nie wpływały na zwiększenie śmiertelności ($p=0,6$) [105]. Pathak i wsp. w obserwacji prospektywnej chorych z CHF (43% z ICM, 57% z DCM) w NYHA II–III (66% w NYHA II) z rytmem zatokowym, bez wywiadu omdleń lub zatrzymania krążenia, ze śr. LVEF $27,8 \pm 9\%$, leczonych ACEI 91%, diuretykami 86%, digoksyną 54%, β -adrenolitykami 41% stwierdzili, że obecność LBBB nie stanowiła czynnika ryzyka wystąpienia zgonu nagłego oraz umieralności ogólnej [134]. Galinier i wsp. w obserwacji obejmującej chorych z NIDCM z rytmem zatokowym z CHF w II-IV klasie NYHA (w tym 50% NYHA II) i śr. LVEF 29%, leczonych ACEI, nieleczonych β -adrenolitykami nie wykazali zależności zgonu całkowitego ani zgonu sercowego od BBB [99]. Gavazzi i De Maria w obserwacji chorych z mniej zaawansowaną klinicznie IDCM (77% z NYHA $\leq$ II, śr. LVEF 30%) włączonych do rejestru SPIC nie wykazali, aby LBBB stanowił niezależny czynnik wystąpienia zgonu ani złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon i transplantację serca [31, 157]. Mancini i wsp. również nie stwierdzili u chorych z zaawansowaną NIDCM (śr. LVEF $22 \pm 9\%$, NYHA $\geq$ III u 60%), aby LBBB stanowił czynnika ryzyka wystąpienia złożonego punktu złożonego obejmującego zgon, dokonanie przeszczepu serca w trybie pilnym oraz sVT [181]. Christ i wsp. dla chorych z IDCM ze średnią LVEF 31,6% i 67% NYHA $\leq$ II, leczonych ACEI i niestandardowo β -adrenolitykami, także potwierdzili, że LBBB obecny u 26% chorych nie predysponował do wystąpienia zgonu (HR=1,6; 95% CI= $0,98 \pm 2,64$; $p=0,06$), ale w analizie jednoczynnikowej zwiększał ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego zgon i przeszczep serca (HR=1,77; 95% CI= $1,13 \pm 2,75$; $p=0,012$) [104]. Juliano i wsp. wykazali w analizie jednoczynnikowej u chorych z CHF z bardzo niską LVEF (śr. 25%) oraz w 57% z NYHA III, że LBBB predysponował do wystąpienia zgonu ($p=0,006$), ale nie nagłego [126]. Także Baldasseroni i wsp. wykazali w badaniu populacyjnym obejmującym niewyselekcjonowanych pacjentów z CHF w I-IV NYHA (28% z NYHA $\geq$ III), że obecność

LBBB wiązała się z wyższą umieralnością ogólną (HR=1,360; 95% CI= 1,148÷1,610; p=0,0004) oraz nagłą (HR=1,348; 95% CI= 1,051÷1,729; p=0,0188) [115]. Fauchier i wsp. stwierdzili w analizie jednoczynnikowej u chorych z IDCM ze śr. LVEF 31% i z NYHA $\geq$ III u 41%, nieleczonych β -adrenolitykami, że obecność LBBB wiązała się z podwyższonym ryzykiem zgonu sercowego oraz dekomensacji krążenia prowadzącej do przeszczepu serca (HR=3,322; 95% CI=1,242÷8,929; p= 0,004) [109]. Karcz i wsp. dla podobnej populacji chorych z NIDCM, tj. z mniej zaawansowaną CHF (z LVEF $32 \pm 11\%$, 28% z NYHA $\geq$ III, 45% z nsVT, bez MVT), leczonych ACEI i niestandardowo β -adrenolitykami, wykazali wyższe ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego zgon sercowy oraz przeszczep w przypadku obecności LBBB (HR=1,78; 95% CI=1,08÷2,92; p=0,024) [100]. Brembilla-Perrot i wsp. stwierdzili, że dla populacji chorych z IDCM ze śr. LVEF $29 \pm 9\%$, ale niezaawansowaną czynnościową niewydolnością serca (100% NYHA I i II) obecność BBB (LBBB łącznie z RBBB) była niezależnym czynnikiem predykcyjnym umieralności ogólnej ocenianej łącznie z przeszczepami oraz drugiego łącznego punktu końcowego obejmującego zgony sercowe oraz transplantacje, nie przewidywał natomiast SCD ani zgonów wskutek dekomensacji CHF [85].

Zaburzenia przewodnictwa pod postacią LBBB korelują z bardziej zaawansowaną CHF (czyli wyższą klasą czynnościową NYHA i niższą LVEF) [115]. Opinie co do wartości predykcyjnej LBBB pozwalającej identyfikować pacjentów z wyższym ryzykiem zgonu sercowego, w tym nagłego są rozbieżne i w większości dotyczą populacji chorych z mniej zaawansowaną klinicznie CHF.

7.6.5. Zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo – komorowego.

Do badanej populacji z NIDCM nie włączano chorych z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III°. Oceniono natomiast znaczenie rokownicze bloku przedsionkowo – komorowego I°. Stwierdzono wydłużone przewodnictwo przedsionkowo – komorowe u 17,5 % chorych. Czas trwania odstępu PQ/PR wynosił w badanej populacji $100 \div 360$ ms (śr. 184 ± 39 ms). Zaobserwowano nieistotną statystycznie predyspozycję do dłuższego odstępu PQ/PR w przypadku wystąpienia ocenianych zdarzeń (196 ± 39 ms vs. 182 ± 39 ms, p= 0,067 dla CD; 198 ± 49 ms vs. $180 \div 36$ ms, p= 0,092 dla VTS oraz 197 ± 47 ms vs. 180 ± 36 ms, p= 0,090 dla VTE). W analizie jednoczynnikowej stwierdzono, że obecność

bloku przedsionkowo-komorowego I stopnia ($PR > 200$ ms) stanowiła czynnik predykcyjny wystąpienia ocenianych punktów końcowych ($HR= 2,69$ i $p=0,013$ dla VTS; $HR= 2,51$ i $p=0,018$ dla VTE; $HR=2,68$ i $p=0,037$ dla CD).

Doniesienia dotyczące znaczenia zaburzeń przewodnictwa przedsionkowo-komorowego u chorych z NIDCM w przewidywaniu zgonu nagłego są nieliczne, ale wskazują na jego niekorzystne znaczenie. Blok przedsionkowo-komorowy I° jest zazwyczaj bezobjawowy. Może wpływać jednak niekorzystnie na napełnianie lewej komory oraz skutkować podwyższeniem ciśnienia zaklinowania, do którego dochodzi, gdy skurcz lewego przedsionka następuje zbyt późno w stosunku do skurczu lewej komory, co skutkuje nasileniem objawów CHF [527-529]. W przypadku progresji zaburzeń przewodnictwa przedsionkowo – komorowego i towarzyszących im zazwyczaj objawów klinicznych wynikających z bradykardii oraz wysokiego ryzyka zgonów konieczne jest wszczepienia stymulatora serca [496, 528, 530]. Podobnie do wyników prezentowanej pracy Schöeller i wsp. w analizie wieloczynnikowej wykazali, w prospektywnej obserwacji trwającej 49 ± 37 miesięcy dotyczącej 94 chorych z DCM, że obecność bloku przedsionkowo – komorowego I lub II stopnia stanowiła niezależny czynnik ryzyka zgonu sercowego nagłego (RR wynosił 3,1) i wskutek progresji niewydolności serca (RR wynosiło 4,6) [92]. Także Pathak i wsp. stwierdzili, że 3-letnie ryzyko zgonu całkowitego (ale nie nagłego) u chorych z CHF w II i III klasie NYHA było 2,3-krotnie większe przy obecności zaburzeń przewodnictwa przedsionkowo – komorowego ($p=0,0356$) [134]. W ogólnodostępnych bazach nie znaleziono natomiast prac dotyczących znaczenia rokowniczego bloku przedsionkowo – komorowego I stopnia na ryzyko wystąpienia MVT.

7.6.6. Spoczynkowa częstość rytmu zatokowego.

W badanej populacji chorych z NIDCM stwierdzono, że częstość rytmu zatokowego w wykonanym spoczynkowym ECG wynosiła $50 \div 126$ ms (śr. $72,6 \pm 15,0$ ms). W podgrupach z ocenianymi końcowymi zdarzeniami częstość rytmu zatokowego była wyższa, ale różnica nie była istotna statystycznie w porównaniu z chorymi wolnymi od zdarzeń (p wynosiło odpowiednio 0,21; 0,171 i 0,116 dla CD+, VTS+ i VTE+).

W obserwacji prospektywnej wykazano, że rytm zatokowy o częstości ponad 80/min. w ECG spoczynkowym wiązał się odpowiednio z 4,76 i 5-krotnie mniejszym prawdopodobieństwem

wystąpienia VT oraz VTE. Natomiast częstość rytmu zatokowego ponad 90/min. w ECG spoczynkowym ponad 4-krotnie zwiększała ryzyko wystąpienia CD (HR=4,35; p=0,003).

Zaobserwowane w prezentowanej pracy rzadsze wystąpienie VTS i VTE u chorych z szybszym spoczynkowym rytmem zatokowym może wynikać ze znanego faktu, że bradykardia wydłuża repolaryzację i w tym mechanizmie może predysponować do wystąpienia polimorficznego VT, zwłaszcza torsade de pointes [328]. Spośród wielu badaczy jedynie Zecchin i wsp. dla populacji z NIDCM z mniej zaawansowaną CHF (20% NYHA $\geq$ III) z rejestru TCR, stabilnych klinicznie i leczonych optymalnie według obowiązujących obecnie standardów (ACEI – 88%, β -adrenolityki – 82%) oceniali w wieloletniej obserwacji prospektywnej wartość predykcyjną spoczynkowej częstości rytmu serca co do wystąpienia epizodów arytmicznych (nagłego zgonu, sVT, VF, adekwatnej interwencji ICD). Nie stwierdzili istotnej statystycznie zależności (HR=0,85; p=NS, 95% CI=0,56÷1,28) [159].

Wyniki obecnej pracy, dotyczące podwyższonego ryzyka zgonu sercowego u chorych z CHF w przebiegu NIDCM z towarzyszącym rytmem zatokowym > 90 /min. są zgodne z wynikami kilku wcześniej opublikowanych prac.

Wysoka częstość spoczynkowego rytmu serca jest uznanym czynnikiem predykcyjnym umieralności ogólnej, ale związek ze śmiertelnością sercową oraz nagłą pozostaje kontrowersyjny. Nie ma też konsensusu co do wartości odcięcia częstości rytmu serca [531-534]. M.in. Dyer i wsp. oraz Jouven i wsp. stwierdzili w wieloletnich prospektywnych obserwacjach populacyjnych obejmujących mężczyzn w średnim wieku zwiększoną proporcjonalnie do częstości rytmu serca umieralność ogólną, sercowo – naczyniową i nagłą. Tendencja do spoczynkowej tachykardii zatokowej u mężczyzn w średnim wieku była niezależnym czynnikiem zgonu, w tym nagłego [535, 536]. Diaz i wsp. także wykazali analogiczną zależność u chorych z podejrzaną lub rozpoznaną chorobą wieńcową serca [534]. Tachykardia zatokowa jest często stwierdzana w CHF; a jej obecność jest następstwem przewagi układu współczulnego. Właściwa kontrola częstości rytmu serca w CHF jest ważna ze względu na niekorzystne rokowanie [115, 537]. Stanowiska ekspertów potwierdzają, że zmniejszenie częstości rytmu serca powinno być celem terapeutycznym [538, 539]. Wykazano m.in., że poprawa przeżycia w CHF wskutek terapii β -adrenolitykami koreluje z większą redukcją częstości rytmu serca. W badaniu CIBIS (*The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*) zmniejszenie rytmu serca było najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym

przeżycia w analizie wieloczynnikowej [540]. Kolejne badanie CIBIS II (*The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*) wykazało, że zarówno wyjściowa częstość rytmu serca oraz stopień jej redukcji były niezależnymi czynnikami rokowniczymi przeżycia w CHF [541]. Rejestr The Italian Network on CHF Registry obejmujący 5517 niewyselekcjonowanych chorych z CHF, o różnym nasileniu klinicznym oraz różnorodnej etiologii, w tym niedokrwiennej (45.6%), nadciśnieniowej (12.9%), DCM (36.0%), wykazał, że ryzyko umieralności ogólnej zwiększało się o 0,8% proporcjonalnie do przyspieszenia rytmu spoczynkowego serca o każde 10 pobudzeń/ min. Nie stwierdzono natomiast zależności między nagłym zgonem a częstością rytmu serca [115]. Aaronson i wsp. udowodnili że zwiększenie spoczynkowej częstości rytmu serca o 10/min zwiększało ryzyko zgonu o 1% dla populacji chorych z zaawansowaną CHF (LVEF $20 \pm 8\%$, NYHA $2,8 \pm 0,9$), leczonych ACEI, diuretykami, digoksyną, nie leczonych β -adrenolitykami [537]. Natomiast Zugck i wsp. nie stwierdzili, aby spoczynkowa częstość rytmu serca predysponowała do wystąpienia zgonu u pacjentów z podobnie zaawansowaną CHF (LVEF $22 \pm 9\%$ i NYHA $2,3 \pm 0,7$), ale w większym odsetku leczonych β -adrenolitykami i z rzadziej stosowaną digoksyną [493]. Vrtovec i wsp. również nie potwierdzili, aby rytm spoczynkowy serca stanowił czynnik ryzyka dla żadnego typu zgonu dla innej wyselekcjonowanej grupy chorych z zaawansowaną CHF (NYHA III i IV, LVEF $27 \pm 9\%$ z BNP >400 pg/ml) o mieszanej etiologii (ICM 66%, NIDCM 34%) z 6-miesięczną umieralnością ogólną wynoszącą 19%, w tym 52% w następstwie CHF, 39% wskutek SCD, 9% z przyczyn niesercowych [136]. Anselmino i wsp. również nie wykazali związku między wystąpieniem złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon i hospitalizację z powodu dekompensacji a częstością rytmu zatokowego w ECG spoczynkowym u chorych z niezaawansowaną CHF w przebiegu NIDCM (NYHA II u 83% i śr. LVEF 30%, bez sVT oraz FA) [110].

7.6.7. Dyspersja rytmu zatokowego w badaniu holterowskim.

Spośród wielu testów oceniających wpływ częstości rytmu serca na rokowanie u chorych z NIDCM analizie poddano różnicę między minimalną a maksymalną częstością rytmu zatokowego (HRd, *heart rate dispersion*) w zapisie ECG metodą holterowską. Dla badanej populacji chorych z NIDCM HRd wynosiła $22 \div 132$ ms, (66 ± 22 ms). W podgrupie chorych zmarłych HRd była istotnie niższa (śr. 53 ± 18 ms vs. 68 ± 22 ms, $p=0,007$), natomiast dla epizodów arytmicznych stwierdzono trend (p wynosiło 0,081 i 0,091 odpowiednio dla VTS+

i VTE+). W obserwacji prospektywnej wykazano, że wartość HRd < 55 wiązała się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia punktów końcowych (VTE i CD (HR= 2,59 i p=0,012 dla VTS; HR=2,59 i p=0,009 dla VTE oraz HR=5,11 i p=0,001 oraz CD).

Średnia częstość rytmu zatokowego w 24 godzinnej rejestracji holterowskiej (MHR - *mean heart rate*), jak i amplituda dobowej częstotliwości czyli dyspersja rytmu zatokowego (*heart rate dispersion*, różnica między maksymalną i minimalną częstością rytmu zatokowego; HRd) u osób zdrowych zależą od własnej częstotliwości wytwarzania bodźców przez węzeł zatokowy oraz wpływu napięcia układu autonomicznego na układ bodźcotwórczy serca. Oba te parametry zmieniają się wraz z wiekiem. Własna częstotliwość rytmu zatokowego wynosi u osób młodych ponad 105/min. (w pierwszej i drugiej dekadzie życia) i z wiekiem stopniowo maleje do około 75/min u osób starszych (po 60 roku życia) [542]. U osób młodych średnia częstotliwość rytmu serca w ciągu doby zależy od dominującego wpływu napięcia przywspółczulnego, które stopniowo maleje. Po 60 roku życia przeważa już własna aktywność bodźcotwórcza węzła zatokowego. Szybszy od normalnego średni rytm serca w ciągu doby u osób młodych i w wieku średnim jest wyrazem zmniejszonej aktywności przywspółczulnej i / lub wzmożonej aktywności współczulnej, zaś u osób starszych głównie jest przejawem wzmożonej aktywności współczulnej. U chorych po zawale serca niekorzystne rokowanie wiąże się ze średnim rytmem zatokowym dobowym szybszym niż 80/min., a zwłaszcza powyżej 100/min. [350, 543, 544]. Baker i wsp. oraz Hinkle i wsp. opisali ponadto związek pomiędzy „trwale wolną” czynnością serca a występowaniem nagłego zgonu u chorych z DCM oraz mężczyzn w średnim wieku. To określenie nie oznaczało bynajmniej bradykardii, lecz brak adekwatnego przyspieszenia rytmu podczas codziennej aktywności i przeciętnego wysiłku [95, 545].

Podobne wyniki do uzyskanych w obecnej pracy w zakresie wartości predykcyjnej HRd ocenianej w badaniu holterowskim u chorych z CHF lub DCM w ocenie ryzyka zgonu opublikowali wcześniej Madsen, Watanabe E. i Baker [95, 139, 546]. W obserwacji Madsena HRd ≤ 50/min w czasie dobowego monitoringu ECG była niezależnym czynnikiem 2-letniej śmiertelności wskutek niewydolności serca, ale nie nagłej w populacji 190 chorych z CHF w II i III klasie NYHA i ze średnią LVEF 30% (HR = 3,7; 95% CI = 1,7–8,2, p = 0,0013) [139]. Watanabe E. i wsp. oceniając chorych z zaawansowaną klinicznie CHF (NYHA ≥ III w 87 %, ale ze śr. LVEF 41 ± 12%), o mieszanej etiologii, leczonych według obowiązujących obecnie standardów stwierdzili obniżoną amplitudę rytmu dobowego w 24 godzinnej rejestracji ECG metodą holterowską w podgrupie chorych zmarłych [546]. Baker i wsp.

obserwując 355 pacjentów z NIDCM w wieku 56 ± 17 lat, z LVEF $31 \pm 9\%$, w 76% w I-II NYHA, wyjściowo bez wywiadu omdleń, sVT/VF, bez ICD także wykazali, że HRd w badaniu holterowskim stanowi czynnik ryzyka zgonu ($RR = 0,99$, $p = 0,008$). Chorzy z HRd ≤ 76 /min. mieli istotnie gorsze rokowanie [95].

W ogólnodostępnych bazach nie znaleziono doniesień dotyczących wartości predykcyjnej HRd u chorych z CHF lub NIDCM w przewidywaniu wystąpienia MVT. Prezentowana obecnie praca jest być może pierwszą, która wykazała, że HRd < 55 wiązała się z większym prawdopodobieństwem VTS i VTE. Zaobserwowane w prezentowanej pracy częstsze występowanie VTS i VTE u chorych z niższą HRd w 24-godzinnej rejestracji holterowskiej może wynikać ze znanego faktu, że bradykardia wydłuża repolaryzację i w tym mechanizmie może predysponować do wystąpienia polimorficznego VT, zwłaszcza torsade de pointes [328].

7.6.8. Odchylenie standardowe odstępów pobudzeń normalnych w 24 godzinnym badaniu holterowskim ECG (SDNN) a komorowe epizody tachyarytmiczne.

SDNN jest parametrem HRV o najlepiej potwierdzonej wartości predykcyjnej, jak też najczęściej wykorzystywanym w analizach porównawczych z innymi czynnikami predykcyjnymi. Niestety dotychczas dla SDNN nie wyznaczono jednej wartości odcięcia. Problemy z porównaniem wartości predykcyjnej HRV, czyli wyznaczeniem ścisłych wartości odcięcia dla poszczególnych parametrów wynikają m.in. z faktu, że były one analizowane różnymi metodami, w różnych przedziałach czasowych, a także w niejednorodnych etiologicznie populacjach pacjentów z CHF [150, 169, 191, 453-455, 457-464]. W badaniu The UK-Heart Study SDNN < 50 ms był skojarzony z ryzykiem zgonu z powodu progresji niewydolności serca, ale nie przewidywał wystąpienia nagłego zgonu [460]. Podobne wyniki uzyskał Ponikowski i wsp. dla SDNN < 100 ms [191]. Inne badania wskazują na SDNN < 108 ms [192], < 100 ms [169, 191], < 80 ms [100], < 70 ms [23, 113], < 67 ms [453, 454], $< 65,3$ ms [455] lub < 50 ms [150] jako wskaźnik śmiertelności u chorych z CHF.

W obecnej pracy spośród wielu parametrów HRV do analizy wybrano SDNN i przyjęto za wartość odcięcia ≤ 90 ms.

Dla badanej populacji chorych z NIDCM wartość SDNN wynosiła $20,9 \pm 330,8$ ms (śr. $121,2 \pm 50,85$ ms). W podgrupie chorych z NIDCM ze stwierdzonymi prospektywnie epizodami arytmicznymi (VTS i VTE) stwierdzono niższą średnią wartość SDNN niż u osób wolnych od ocenianych zdarzeń. Różnica nie była jednak istotna statystycznie (p wynosiło odpowiednio 0,503 i 0,45).

W obserwacji prospektywnej dla ocenianej grupy chorych z NIDCM nie stwierdzono zależności statystycznej pomiędzy $SDNN \leq 90$ ms a większą częstotliwością występowania epizodów arytmicznych ($HR=1,07$; 95% $CI=0,47 \div 2,44$; $p=0,869$ dla VTS oraz $HR=0,99$; 95% $CI=0,44 \div 2,25$; $p=0,995$ dla VTE).

Opinie badaczy co do przydatności parametrów dobowej zmienności rytmu serca w różnicowaniu osób zagrożonych groźnymi dla życia arytmiami (sVT i VF) oraz nagłym zgonem w przebiegu NIDCM są podzielone. Brak jednoznacznej zależności między obniżonymi wartościami HRV a nagłym zgonem sercowym może być spowodowane problemami w kwalifikowaniu zgonu jako nagłego lub arytmicznego, jak również wskutek braku istnienia korelacji [447]. Większość doniesień, podobnie jak wyniki prezentowanej obserwacji, wskazuje na brak korelacji między SDNN a nagłym zgonem sercowym lub epizodami arytmicznymi (obejmującymi nagły zgon i MVT). Wśród nich znalazły się badania Hohnloera i wsp., Grimma i wsp., Klingenheben i wsp., Lanzy i wsp. oraz Hoffmana i wsp. [23, 151, 162, 189, 547, 548]. Także wyniki prac Wybiral i wsp. oraz Hohnloser i wsp. nie wskazywały, aby zmienność rytmu zatokowego wyróżniała pacjentów z groźnymi tachyarytmiami komorowymi [550, 551]. Jedynie Fauchier i wsp. i Pathak i wsp. stwierdzili, że SDNN predysponował do wystąpienia epizodów arytmicznych [131, 135].

Brak wartości predykcyjnych SDNN w przewidywaniu wystąpienia epizodów arytmicznych (VTS i VTE) stwierdzili Hoffman i wsp. Nie wykazali oni istotnej różnicy jakiegokolwiek parametru analizy częstotliwościowej i czasowej HRV między chorymi z IDCM z i bez MVT i SCD. Stwierdzili jedynie obecność trendu do niższych wartości SDANN i pNN_{50} u chorych z epizodami arytmicznymi (sVT, VF and SCD), co mogło wskazywać na obniżoną aktywność przywspółczulną [547]. Brak zależności między SDNN a epizodami arytmicznymi stwierdzili także m.in. Grimm i wsp. u chorych IDCM ze śr. LVEF $31 \pm 10\%$ i 75% z NYHA I-II, bez wyjściowego obciążenia MVT lub omdleniami i nieleczonych β -adrenolitykami i amiodaronem, leczonych ACEI z populacji MACAS ($p=0,32$) [151, 162], Hohnloser i wsp. u chorych z IDCM z LVEF śr. $29 \pm 11\%$, w 27% z ICD, leczonych digoksyną (64%), ACEI

(91%), β -adrenolitykami (65%), diuretykami (81%), amiodaronem (21%) ($p=0,326$ dla $SDNN < 70$ ms) [23], Klingenhoben i wsp. dla NIDCM ze $\text{sr. LVEF } 28 \pm 11\%$, w 75% z NYHA II, 23% ICD, ACEI 96%, β -blokery-68%, amiodaron 12%) [189] oraz Lanza i wsp. u chorych IDCM z $\text{LVEF } 28 \pm 6\%$ [548]. Lanza i wsp. wykazał także, że wskaźnik $LF/HF < 1,2$ predysponował do wystąpienia epizodów arytmicznych zarówno w analizie jednoczynnikowej ($RR = 11,0$, $p < 0,004$) jak i w analizie wieloczynnikowej ($RR = 8,2$, $p < 0,02$) [548].

Fauchier i wsp. stwierdzili natomiast dla populacji chorych z IDCM ze $\text{sr. LVEF } 31\text{--}34\%$ i $NYHA \geq III$ u 38-41%, nieleczonych β -adrenolitykami, że $SDNN$ było niższe u chorych z epizodami arytmicznymi lub nagłymi zgonami. $SDNN$ oceniany jako parametr ciągły ($p=0,0002$) oraz dychotomiczny, tj. ≤ 100 ms ($p=0,02$) korelował z wyższym ryzykiem wystąpienia epizodów arytmicznych, do których zaliczono nagły zgon oraz MVT [131, 169]. Pathak i wsp. także udowodnili w analizie jednoparametrycznej, że $SDNN$ oceniany jako parametr ciągły stanowił czynnik ryzyka wystąpienia nagłego zgonu u chorych z umiarkowanie zaawansowaną klinicznie CHF ($NYHA$ II–III, w tym 66% w $NYHA$ II), bez wywiadu omdleń lub zatrzymania krążenia, ale ze $\text{sr. LVEF } 27,8 \pm 9$, leczonych ACEI 91%, diuretykami 86%, digoksyną 54%, β -adrenolitykami 41% ($RR=0,959$; 95% $CI=0,926 \pm 0,92$; $p=0,0161$) [135].

7.6.9. Odchylenie standardowe odstępów pobudzeń normalnych w 24 godzinnym badaniu holterowskim ECG ($SDNN$) a zgon sercowy.

Dla ocenianej grupy chorych z NIDCM stwierdzono, że $SDNN$ był statystycznie istotnie niższy w przypadku wystąpienia zgonu z przyczyn sercowych ($86,6 \pm 38,4$ ms vs. $126,3 \pm 50,8$ ms; $p < 0,001$). W obserwacji prospektywnej $SDNN \leq 90$ ms zwiększał ponad 4-krotnie ryzyko zgonu sercowego ($HR=4,33$; 95% $CI=1,76 \div 10,68$; $p=0,001$) u chorych z badanej grupy z NIDCM.

Dowodzono, że chorzy z CHF, nawet ci z dominującą dysfunkcją rozkurczową, mają obniżone parametry HRV [456]. Zmienność rytmu zmniejsza się proporcjonalnie do nasilenia niewydolności krążenia. Wielkość obniżenia wartości parametrów HRV koreluje z zaawansowaniem CHF wyrażonej klasą $NYHA$, $LVEF$ oraz poziomem BNP [549]. Fauchier i

wsp. oraz Yi i wsp. stwierdzili korelację między SDNN oraz funkcją lewej komory (LVEF) i wydolnością czynnościową serca (klasa NYHA oraz pochłanianie tlenu) u chorych z NIDCM [111, 150]. U chorych z CHF wzrasta napięcie współczulne (wyrażone przez SDNN, SDANN, LF) [191, 547] oraz zmniejsza się aktywność przywspółczulna (wyrażona przez RMSSD i HF) [458, 548].

Potwierdzono w obecnie prezentowanej pracy wartości predykcyjna $SDNN \leq 90$ ms u chorych z NIDCM w przewidywaniu zgonu sercowego jest zgodna z wcześniejszymi doniesieniami.

Prawie wszystkie doniesienia wskazują, że obniżone parametry HRV dobrze korelują z progresją CHF oraz z umieralnością ogólną, gdyż dysfunkcja układu autonomicznego stanowi część obrazu patomorfologicznego CHF. Wśród nich znalazły się badania Fauchiera i wsp., Karcza i wsp., Rashby i wsp. oraz Yi i wsp. [33, 100, 103, 104, 131, 150, 169]. Fauchier i wsp. oraz Yi i wsp. stwierdzili dodatkowo korelację między SDNN oraz funkcją lewej komory (LVEF) i wydolnością czynnościową serca (klasa NYHA oraz pochłanianie tlenu) u chorych z NIDCM [111, 150]. Jedynie Grimm i wsp. oraz Lanza i wsp. nie wykazali wpływu SDNN na przeżycie u chorych z DCM [162, 548].

Fauchier i wsp. w kilku doniesieniach dotyczących znaczenia zmienności rytmu zatokowego u chorych z umiarkowaną zaawansowaną CHF w przebiegu IDCM oraz NIDCM (ADCM i IDCM) ze śr. LVEF 31-35% oraz NYHA I-IV (NYHA $\geq$ III u 32-43%), nieleczonych β -adrenolitykami w obserwacji wieloletniej wykazał, że obniżony SDNN < 100 ms lub oceniany jako parametr ciągły predysponował do wystąpienia zgonu sercowego, a także złożonego punktu końcowego obejmującego zgon sercowy oraz przebycie przeszczepu serca lub kardiomioplastykę [33, 103, 131, 169]. Nolan i wsp. u chorych z CHF ze śr. LVEF $41 \pm 17\%$ oraz NYHA $2,3 \pm 0,5$, włączonych do UK-Heart Trial, także stwierdzili, że SDNN korelował ze śmiercią całkowitą (RR= 1,62; 95% CI=1,16÷2,44; p=0,005) oraz wskutek progresji niewydolności serca (RR= 2,54; 95% CI=1,50÷4,30; p=0,0005), ale nie z nagłym zgonem sercowym. Dla całkowitej śmiertelności wskaźnik RR wynosił 9,4 (95% CI=4,1÷20,6) dla SDNN < 50 ms oraz 2,4 (95% CI=1,2÷4,5) dla SDNN 50÷100 ms [36]. Niekorzystną korelację między obniżonym SDNN a wystąpieniem dekompensacji niewydolności serca (SDNN < 50 ms, p=0,0004) jak i złożonego punktu końcowego, obejmującego zgony sercowe i przeszczepu serca (SDNN < 80 ms, tj. HR=2,53; 95% CI=1,55÷4,13; p=0,005) stwierdzili również Yi i wsp. oraz Karcz i wsp. odpowiednio

u chorych z IDCM z LVEF $22 \pm 11\%$ i NYHA $1,3 \pm 0,6$ oraz NIDCM z LVEF $32 \pm 11\%$ i 28% z NYHA $\geq III$ [100, 150]. Binter i wsp. wykazali wartość predykcyjną HRV u chorych z zaawansowaną CHF, tj. zakwalifikowanych do przeszczepu serca: ryzyko zgonu było nawet 20-krotnie wyższe w przypadku stwierdzenia obniżonych wartości HRV ($SDANN < 55$ ms) [457]. Rashba i wsp. wykazali w badaniu DEFINITE, że u chorych z NIDCM z LVEF $21\% \pm 6\%$ największa śmiertelność dotyczyła pacjentów wykluczonych z analizy HRV z powodu migotania przedsionków lub licznej ektopii komorowej ($>25\%$ pobudzeń) (17%), jak również z $SDNN < 81$ ms (10%) oraz $SDNN 81 \pm 113$ ms: (7%). W podgrupie z $SDNN > 113$ ms nie stwierdzono zgonów. Rokowanie u chorych z NIDCM z prawidłowym HRV było dobre i chorzy ci raczej nie odnieśli korzyści z profilaktycznej implantacji ICD [113]. Natomiast Grimm i wsp. nie stwierdzili wpływu SDNN na śmiertelność z powodu dekompensacji CHF w populacji MACAS obejmującej chorych z IDCM z umiarkowanie zaawansowaną CHF (ze śr. LVEF $31 \pm 10\%$ i 75% z NYHA I-II, bez wyjściowego obciążenia MVT lub omdleniami i nieleczonych β -adrenolitykami i amiodaronem, leczonych ACEI) [162]. Także Lanza i wsp. dla chorych z IDCM ze śr. LVEF 28% nie wykazali związku obniżonego SDNN i wystąpieniem zgonu sercowego oraz przeszczepu serca [548].

7.6.10. Parametry turbulencji rytmu zatokowego a tachyarytmie komorowe.

W prezentowanej pracy ocenie poddano dwa parametry HRT – TO i TS przyjmując za wartości patologiczne $TO \geq 0\%$ oraz $TS \leq 2,5$ ms/RR. Parametry te analizowano pojedynczo oraz wspólnie. W tym celu utworzono trzy kategorie: HRT0, HRT1 i HRT2. Kategoria HRT0 oznaczała, że wartość TO i TS przyjmowały wartość prawidłową. Do HRT1 zakwalifikowano tych pacjentów, u których jeden z parametrów (TO lub TS) przyjmował wartość patologiczną, zaś do grupy HRT2 – jeżeli oba parametry były patologiczne. Podziału HRT dokonano zgodnie z kryteriami zaproponowanymi wcześniej m.in. przez Schmidta, Ghurana, Grimma, Cygankiewicz [101, 246, 247, 369, 376]. Stwierdzono, że w badanej populacji chorych z NIDCM wartość TO wynosiła $-9,09 \div 11,95\%$ (śr. $-0,45 \pm 0,03\%$), a $TO \geq 0\%$ (TO patol) wystąpiło u 66 (42,9 %) chorych. Wartość TS mieściła się w zakresie $-2,4 \div 43,3$ ms/RR (śr. $6,13 \pm 7,14$ ms/RR), a u 60 (39 %) chorych jego wartość była $\leq 2,5$ ms/RR (TS patol). HRT0 stwierdzono u 69 (44,8 %), HRT1 u 44 (28,6%), zaś HRT2 u 41 (26,6 %) chorych.

TO i TS przyjmowały wartości bardziej patologiczne, tj. TO wyższe i TS niższe u osób z MVT i SCD, tj. VTS+ i VTE+. Częstość występowania TO patol i TS patol była większa u chorych, u których wystąpiły epizody arytmiczne (VTS+ i VTE+) w czasie prospektywnej obserwacji. Częściej też stwierdzono HRT2 i HRT1, a rzadziej HRT0 w grupie VTS+ i VTE+. Wszystkie stwierdzone różnice nie były jednak istotne statystycznie.

W obserwacji prospektywnej wykazano w analizie jednoczynnikowej, że TO oceniany jako zmienna ciągła nie był czynnikiem predykcyjnym wystąpienia VTS, VTE (odpowiednio p wynosił 0,213 i 0,201). Także TS oceniany jako zmienna ciągła nie stanowił czynnika ryzyka wystąpienia VTS ani VTE (odpowiednio $p=0,622$ oraz $p=0,588$). Stwierdzono ponadto, że TO-patol oraz TS -patol nie były czynnikiem predykcyjnym wystąpienia epizodów arytmicznych – VTS (p wynosiło odpowiednio 0,094 i 0,081) i VTE (p wynosiło odpowiednio 0,078 i 0,131). Analizując wartość predykcyjną łącznego występowania nieprawidłowych wartości TO i TS stwierdzono, że HRT 1,5- krotnie zwiększało ryzyko wystąpienia VTS (HR = 1,57; 95% CI= 1,01÷2,43; $p= 0,044$) ale nie dla VTE (HR= 1,52; 95% CI= 0,99÷2,31; $p= 0,053$). W rozbiciu na podgrupy stwierdzono, że zakwalifikowanie chorych do grupy HRT1 nie wiązało się jednak z większym statystycznie prawdopodobieństwem wystąpienia VTS niż w grupie HRT0 ($p = 0,157$). Obecność HRT2 w porównaniu do HRT0 zwiększała istotnie statystycznie ryzyko VTS (HR= 2,48; 95% CI=1,00÷6,12; $p= 0,049$). Natomiast HRT1 vs. HRT0 oraz HRT2 vs. HRT0 nie wiązały się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia VTE (p wynosiło odpowiednio 0,124 i 0,064) (rycina 22). Oceniając łącznie HRT1 z HRT2 vs. HRT0 i nie stwierdzono istotnego znaczenia prognostycznego wystąpienia VTS (HR=2,2; 95% CI=0,99÷4,87, $p=0,053$) ani VTE (HR=2,13; 95% CI=0,996÷4,57; $p=0,051$). Także HRT2 vs. HRT0 + HRT1 nie podwyższało istotnie statystycznie ryzyka wystąpienia ani VTS (HR=1,87; 95% CI=0,86÷4,06; $p=0,114$) ani VTE (HR=1,72; 95% CI=0,80÷3,69; $p=0,162$) (ryciny 19 i 23).

Wyniki prezentowanej pracy są podobne do rezultatów 2-letniej obserwacji Klingenhedena i wsp. obejmującej pacjentów z NIDCM z łagodnymi klinicznymi objawami CHF (w 75% z NYHA II), ale z istotnie obniżoną LVEF do śr. 28%, ze wszczepionym ICD w 23% przypadkach, leczonych ACEI w 96% oraz β -adrenolitykami w 68%, które nie potwierdziły wartości predykcyjnej parametrów HRT (TO i TS ocenianych jako ciągłe) w przewidywaniu epizodów arytmicznych w przeciwieństwie do BRS i LVEF [189]. Podobnie Koyama i wsp. zaprzeczyli, aby u chorych z CHF (68% z NIDCM) i z LVEF <50% TS-patol (zdefiniowany jako < 3 ms/ odstęp RR) korelował z wystąpieniem VTE [372]. Berkowitsch i wsp. wykazali natomiast związek pomiędzy parametrami HRT analizowanymi w oparciu o VPB

indukowane w EPS-ie a ryzykiem wystąpienia adekwatnych interwencji ICD u chorych z IDCM ze śr. LVEF 26% i implantowanym ICD. Przy przyjęciu jako patologiczne $TS \leq 2,5$ ms/odstęp RR oraz $TO > 0\%$ nie stwierdzono, aby TO patol, TS patol i $HRT2$ były czynnikami ryzyka wystąpienia adekwatnych interwencji ICD. Zmiana wartości odcięcia, tj. $TS \leq 4,1$ ms/odstęp RR oraz $TO > -0,9\%$ poskutkowała uzyskaniem wartości predykcyjnych w przewidywaniu wystąpienia epizodu tachyarytmicznego: w analizie jednoczynnikowej: $TO > -0,9\%$ zwiększał ryzyko 1,7-krotnie ($p < 0,02$), $TS \leq 4,1$ ms/odstęp RR zwiększał 2,3-krotnie ($p < 0,01$), $HRT2 = TS \leq 4,1$ ms/odstęp RR + $TO > -0,9\%$ zwiększało 2,7-krotnie ($p < 0,01$). Wartość $TS \leq 4,1$ ms/odstępu RR oceniana łącznie z $LVEF \leq 25\%$ wiązała się z 4,6-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia tachyarytmii komorowej (przy $p < 0,001$). W analizie wieloczynnikowej $TO > -0,9\%$ nie uzyskało istotności statystycznej ($p > 0,2$), natomiast pozostałe parametry pozostawały czynnikami ryzyka MVT, tj. $TS \leq 4,1$ ms/odstęp RR ($HR=1,7$; $p < 0,05$), $HRT2 = TS \leq 4,1$ ms/odstęp RR + $TO > -0,9\%$ ($HR=2,1$; $p < 0,01$), $TS \leq 4,1$ ms/odstęp RR + $LVEF \leq 25\%$ ($HR=3,4$; $p < 0,01$) [180]. W badaniu MACAS koordynowanym przez Grimma, obejmującym prospektywną obserwację pacjentów z IDCM o podobnym zaawansowaniu jak w prezentowanej pracy (śr. LVEF 30%, w 75% z NYHA I-II oraz u 32% z nsVT), ale bez wywiadu omdleń i MVT, leczonych ACEI, nieleczonych antyarytmicznymi lekami oraz β -adrenolitykami, stwierdzono w analizie jednoczynnikowej, że nieprawidłowe parametry HRT (TO patol i $HRT2$) predysponują do wystąpienia incydentów arytmicznych (VT/ VF/ SCA) (p wynosiło odpowiednio 0,036 i 0,049), natomiast nie predysponował TS patol [101]. Obserwacje prowadzone przez Miwa i wsp. u chorych z NIDCM z $LVEF \leq 40\%$ i NYHA I-III, nieleczonych rutynowo ACEI i β -adrenolitykami, ale z ICD wszczepionym u 10%, wykazały w analizie wieloczynnikowej, że $HRT2$ aż 5-krotnie zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego zgony i tachyarytmie komorowe ($p=0,0001$) [90].

7.6.11. Parametry turbulencji rytmu zatokowego a zgony sercowe.

W prezentowanej pracy stwierdzono, że wartość TO była statystycznie istotnie wyższa w grupie zmarłych w porównaniu z żyjącymi w chwili zakończenia obserwacji prospektywnej śr. $0,31 \pm 0,88\%$ vs. $-0,56 \pm 2,84$ ($p=0,022$), podobnie jak częstość występowania TO patol (70% vs. 38,8 %, przy $p = 0,014$). TS był także statystycznie istotnie wyższy u chorych, którzy przeżyli w porównaniu do zmarłych $6,70 \pm 7,39$ vs. $2,32 \pm 3,21$ ms/RR ($p < 0,001$)

i częściej występował TS patol (70% vs. 34,3 % przy $p=0,003$). Częściej też stwierdzano HRT2 (60% vs. 21,6 %, $p= 0,003$), a rzadziej HRT1 (20% vs. 29,9%) i HRTO (20% vs. 48,5 %) w grupie zgonu sercowego w porównaniu z żyjącymi w dniu zakończenia obserwacji. W badanej populacji z NIDCM niższa wartość TS ocenianego jako parametr ciągły 1,25 – krotnie zwiększała ryzyko wystąpienia zgonu sercowego ($p=0,007$), czego nie stwierdzono dla wyższych wartości TO ocenianego jako parametr ciągły ($p= 0,071$). Nieprawidłowe parametry HRT stanowiły więc czynnik rokowniczy w przewidywaniu zgonu sercowego. Silnymi czynnikami predykcyjnymi wystąpienia zgonu sercowego okazały się TO-patol i TS-patol. Wiązały się odpowiednio z 3,67- i 4,4-krotnie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia zgonu sercowego (p wynosił odpowiednio 0,008 i 0,002). Analizując wartość predykcyjną łącznego występowania nieprawidłowych wartości TO i TS stwierdzono, że nieprawidłowe parametry HRT zwiększają 2,75- krotnie ryzyko wystąpienia CD (HR= 2,75; 95% CI= 1,53±4,92; $p= 0,001$). W rozbiciu na podgrupy stwierdzono, że zakwalifikowanie chorych do grupy HRT1 w porównaniu do HRT0 nie wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia CD (HR= 1,68; $p=0,462$). Natomiast HRT2 vs. HRT0 zwiększało 6,62- krotnie prawdopodobieństwo CD ($p=0,001$). Także HRT1+HRT2 vs. HRT0 oraz HRT2 vs. HRT0+HRT1 wiązało się z podwyższonym ryzykiem CD (HR wynosiło odpowiednio 3,8 przy $p=0,017$ oraz 5,27 przy $p\leq 0,001$) (rycina 15).

Stwierdzono, że najslabszym parametrem predykcyjnym jest TO, natomiast TS, a zwłaszcza HRT2 silnie korelują z wystąpieniem CD w NIDCM, co też jest zgodne z wynikami innych prac oceniających populacje z CHF (obejmujących zazwyczaj ICM i NIDCM) lub NIDCM. Wykazywano w nich dużą wartość prognostyczną poszczególnych parametrów HRT (TO, TS, HRT2). Różnice dotyczyły siły rokowniczej poszczególnych parametrów, gdyż nie zawsze parametry uzyskiwały istotne znaczenie prognostyczne. Należy podkreślić, że większość badań dotyczyła chorych z CHF, a tylko nieliczne z IDCM lub NIDCM. W ogólnodostępnych bazach danych znaleziono jedynie prace Miwy i wsp. oraz Grimma i wsp., które dotyczyły znaczenia rokowniczego HRT w NIDCM lub DCM. Pozostali badacze oceniali chorych z CHF o mieszanej etiologii z przewagą niedokrwiennej [90, 101, 196, 198, 372, 376, 438]. Obserwacje prowadzone przez Miwę i wsp. u chorych z NIDCM z $LVEF\leq 40\%$ i NYHA I-III, nieleczonych rutynowo ACEI i β -adrenolitykami, ale z ICD wszczepionym u 10%, wykazały w analizie wieloczynnikowej, że HRT2 aż 12,3-krotnie zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu ($p=0,002$) [90]. W badaniu MACAS koordynowanym przez Grimma i wsp. obejmujących prospektywną obserwacją pacjentów z IDCM o podobnym

zaawansowaniu jak w prezentowanej pracy (śr. LVEF 30%, w 75% z NYHA I-II oraz u 32% z nsVT), ale bez wywiadu omdleń i MVT, leczonych ACEI, nieleczonych antyarytmicznymi lekami oraz β -adrenolitykami, stwierdzono w analizie jednoczynnikowej, że TO patol, TS patol oraz HRT2 przewidywały zgon i przeszczepy (p wynosiło odpowiednio 0,0002; 0,01; 0,001), zaś w analizie wieloczynnikowej jedynie TO patol. przewidywało prawdopodobieństwo przeżycia bez konieczności przeszczepu serca z RR = 2,95 (95% CI=1,11÷7,48; p=0,027) [101]. Także Koyama i wsp. wykazał, że u chorych z CHF (68% z NIDCM) i z LVEF <50% TS-patol. (zdefiniowany jako < 3 ms/ odstęp RR) było silnym wskaźnikiem prognostycznym śmierci, jak również progresji niewydolności serca oraz ponownej hospitalizacji. W analizie wieloczynnikowej TS był 3-krotnie silniejszym czynnikiem predykcyjnym niż LVEF (ryzyko względne odpowiednio dla TS i LVEF wynosiło 10,9 i 3,01) w przewidywaniu zdarzeń sercowych [372]. Moore i wsp. w badaniu obejmującym chorych z umiarkowaną do zaawansowanej CHF serca ze śr. LVEF 41%, należących do populacji UK Heart Study potwierdzili, że TS patol. ($\leq 2,5$ ms/odstęp RR) był niezależnym czynnikiem predykcyjnym śmierci wskutek dekompensacji niewydolności serca niezależnie od LVEF, natomiast nie przewidywał umieralności ogólnej ani nagłych zgonów (p wynosiło odpowiednio NS; 0,0001; 0,7) [196]. Średniawa i wsp. w badaniu prospektywnym, obejmującym chorych z niewydolnością krążenia (49% z NYHA II, 51% z NYHA III-IV, śr. LVEF $30 \pm 10\%$) poddawanych optymalnej farmakoterapii stwierdzili, że 5-letni okres wolny od zgonu i przeszczepu dotyczył 83% pacjentów z co najwyżej 1 nieprawidłowym parametrem HRT w porównaniu do 33% chorych ze wszystkimi trzema patologicznymi parametrami HRT (TOpatol+TSpatol+TTpatol). W wieloczynnikowej analizie regresji Coxa czynnikami predykcyjnymi wystąpienia zgonu lub konieczności wykonania przeszczepu serca obok SDNN < 70 ms (HR =9,41), LVEF $\leq 35\%$ (HR =6,23) były także parametry HRT: TT >10 (HR =3,14) i TO >0% (HR =2,54) [441]. Trzos i wsp. także wykazali dla chorych z łagodną CHF (NYHA II – 80,6% i LVEF śr. 33%), że 2-letnie ryzyko umieralności ogólnej było 3-krotnie wyższe, zaś prawdopodobieństwo złożonego punktu, obejmującego zgon i hospitalizację 2-krotnie większe w przypadku obniżonego TS [198]. Badacze MUSIC wykazali w 5-letniej obserwacji chorych z łagodnie zaawansowaną CHF (około 50 % z NIDCM) w klasie NYHA II i III (82% z NYHA II, LVEF śr. 37%), że TS patol. oraz HRT2 były niezależnymi czynnikami zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR wynosiło odpowiednio 2,10 dla TS patologicznego i 2,52 dla HRT2), nagłego zgonu (HR = 2,25 dla HRT2) oraz wskutek progresji niewydolności krążenia (HR= 4,11 dla HRT2) w analizie wieloczynnikowej uwzględniającej parametry kliniczne, w tym etiologię CHF.

Parametr HRT2 wykazywał silniejszy związek ze zgonem wskutek progresji niewydolności krążenia niż z nagłym (HR dla HRT2 wynosiło odpowiednio 4,11 oraz 2,25). TS stanowił czynnik ryzyka wystąpienia każdego typu zgonu, gdy tymczasem TO jedynie umieralności ogólnej oraz śmiertelności wskutek niewydolności serca [376]. Najnowsza retrospektywna subanaliza badania MUSIC dotycząca CHF z LVEF > 35% i NYHA II-III wykazała w analizie wieloczynnikowej, że niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu, który wystąpił w ciągu 44-miesięcy u 15% były SDNN $\leq$ 86 ms, TS $\leq$ 2,5 ms/RR oraz QT end/RR > 0,21 w dzień. Obecność $\geq$ 2 nieprawidłowych czynników wiązała się z 30% 3-letnim ryzykiem zgonu oraz 12% ryzykiem zgonu nagłego. Ryzyko było podobne do tego, jakie zaobserwowano u chorych z LVEF $\leq$ 35% [438].

Wyniki obecnej pracy oraz innych badaczy wskazują, że patologiczne parametry HRT są czynnikiem niekorzystnego rokowania co do przeżycia chorych z DCM [25, 90].

W różnych podgrupach pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową i niewydolnością serca stwierdzano częstsze występowanie nieprawidłowych parametrów HRT [90, 101, 196, 372, 391, 393, 437, 442]. Sugerowany jest wpływ układu autonomicznego i odruchu z baroreceptorów jako podłoża wystąpienia zjawiska HRT, a te korelują z zaawansowaniem niewydolności serca [361, 364]. HRT może więc służyć za wskaźnik zaawansowania zastoinowej niewydolności krążenia oraz jej progresji [101, 196, 364, 376, 391].

7.6.12. Dynamika odstępu QT w 24 godzinnym badaniu ECG metodą holterowską.

Repolaryzacja komórek jest fazą potencjału czynnościowego kardiomiocytów, odgrywającą istotną rolę w powstawaniu MVT. Odstęp QT mierzony od początku zespołu komorowego do końca załamka T w odprowadzeniu V2 lub najdłuższy spośród 12 odprowadzeń spoczynkowego elektrokardiogramu uważane są za wskaźnik odpowiadający fazie repolaryzacji potencjału czynnościowego komórek. Dyspersja odstępu QT (QTd, *QT interwał dispersion*) czyli różnica pomiędzy najkrótszym i najdłuższym odstępem QT spośród 12 odprowadzeń spoczynkowego elektrokardiogramu uważane są za wskaźnik odpowiadający niejednorodności repolaryzacji miokardium komórek i była wielokrotnie wykorzystywana do identyfikacji chorych z różnymi schorzeniami predysponującymi do wystąpienia śmiertelnych epizodów arytmicznych [184, 552, 553]. W wielu pracach zwiększenie QTd

korelowało z wystąpieniem tachyarytmii komorowych u chorych z zespołem wydłużonego QT, niewydolnością krążenia, stabilną chorobą wieńcową, po zawale serca, kardiomiopatią przerostową [552, 553]. Jednakże wartość prognostyczna QTd w identyfikacji chorych z dużym ryzykiem zgonu sercowego, w tym nagłego zgonu oraz tachyarytmii komorowych jest niepewna, a wyniki badań są rozbieżne. Fakt ten może wynikać ze stosunkowo „nieprecyzyjnego” odzwierciedlania się w elektrokardiogramie dynamiki zmian repolaryzacji komórek w następstwie dynamicznych zmian częstości rytmu serca czy też wpływu układu autonomicznego na funkcję przez błonowych kanałów jonowych [184]. Kolejnym powodem są problemy techniczne związane z pomiarem odstępu QT, przede wszystkim z jednoznacznym ustaleniem końca załamka T. Bardzo niska jest więc powtarzalność pomiarów odstępu QT dokonywanych manualnie przez doświadczonych lekarzy oceniających ECG, jak też automatycznych opartych na różnych algorytmach komputerowych. Znaczenie ma także zmienność rytmu serca oraz parametry techniczne rejestracji ECG (liczba ocenianych odprowadzeń ECG, szybkość przesuwu oraz amplituda). Wyłączone z analizy są rejestracje z migotaniem przedsionków, liczną ektopią komorową, stymulacją serca, niskim woltażem załamka T, a czasami także z zaburzeniami przewodnictwa śródkomorowego lub podczas leczenia lekami antyarytmicznymi klasy I i III [552].

Dynamika QT obejmująca QTe-slope (nachylenie regresji liniowej między czasem trwania odstępu QT względem czasu trwania odstępu RR w czasie 24 godzinnego badania holterowskiego ECG) i średni skorygowany odstęp QT skorygowany do częstości rytmu zatokowego (najczęściej w oparciu o regułę Bazetta) są kolejnymi metodami oceny ryzyka nagłego zgonu sercowego.

Ograniczenia analizy QTe/RR slope są zależne bezpośrednio od możliwości dokonania pomiaru. Pacjenci z migotaniem przedsionków, rytmem stymulowanym oraz z wyjściowymi zaburzeniami repolaryzacji nie powinni być poddawani ocenie QTe/RR slope [184].

Spośród wielu parametrów oceniających repolaryzację komórek w prezentowanej obserwacji chorych z NIDCM ocenie poddano średni czas trwania skorygowanego odstępu QTc (mean QTc) w 24-godzinnej rejestracji holterowskiej ECG.

W badanej populacji chorych z NIDCM mean QTc wynosił $290 \div 642$ ms (średnio 437 ± 55 ms). Nie wykazano różnicy czasu trwania mean QTc dla chorych zmarłych w porównaniu do żyjących (448 ± 46 ms vs. 435 ± 56 ms, $p = 0,256$). Natomiast Watanabe E. i wsp. wykazali, że u chorych z zaawansowaną klinicznie CHF (NYHA $\geq$ III w 87 %,

śr. LVEF $41 \pm 12\%$), o mieszanej etiologii, leczonych według obowiązujących obecnie standardów w podgrupie zmarłych z przyczyn sercowych mean QT był dłuższy, QT/RR slope bardziej stromy w 24 godzinnej rejestracji ECG metodą holterowską, a także obniżona była dobową zmienność (amplituda) odstępu QT, QTc [546].

Pacjenci w prezentowanej obecnie populacji z NIDCM, u których wystąpiły epizody arytmiczne w czasie prospektywnej obserwacji mieli statystycznie dłuższy mean QTc (462 ± 48 ms vs. 431 ± 55 ms, $p = 0,004$ dla VTS oraz 458 ± 52 ms vs. 433 ± 55 ms, $p = 0,018$ dla VTE). Także Homs i wsp. stwierdzili, że automatycznie oceniany QTc w 24 godzinnym badaniu ECG metodą holterowską u chorych po zawale serca był istotnie dłuższy w podgrupie z wywiadem MVT lub wyresuscytowanych z powodu SCA ($p < 0,01$), częściej występowały epizody wydłużenia QTc > 500 ms, częściej stwierdzano wydłużenie QTc w nocy i w godzinach porannych [554]. Szydło i wsp. stwierdzili u chorych z dysfunkcją lewej komory po przebytych zawale serca ściany przedniej i z przebytych MVT, że QT/RR slope był bardziej stromy oraz nie stwierdzono jego zmienności dobowej [555]. Podobnie Bao i wsp. stwierdzili wydłużenie QTd, QTe/RR slope i QTp/RR slope u chorych z IDCM w porównaniu z osobami zdrowymi. QTd, QTe/RR slope, QTp/RR slope różniły się istotnie ($p < 0,05$) między IDCM+SCD, IDCM+bez SCD vs. kontrola ($p < 0,05$). QTe/RR slope i QTp/RR slope dla IDCM różniły się istotnie między chorymi z SCD vs. bez ($p < 0,05$) [556].

W prezentowanej obecnie obserwacji prospektywnej chorych z NIDCM wykazano także, że odstęp mean QTc dłuższy niż 441 ms wiązał się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem wszystkich analizowanych zdarzeń, tj. VTS, VTE i CD (HR wynosił odpowiednio 3,93; 3,24; 2,71).

Niekorzystny wpływ parametrów repolaryzacji w 24-godzinnej rejestracji ECG metodą holterowską na rokowanie u chorych z DCM, ICM i CHF stwierdzili wcześniej m.in. Iacoviello i wsp., Pathak i wsp., Watanabe E. i wsp., Cygankiewicz i wsp., Dobson i wsp., Szydło i wsp., Bao i wsp. [134, 184, 438, 546, 556-559]. Jedynie Watanabe E. i wsp. oceniali wartość rokowniczą mean QT w prognozowaniu zgonu sercowego, ale u chorych z CHF. Stwierdzili w analizie wieloczynnikowej, że dla pacjentów zaawansowaną klinicznie CHF (NYHA $\geq$ III w 87 %, śr. LVEF $41 \pm 12\%$), o mieszanej etiologii, leczonych według obowiązujących obecnie standardów, że mean QT > 413 ms zwiększał prawie 6-krotnie ryzyko zgonu sercowego (HR=5,92; 95% CI=2,09÷18,5; $p=0,001$), a dobową zmienność mean QT < 15 ms aż 11,7 – krotnie (HR=11,7; 95% CI=3,52÷50,3; $p=0,001$) [546]. Nie

znalazłam w dostępnych bazach oceny wartości predykcyjnej mean QT w zakresie oceny epizodów arytmicznych u chorych z NIDCM. Znaczenie rokownicze zaburzonej repolaryzacji oceniano wykorzystując inne jej parametry zmienności dobowej. Iacoviello i wsp. stwierdzili, że wydłużenie QTe-slope o 0,05 w badaniu ECG holterowskim sprzyjało wystąpieniu epizodu tachyarytmicznego (HR=1,38; 95% CI=1,02÷1,85; p=0,034) u pacjentów z umiarkowaną zaawansowaną NIDCM (śr. NYHA 1,8; śr. LVEF 34%, 36% nsVT, leczonych ACEI i β-adrenolitykami i bez sVT/VF) [184]. Wartość prospektywną wydłużonego QTe/RR slope >0,28 u chorych z CHF (NYHA II–III, ze śr. LVEF 27,8±9%, leczonych ACEI w 91% i β-adrenolitykami) stwierdzili także Pathak i wsp. Ryzyko względne wystąpienia SCD wynosiło 3,47 przy p=0,006 w analizie wieloczynnikowej, zaś dla umieralności ogólnej wynosiło 2,2 przy p=0,0055 w analizie jednoczynnikowej [134]. Jensen i wsp. u chorych po zawale serca stwierdzili w analizie jednoczynnikowej, że wydłużenie mean QTc o 10 ms w rejestracji holterowskiej ECG zwiększało ryzyko zgonu całkowitego i sercowego o 10%, zaś nagłego o 20% w czasie 3 letniej obserwacji prospektywnej [560]. Chevalier i wsp. wykazali u chorych po zawale serca włączonych do programu The Groupe d'Etude du Pronostic de l'Infarctus du Myocarde (GREPI) trial, że QTe/RR slope >0,18 w 24 godzinnej rejestracji holterowskiej ECG wykonanej w 2-gim tygodniu po zawale, był najsilniejszym predyktorem nagłego zgonu (RR= 6,07; 95% CI = 1,48÷24,95; p = 0,01) [559]. Dobson i wsp. stwierdzili u chorych z CHF włączonych do badania GISSI-HF, że zwiększona zmienność odstępu QT w 24 godzinnej rejestracji holterowskiej ECG oceniana pod postacią wskaźnika QTVI, będącego logarytmem indeksu znormalizowanego QT i znormalizowanego rytmu serca korelowała ze zwiększoną umieralnością ogólną i śmiertelnością sercową (HR= 4,0; 95% CI =1,8÷88, p=0,008) dla umieralności ogólnej i HR=4,4 (95% CI 1,9÷10,1; p=0,0006) dla zgonu sercowego; QTVI >-0,84 HR =2,0 (CI =1,1÷ 3,6, p=0,02) dla zgonu całkowitego i HR=2,1 (95% CI =1,1÷3,8; p=0,02) dla sercowego) [558]. Bao i wsp. udowodnili, że u chorych z IDCM wydłużony QTe/RR slope ≥ 0.210 i QTp/RR slope ≥ 0.190 były czynnikami ryzyka wystąpienia SCD u chorych z IDCM samodzielnie oraz łącznie z nsVT lub/i LVEF ≤ 35% [556]. Cygankiewicz i wsp. wykazali w subanalizie retrospektywnej badania MUSIC obejmującej chorych z CHF (z LVEF >35%, z NYHA II-III, z ICM i NIDCM i 44-miesięczną śmiertelnością wynoszącą 15%), że QT end/RR >0,21 w dzień był niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu, obok SDNN ≤86 ms i TS≤2,5 ms/RR. Obecność ≥2 nieprawidłowych wskaźników wiązała się z 30% 3-letnim ryzykiem zgonu oraz 12% ryzykiem zgonu nagłego. Śmiertelność w tej podgrupie była więc podobna do tej, jaką obserwuje się u chorych z LVEF ≤35% [438].

8. PODSUMOWANIE WYNIKÓW

1. Obniżona funkcja skurczowa lewej komory $\leq 35\%$ była najsilniejszym czynnikiem predysponującym do wystąpienia **zgonu sercowego**.
2. **Czynnikami ryzyka zwiększającymi ponad 5-krotnie wystąpienie zgonu sercowego były:**
 - nasilenie objawów niewydolności serca, zwłaszcza klasa III wg klasyfikacji NYHA,
 - HRT2, HRT1+HRT0 w analizie turbulencji rytmu zatokowego,
 - HRd $< 55/\text{min.}$ w 24 godzinnej rejestracji holterowskiej ECG.
3. W badanej populacji pacjentów z NIDCM **wykazano także, że następujące parametry były czynnikami predykcyjnymi wystąpienia zgonów sercowych:**
 - parametry turbulencji rytmu zatokowego (HRT): niższa wartość TS oceniana jako zmienna ciągła i dychotomiczna (TS patologiczne) oraz TO jako wartość zmienna dychotomiczna (TO patologiczne),
 - zwiększony LVEDD $\geq 65\text{mm}$ oraz LVESD $\geq 50\text{mm}$,
 - wiek ≥ 49 lat,
 - przewlekła niewydolność nerek,
 - SDNN ≤ 90 ms, czas trwania QTc mean > 441 ms oraz wystąpienie nsVT/sVT w rejestracji ECG metodą Holtera,
 - częstość rytmu zatokowego $> 90/\text{min.}$ oraz czas trwania odstępu PR > 200 ms w spoczynkowym ECG,
 - wystąpienie sVT/VF oraz adekwatnych interwencji ICD w czasie obserwacji prospektywnej (VTS).
4. **Nie posiadały wartości predykcyjnej wystąpienia zgonu sercowego w badanej populacji pacjentów z NIDCM następujące czynniki:**
 - parametr HRT – TO oceniany jako zmienna ciągła,
 - płeć żeńska,
 - etiologia NIDCM,
 - choroby współistniejące: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, czynnościowa niedomykalność mitralna, przewlekła choroba płuc (COPD lub astma), choroba nowotworowa w wywiadzie,
 - występowanie omdleń przed włączeniem do obserwacji,

- obciążenie epizodem nagłego zatrzymania krążenia, częstoskurczu komorowego utrwalonego lub migotania komór przed włączeniem do obserwacji,
 - wywiad wszczepienia ICD, w tym także czas wszczepienia i wskazania do jego implantacji,
 - liczba VPBs oraz charakterystyka częstoskurczów komorowych (liczba pobudzeń w salwie, częstość rytmu, czas trwania, liczba epizodów) w badaniu holterowskim ECG,
 - zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego ocenianego jako wydłużenie czasu trwania zespołu QRS > 120 ms lub obecność LBBB w spoczynkowym ECG.
5. **Najsilniejszymi czynnikami** predysponującymi do wystąpienia **epizodów arytmicznych (VTS) oraz złożonego arytmicznego punktu końcowego (VTE)** w analizie jednoczynnikowej były:
- wszczepienie ICD,
 - epizod nagłego zatrzymania krążenia, częstoskurczu komorowego utrwalonego lub migotania komór przed włączeniem do obserwacji prospektywnej
6. **Czynnikami mającymi wartość predykcyjną** w przewidywaniu **VTS oraz VTE** w badanej populacji pacjentów z NIDCM okazały się także:
- **częstość rytmu zatokowego w spoczynkowym ECG > 80 /min. (jako jedyny parametr zmniejszył 5-krotnie ryzyko wystąpienia VTS i VTE),**
 - **spośród parametrów turbulencji rytmu zatokowego (HRT) : HRT2 vs. HRT0 jedynie dla VTS,**
 - ponadto następujące czynniki predysponowały do wystąpienia VTS i VTE:
 - ✓ występowanie omdleń przed włączeniem do obserwacji,
 - ✓ wiek ≥ 49 lat,
 - ✓ HRd < 55/min. oraz czas trwania QTc mean > 441 ms w holterowskiej rejestracji ECG,
 - ✓ czas trwania odstępu PR > 200 ms oraz czas trwania zespołu QRS > 120 ms w spoczynkowym ECG,
 - ✓ typ wskazania do implantacji ICD (profilaktyka pierwotna vs. wtórna SCA),
 - ✓ wystąpienie VT/VF oraz adekwatnych interwencji ICD w czasie obserwacji.

7. W analizie jednoczynnikowej **nie stwierdzono** wartości predykcyjnej w przewidywaniu wystąpienia **VTS oraz VTE** dla następujących czynników:
 - parametry turbulencji rytmu zatokowego:
 - ✓ TO, TS, TO patol, TS patol – dla VTS i VTE,
 - ✓ łącznie oceniane i porównywane TO patol i TS patol czyli HRT dla VTS i VTE z wyjątkiem istotnie statystycznie niekorzystnego znaczenia HRT2 vs. HRT0 dla VTS,
 - płeć żeńska,
 - etiologia NIDCM,
 - choroby współistniejące: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek, czynnościowa niedomykalność mitralna, przewlekła choroba płuc (COPD lub astma), choroba nowotworowa w wywiadzie,
 - obniżona LVEF $\leq 35\%$, zwiększony LVEDD ≥ 65 mm oraz LVESD ≥ 50 mm,
 - nasilenie objawów klinicznych niewydolności serca ocenianych według klasyfikacji NYHA,
 - SDNN ≤ 90 ms,
 - liczba VPBs, wystąpienie nsVT/sVT oraz charakterystyka częstoskurczów komorowych w rejestracji ECG metodą holterowską,
 - obecność LBBB w spoczynkowym elektrokardiogramie.
8. **Spośród parametrów turbulencji rytmu zatokowego wartość predykcyjną** w przewidywaniu wystąpienia zgonów sercowych, epizodów arytmicznych (**VTS**) oraz złożonego arytmicznego punktu końcowego (**VTE**) w badanej populacji pacjentów z NIDCM wykazano dla:
 - TO ocenianej jako zmienna ciągła oraz dla HRT1,
 - niższej wartości TS ocenianej jako zmienna ciągła, TO patol, TS patol, łącznie ocenianych TO patol z TS patol tj. HRT, w tym HRT2 vs. HRT0, HRT2 vs. HRT1, HRT1+HRT2 vs. HRT0 oraz HRT2 vs. HRT0+HRT1.
9. **Żaden z analizowanych parametrów turbulencji rytmu zatokowego nie był** czynnikiem predykcyjnym wystąpienia złożonego arytmicznego punktu końcowego, tj. VTE.
10. **Większość czynników predykcyjnych dla zgonu sercowego była odmienna niż dla** wystąpienia epizodów komorowych tachyarytmii oraz złożonego arytmicznego punktu końcowego dla badanej populacji chorych z NIDCM.

9. WNIOSKI

1. Badanie parametrów HRT jest nieinwazyjną metodą diagnostyczną, którą można zastosować do oceny ryzyka wystąpienia zgonu sercowego oraz złośliwych komorowych epizodów tachyarytmicznych u chorych z niewieńcopochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.
2. Dla optymalnego określenia ryzyka wystąpienia zgonu sercowego oraz złośliwych komorowych epizodów tachyarytmicznych u chorych z niewieńcopochodną kardiomiopatią rozstrzeniową należy uwzględniać także parametry echokardiograficzne, elektrokardiograficzne pochodzące z badania spoczynkowego i 24-godzinne oraz wywiadu klinicznego.
3. Większość czynników predykcyjnych dla zgonu sercowego różni się od czynników ryzyka dla wystąpienia komorowych epizodów tachyarytmicznych u chorych z niewieńcopochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.

10. OGRANICZENIA

Różnice między wynikami prezentowanej pracy a doniesieniami różnych badaczy mogły wynikać z odmienności selekcji chorych oraz wyboru parametrów przewidujących ryzyko wystąpienia ocenianych punktów końcowych.

Z ocenianej populacji z NIDCM zostali wykluczeni pacjenci z utrwalonym migotaniem przedsionków, z narzuconym rytmem przez stymulator oraz zarówno z bardzo liczną ektopią komorową jak też bez ektopii komorowej. Powodem takiej decyzji były ograniczenia związane z analizą HRT i HRV.

Analiza HRT możliwa jest tylko u pacjentów, u których występuje VPB oraz rytmem dominującym jest rytm zatokowy [353]. Metody tej nie można zastosować u chorych z utrwalonym migotaniem lub trzepotaniem przedsionków, z występującym blokiem zatokowo- przedsionkowym lub przedsionkowo-komorowym II i III stopnia oraz u osób, u których rytm serca jest narzucony przez kardiostymulator, a także w przypadku bradku VPB. Także analiza HRV nie jest możliwa w przypadku utrwalonego migotania przedsionków, rytmu serca narzuconego przez kardiostymulator oraz bardzo licznej VPB [326, 447, 448]. Znaczna zmienność rytmu serca podczas migotania przedsionków skutkuje także zmiennością trwania repolaryzacji z pobudzenia na pobudzenie i znacznie utrudnia ocenę odstępu QTc. Tymczasem część badaczy oceniało populacje chorych z NIDCM lub CHF, do których kwalifikowali chorych niezależnie od stwierdzanego dominującego rytmu (rytm zatokowy, migotanie przedsionków, rytm narzucony przez stymulator). Stwierdzono, że na rokowanie u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową niekorzystnie wpływało obciążenie migotaniem przedsionków [95, 98, 114, 179]. Wiadomo także, że brak VPB jest objawem korzystnym rokowniczo [259].

Niejednorodność etiologiczna kardiomiopatii rozstrzeniowej zakwalifikowanych chorych mogła mieć także wpływ na wyniki w prezentowanej pracy. Jakkolwiek większość (73%) stanowili pacjenci z idiopatyczną DCM, do obserwacji włączeni zostali również pacjenci z etiologią pozapalną i toksyczną (alkoholową i poantracyklinową). Trzy osoby miały wywiad rodzinnej DCM. Wykluczeni z obserwacji zostali chorzy z DCM wieńcopochodną, ze zdekompensowaną wadą zastawkową, a także z kardiomiopatią nadciśnieniową. U żadnego z chorych zakwalifikowanych jako IDCM nie wykonano biopsji endomiokardialnej,

co pomogłoby z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć bezobjawowe zapalenie mięśnia sercowego.

Większość dotychczasowych publikacji dotyczyła chorych z CHF o etiologii wieńc pochodnej lub mieszanej, obejmującej postać idiopatyczną i niedokrwinną, a niekiedy także nadciśnieniową lub w przebiegu zdekompensowanej wady zastawkowej. Natomiast badacze obserwujący chorych z NIDCM zazwyczaj włączali tylko pacjentów z IDCM, rzadziej były to populacje mieszane obejmujące także DCM pozapalną lub toksyczną. Stwierdzono, że na przebieg kliniczny mogła wpływać etiologia CHF [8, 31, 33-41, 115, 116, 126, 134, 136, 191, 197, 453, 492, 493, 494]. Poprawę kliniczną oraz korelującą z nią normalizację LVEF wiązano z przypadkami gojącego się zapalenia mięśnia sercowego, które wyjściowo traktowano jako IDCM [13, 16, 17, 19]. W obecnej pracy także zastosowano 1 miesięczny okres stabilności klinicznej poprzedzający włączenie do obserwacji, ale nie mogę wykluczyć, że był on zbyt krótki aby wychwycić odwracalnie przebiegające uszkodzenie mięśnia sercowego wskutek, np. zadziałania czynnika toksycznego.

W obecnie prezentowanej obserwacji większość (98%) pacjentów była leczona z powodu niewydolności krążenia, towarzyszących zaburzeń rytmu lub innych chorób przewlekłych. Chorzy byli standardowo leczeni ACEI i/lub sartanami (89%) oraz β -adrenolitykami (85,5%), niektórzy otrzymywali leki antyarytmiczne, digoksynę, leki moczopędne, przeciwplatekcyjne i przeciwkrzepliwne. Do obserwacji włączono także chorych ze wszczepionym ICD zarówno w ramach profilaktyki pierwotnej jak i wtórnej SCA oraz z zastosowaną resynchronizującą stymulacją. W obecnej pracy nie przedstawiono wpływu farmakoterapii na wystąpienie analizowanych końcowych zdarzeń. Powodem takiej decyzji był fakt, że nie przeprowadzono jeszcze oceny wprowadzonej ewentualnej zmiany farmakoterapii dokonywanej w okresie obserwacji. Nie analizowano także wpływu zastosowania stymulacji resynchronizującej, która także mogła wpłynąć na jakość życia i rokowanie chorych z zaawansowaną CHF.

Liczne badania kliniczne wykazały, że rokowanie u chorych z CHF i DCM istotnie zależy od zastosowanego leczenia. Na przestrzeni 30 lat badane populacje z NIDCM różniły się pod względem stosowanej farmakoterapii. W latach 80-tych chorzy z CHF nie byli leczeni ani ACEI ani β -adrenolitykami; stosowane były jedynie diuretyki, wazodylatatory i glikozydy naparstnicy. W latach 90-tych stosowano ACEI oraz rozpoczęto terapię β -adrenolitykami. Różnice dotyczyły także leczenia antyarytmicznego. Niektórzy badacze wykluczali z obserwacji chorych leczonych jakimkolwiek lekiem antyarytmicznym. Inni tych chorych uwzględniali, choć po publikacji wyników badania CAST farmakoterapię antyarytmiczną

ograniczano zazwyczaj do sotalolu i amiodaronu. Różnice dotyczyły także zastosowania ICD oraz stymulacji resynchronizującej, które jak udowodniono istotnie wpływało na przeżycie u chorych z zaawansowaną CHF.

Na wyniki w prezentowanej pracy mogło mieć wpływ zaawansowanie NIDCM ocenianego według klasyfikacji NYHA, obniżenia LVEF oraz obciążenia omdleniami o nieznanej etiologii lub MVT. Do obserwacji prospektywnej zakwalifikowano chorych z $LVEF \leq 45\%$ (średnią $31 \pm 10\%$) stabilnych klinicznie przez co najmniej 1 miesiąc. Wykluczono chorych z objawami zrekompensowanej niewydolności serca, tj. kwalifikujących się do klasy IV NYHA. Włączono chorych z objawami odpowiadającymi klasie NYHA I-III, (śr. $2,2 \pm 0,6$).

Część badaczy oceniała wyłącznie chorych z zaawansowaną (III - IV klasą NYHA) lub łagodną (klasa I-II NYHA) CHF, z istotnie obniżoną (śr. LVEF ok. 20%) lub łagodnie obniżoną funkcją skurczową lewej komory serca (śr. LVEF ok. 40%).

Nie prowadzono też wstępnej obserwacji tzw. „run-in phase” w celu wykluczenia ewentualnego odwracalnego uszkodzenia lewej komory (normalizacji LVEF i NYHA), które z reguły ujawnia się w okresie kilku pierwszych miesięcy od włączenia optymalnej terapii [16, 17, 19]. Wcześniej opisywane obserwacje chorych z NIDCM wykazały, że niezależnie od wstępnej klinicznej odpowiedzi na zastosowane leczenie niewydolności krążenia dalszy obraz kliniczny NIDCM może przebiegać dwutorowo – albo z szybką progresją dysfunkcji lewej komory, wysoką śmiertelnością oraz / lub koniecznością wykonania przeszczepu serca, albo z kliniczną poprawą, skojarzoną z poprawą lub normalizacją LVEF oraz odwróceniem niekorzystnej przebudowy lewej komory serca, ustąpieniem restrykcyjnego typu napływu mitralnego i zmniejszeniem czynnościowej niedomykalności mitralnej. W prezentowanym badaniu w czasie prospektywnej obserwacji dokonywano okresowej oceny LVEF i NYHA. Badanie echokardiograficzne z oceną LVEF wykonywano w okresie kwalifikacji, a następnie powtarzano co 12 miesięcy w okresie obserwacji. U części chorych jednak analizowane epizody wystąpiły przed wykonaniem kontrolnego badania echokardiograficznego. Ostatecznie w prezentowanej pracy nie analizowano zmiany LVEF oraz nasilenia klinicznych objawów CHF ocenianych według klasyfikacji NYHA i ich wpływu na wystąpienie ocenianych punktów końcowych w badanej populacji chorych z NIDCM.

Do obecnie prezentowanej prospektywnej obserwacji kwalifikowano pacjentów z historią omdleń o nieznanej etiologii, z utrwalonymi tachyarytmiami komorowymi oraz ze wszczepionym ICD niezależnie zarówno w ramach profilaktyki pierwotnej jak i wtórnej, jak też wyjściowo nieobciążonych powyższymi czynnikami ryzyka.

Część badaczy włączała do obserwacji wyłącznie chorych bez wywiadu omdleń, MVT czy też ICD. Inni badacze uwzględniali tylko chorych z epizodami arytmicznymi, albo oceniane populacje były mieszane.

W obecnej pracy do epizodów arytmicznych kwalifikowano nagłe zgony, SCA w przebiegu VF (po skutecznej resuscytacji) oraz adekwatne interwencje ICD. Kwalifikacja adekwatnej interwencji ICD oparta była o analizę zapisu ECG z pamięci ICD. Do analizy włączono wszystkie adekwatne interwencje. Część badaczy natomiast kwalifikowało adekwatną interwencję ICD jako epizod MVT tylko w przypadku, gdy dotyczyła szybkiego VT lub VF, albo współtowarzyszyły objawy kliniczne, np. omdlenie. W prezentowanej pracy nie wykonywano autopsji w przypadku zgonu pozaszpitalnego. Po śmierci zazwyczaj nie usuwano ICD do odczytu pamięci w celu stwierdzenia bezobjawowego MTV lub weryfikacji przyczyny nagłego zgonu. Stąd wystąpiły trudności przy kwalifikacji przyczyny zgonu w przypadkach, które miały miejsce bez obecności świadków lub lekarza. Wiadomo, że przyczyną nagłego zgonu u chorych z niewydolnością serca obok tachyarytmii komorowych mogą być bradyarytmie, rozkojarzenie elektromechaniczne, a także zator tętnicy płucnej lub rozwarstwienie aorty. Fakt ten mógłby decydować o różnicy między wynikami mojej pracy i innych grup badawczych.

W badanej populacji wystąpiły jedynie 2 zgony nagłe i 18 zgonów z powodu dekompensacji krążenia oraz 3 z przyczyn naczyniowych (udar niedokrwienny mózgu, krwotok podpajęczynówkowy, pęknięcie aorty brzusznej) oraz 3 z innych powodów (krwawienie z przewodu pokarmowego i choroba nowotworowa) w czasie obserwacji prospektywnej trwającej średnio 2,3 lata. Mała liczba nagłych zgonów mogła być następstwem zastosowania niefarmakologicznej profilaktyki SCD, czyli wszczepienia ICD u chorych z największym ryzykiem wystąpienia SCD. Nie oceniano czynników ryzyka wystąpienia SCD dla badanej populacji chorych z NIDCM, gdyż w wynikach analizy statystycznej nie stwierdzono znamienności.

W porównaniu z innymi badaczami różnice dotyczyły także wyboru poszczególnych parametrów, czynników ryzyka, a także punktów odcięcia. Ze względu na bardzo dużą liczbę zgromadzonych danych do analizy wybrano jedynie pojedyncze parametry, uznane we wcześniejszych publikacjach za znaczące rokowniczo lub takie, które przedstawiały wartość oryginalną lub oceniane były rzadziej. Wartość predykcyjną poszczególnych

ostatecznie włączonych do oceny parametrów dokonano jedynie w analizie jednoczynnikowej w obecnej pracy ze względu na jej obszerność. Fakt ten uniemożliwił jednak wykrycie potencjalnych zależności między poszczególnymi czynnikami rokowniczymi. Przeprowadzenie oceny wieloparametrycznej zaplanowano na następnym etapie pracy badawczej.

11. PIŚMIENNICTWO

1. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. i wsp. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807-1816.
2. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. i wsp. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 270-276.
3. Bozkurt B., Mann D.L. Heart failure caused of dilated cardiomyopathy. W: Mann D.L. Heart failure: a companion to Braunwald's Heart disease. Elsevier Inc., New York 2004; 387-415.
4. Richardson P., McKenna W., Bristow M. i wsp. Report of the 1995 World Health Organization / International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-842.
5. Mestroni L., Maisch B., McKenna W.J. i wsp. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 93-102.
6. Kühl U., Pauschinger M., Noutsias M. i wsp. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005; 111: 997-993.
7. Grünig E., Tasman J., Kucherer H. i wsp. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 186-194.
8. Piano M.R. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest* 2002; 121: 1638-1650.
9. Möller S. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002; 87: 9-15.
10. Mason J.W. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc. Res.* 2003; 60: 5-10.
11. Di Lenarda A., Pinamonti B., Mestroni L. i wsp. The natural history of dilated cardiomyopathy: a review of the Heart Disease Registry of Trieste. *Ital. Heart J. Suppl.* 2004; 5: 253-266.
12. Michels V.V., Driscoll D.J., Miller F.A. i wsp. Progression of familial and non-familial dilated cardiomyopathy: a long term follow up. *Heart* 2003; 89: 757-761.
13. Cicoira M., Zanolla L., Latina L. i wsp. Frequency, prognosis and predictors of improvement of left ventricular function in patients with classical clinical diagnosis of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.* 2001; 3: 323-330.
14. Steimle A.E., Stevenson L.W., Fonarow G.C. i wsp. Prediction of improvement in recent onset cardiomyopathy after referral for heart transplantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23: 553-559.
15. Dec G.W. Jr., Palacios I.F., Fallon J.T. i wsp. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. Clinical features, histologic correlates and clinical outcome. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 885-890.
16. Hall S.A., Cigarroa C.G., Marcoux L. i wsp. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 1154-1161.
17. Kawai K., Takaoka H., Hata K. i wsp. Prevalence, predictors and prognosis of reversal of maladaptive remodelling with intensive medical therapy in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 671-676.
18. Wojnicz R., Nowalany-Kozielska E., Wojciechowska C. i wsp. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 39-45.
19. Schaer B.A., Ammann P., Sticherling C. i wsp. Prophylactic implantable cardioverter defibrillator therapy in dilated cardiomyopathy: impact of left ventricular function. *Int J Cardiol.* 2006; 22: 108: 26-30.
20. Sugrue D.D., Rodeheffer R.J., Codd M.B. i wsp. The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy. A population-based study. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 117-123.
21. Dec G.W., Fuster V. Medical progress: Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 1564-1575.
22. Bänsch D., Antz M., Boczor S. i wsp. Primary prevention of sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy: The Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002; 105: 1453-1458.
23. Hohnloser S.H., Klingenhöben T., Bloomfield D. i wsp. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 2220-2224.

24. Grimm W., Alter P., Maisch B. Arrhythmia risk stratification with regard to prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with dilated cardiomyopathy. Results of MACAS, DEFINITE, and SCD-HeFT. *Herz* 2004; 29: 348–352.
25. Romeo F., Pelliccia F., Cianfrocca C. i wsp. Determinants of end stage idiopathic dilated cardiomyopathy: A multivariate analysis of 104 patients. *Clin. Cardiol.* 1989; 12: 387–392.
26. Saxon L., Stevenson W., Middlekauff H. i wsp. Predicting death from progressive heart failure secondary to ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1993; 72: 62–65.
27. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J. i wsp. Cardiac resynchronisation therapy with or without an implantable defibrillator in advanced heart failure (The COMPANION Study). *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2140–2150.
28. Kadish A., Dyer A., Daubert J.P. i wsp. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischaemic dilated cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2151–2158.
29. Desai A.S., Fang J.C., Maisel W.H. i wsp. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischaemic cardiomyopathy: a meta- analysis of randomised controlled trials. *J.A.M.A.* 2004; 292: 2874–2879.
30. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. i wsp. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure (the SCD-HeFT trial). *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 225–237.
31. Gavazzi A., De Maria R., Porcu M. i wsp. Dilated cardiomyopathy: a new natural history? The experience of the Italian Multicenter Cardiomyopathy Study (SPIC). *G. Ital. Cardiol.* 1995; 25: 1109–1125.
32. Prazak P., Pfisterer M., Osswald S., Buser P., Burkart F. Differences of disease progression in congestive heart failure due to alcoholic as compared to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 251–257.
33. Fauchier L., Babuty D., Poret P. i wsp. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 306–314.
34. Wahl P., Favier J.P., Zupan M., Roul G., Sacrez A. Course and prognosis of apparently primary congestive cardiomyopathies in chronic alcoholic patients. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris).* 1985; 34: 525–350.
35. Fernández-Solà J., Estruch R., Nicola's J.M. i wsp. Comparison of alcoholic cardiomyopathy in women versus men. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 481–485.
36. McKenna C.J., Codd M.B., McCann H.A. i wsp. Alcohol consumption and idiopathic dilated cardiomyopathy: a case control study. *Am. Heart J.* 1998; 135: 833–837.
37. Gavazzi A., De Maria R., Parolini M. i wsp. Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men. *Am. J. Cardiol.* 2000; 85: 1114–1118.
38. Fauchier L. Alcoholic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *Chest* 2003; 123: 1320 (letter).
39. Saini J., Rich M.W., Lyss A.P. Reversibility of severe left-ventricular dysfunction due to doxorubicin cardiotoxicity. Report of three cases. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 814–816.
40. Ikegawa T., Chino M., Hasegawa H. i wsp. Prognostic significance of 24-hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with dilative cardiomyopathy: a prospective study. *Clin. Cardiol.* 1987; 10: 78–82.
41. Allen A. The cardiotoxicity of chemiotherapeutic drugs. *Semin. Oncol.* 1992; 19: 529–542.
42. Aleksova A., Sabbadini G., Merlo M. i wsp. Natural history of dilated cardiomyopathy: from asymptomatic left ventricular dysfunction to heart failure - a subgroup analysis from the Trieste Cardiomyopathy Registry. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2009; 10: 699–705.
43. Ueda S. New approaches to blockade of the renin–angiotensin–aldosterone system: Evidence from randomized controlled trials (RCTs) of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II–receptor blockers - questions remain unsolved. *J. Pharmacol. Sci.* 2010; 113: 292–295.
44. Brodde O.E. β -adrenoceptor blocker treatment and the cardiac β -adrenoceptor-G-protein(s)-adenylyl cyclase system in chronic heart failure. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2007; 374: 361–372.
45. Zheng M., Zhu W., Han Q., Xiao R.P. Emerging concepts and therapeutic implications of β -adrenergic receptor subtype signalling. *Pharmacology & Therapeutics* 2005; 108: 257–268.
46. El-Armouche A., Eschenhagen T. β -adrenergic stimulation and myocardial function in the failing heart. *Heart Fail. Rev.* 2009; 14: 225–241.
47. Anh D., Marine J.E. Beta blockers as anti-arrhythmic agents. *Heart Fail. Rev.* 2004; 9: 139–147.
48. Ichihara A., Sakoda M., Kurauchi-Mito A. i wsp. New approaches to blockade of the renin–angiotensin–aldosterone system: Characteristics and usefulness of the direct renin inhibitor aliskiren. *J. Pharmacol. Sci.* 2010; 113: 296–300.
49. Šimko F., Šimko J. Heart failure and angiotensin-converting enzyme inhibition: problems and perspectives. *Physiol. Res.* 1999; 48: 1–8.
50. Lijnen P., Petrov V. Induction of cardiac fibrosis by aldosterone. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000; 32: 865–879.

51. Volpe M., Savoia C., de Paolis P., Ostrowska B., Tarasi D., Rubattu S. The renin-angiotensin system as a risk factor and therapeutic target for cardiovascular and renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: S173-S178.
52. Thohan V., Torre-Amione G., Koerner M.M. Aldosterone antagonism and congestive heart failure: a new look at an old therapy. *Curr. Opin. Cardiol.* 2004; 19: 301-308.
53. Atlas S.A. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J. Manag. Care Pharm.* 2007; 13: S9-S20.
54. Saini-Chohan H.K., Hatch G.M. Biological actions and metabolism of currently used pharmacological agents for the treatment of congestive heart failure. *Current Drug Metabolism* 2009; 10: 206-219.
55. Takai S., Jin D., Miyazaki M. New approaches to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: Chymase as an important target to prevent organ damage. *J. Pharmacol. Sci.* 2010; 113: 301-309.
56. Sharpe N. Pharmacologic effects on cardiac remodeling. *Current Heart Failure Reports* 2004; 1: 9-13.
57. Hawkins N.M., Petrie M.C., MacDonald M.R. i wsp. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1270-1281.
58. Shen X., Aronow W.S., Nair C.K. i wsp. Are the extent, location, and score of segmental wall motion abnormalities related to cardiac resynchronization therapy response? *Echocardiography* 2009; 26: 1136-1145.
59. Rüssel I.K., Götte M.J., de Roest G.J. i wsp. Loss of opposite left ventricular basal and apical rotation predicts acute response to cardiac resynchronization therapy and is associated with long-term reversed remodeling. *J. Card. Fail.* 2009; 15: 717-725.
60. Zaręba W., Zaręba K. Which patients with chronic heart failure should be referred for CRT-D implantation? Practical implications of current clinical research. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2010; 120: 95-102.
61. Huang Y., Wu W., Cao Y. i wsp. All cause mortality of cardiac resynchronization therapy with implantable cardioverter defibrillator: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Cardiol.* 2010; 145: 413-417.
62. Birnie D., De Kemp R.A., Ruddy T.D. i wsp. Effect of lateral wall scar on reverse remodeling with cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2009; 12: 1721-1726.
63. Tabereaux P.B., Doppalapudi H., Kay G.N. i wsp. Limited response to cardiac resynchronization therapy in patients with concomitant right ventricular dysfunction. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2010; 21:431-435.
64. Bertini M., Delgado V., den Uijl D.W. i wsp. Prediction of cardiac resynchronization therapy response: value of calibrated integrated backscatter imaging. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 2010; 3: 86-93.
65. Porciani C.M., Lilli A., Cappelli F. i wsp. Echo/Doppler-derived time intervals are able to predict left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2010; 11: 157-163.
66. Fornwalt B.K., Sprague W.W., BeDell P. i wsp. Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010; 121: 1985-1991.
67. Russo A.M., Nayak H., Verdino R. i wsp. Implantable cardioverter defibrillator events in patients with asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia: Is device implantation justified? *P.A.C.E.* 2003; 26: 2289-2295.
68. Tandri H., Griffith L.S., Tang T. i wsp. Clinical course and long-term follow-up of patients receiving implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm* 2006; 3: 762-768.
69. Alsheikh-Ali A.A., Homer M., Maddukuri P.V. i wsp. Time-dependence of appropriate implantable defibrillator therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008; 19: 784-789.
70. Giedrimas A., Giedrimiene D., Guertin D. i wsp. A comparison of outcomes for patients receiving implantable cardioverter defibrillators for primary vs secondary-prevention. *Conn. Med.* 2008; 72: 329-333.
71. Blumer J., Wolber T., Hellermann J. i wsp. Predictors of appropriate implantable cardioverter - defibrillator therapy during long - term follow-up of patients with coronary artery disease. *Int. Heart J.* 2009; 50: 313-321.
72. Stockburger M., Krebs A., Nitardy A. i wsp. Survival and appropriate device interventions in recipients of cardioverter defibrillators implanted for the primary versus secondary prevention of sudden cardiac death. *P.A.C.E.* 2009; 32: S16-S20.
73. Salukhe T.V., Briceno N.I., Ferenczi E.A. i wsp. Is there benefit in implanting defibrillators in patients with severe heart failure? *Heart.* 2010; 96: 599-603.
74. Marijon E., Trinquart L., Otmani A. i wsp. Predictors for short-term progressive heart failure death in New York Heart Association II patients implanted with a cardioverter defibrillator—the EVADEF study. *Am. Heart J.* 2010; 159: 659-664.
75. Keogh A.M., Baron D.W., Hickie J.B. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65: 903-908.

76. Korewicki J. Cardiac transplantation is still the method of choice in the treatment of patients with severe heart failure. *Cardiol. J.* 2009; 16: 493–499.
77. Cooper D.S., Jacobs J.P., Moore L. i wsp. Cardiac extracorporeal life support: state of the art in 2007. *Cardiology in the Young* 2007; 17: 104–115.
78. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. i wsp. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2388–2442.
79. Christiansen S., Klocke A., Autschbach R. Past, present, and future of long-term mechanical cardiac support in adults. *J. Card. Surg.* 2008; 23: 664–676.
80. Klotz S., Danserb A.H.J., Burkhoff D. Impact of left ventricular assist device (LVAD) support on the cardiac reverse remodeling process. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2008; 97: 479–496.
81. Brinkman W.T., Rosenthal J.E., Eichhorn E. i wsp. Role of percutaneous ventricular assist device in decision making for a cardiac transplant program. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88: 1462–1467.
82. Daneshmand M.A., Rajagopal K., Lima B. i wsp. Left ventricular assist device destination therapy versus extended criteria cardiac transplant. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 89: 1205–1210.
83. Jakovljevic D.G., George R.S., Donovan G. i wsp. Comparison of cardiac power output and exercise performance in patients with left ventricular assist devices, explanted (recovered) patients, and those with moderate to severe heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2010; 105: 1780–1785.
84. Smedira N.G., Hoercher K.J., Yoon D.Y. i wsp. Bridge to transplant experience: factors influencing survival to and after cardiac transplant. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 139: 1295–1305.
85. Brembilla-Perrot B., Alla F., Suty-Selton C. i wsp. Nonischemic dilated cardiomyopathy: results of noninvasive and invasive evaluation in 310 patients and clinical significance of bundle branch block. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2008; 31: 1383–1390.
86. Verma A., Sarak B., Kaplan A.J. i wsp. Predictors of appropriate implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapy in primary prevention patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2010; 33: 320–329.
87. Drożdż J., Krzemińska-Pakuła M., Plewka M. i wsp. Prognostic value of low-dose dobutamine echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Chest* 2002; 121: 1216–1222.
88. Phang R.S., Kang D., Tighiouart H., Estes N.A.M., Link M.S. High risk of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy presenting with syncope. *Am. J. Cardiol.*, 2006; 97: 416–420.
89. Aleksova A., Barbati G., Merlo M. i wsp. Deleterious impact of mild anemia on survival of young adult patients (age 45± 14 years) with idiopathic dilated cardiomyopathy: Data from the Trieste Cardiomyopathies Registry. *Heart Lung* 2010; 8: 1–8.
90. Miwa Y., Ikeda T., Sakaki K. i wsp. Heart rate turbulence as a predictor of cardiac mortality and arrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: a prospective study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2009; 20: 788–795.
91. Lapu-Bula R., Robert A., De Kock M. i wsp. Risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy: contribution of Doppler-derived left ventricular filling. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 779–785.
92. Schöeller R., Andresen D., Büttner P., Oezcelik K., Vey G., Schröder R. First- or second-degree atrioventricular block as a risk factor in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 720–726.
93. Scrutinio D., Napoli V., Passantino A. i wsp. Low-dose dobutamine responsiveness in idiopathic dilated cardiomyopathy: Relation to exercise capacity and clinical outcome. *Eur Heart J.* 2000; 21: 927–934.
94. Becker R., Haass M., Ick D. i wsp. Role of nonsustained ventricular tachycardia and programmed ventricular stimulation for risk stratification in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Basic Res. Cardiol.* 2003; 98: 259–266.
95. Baker R.L., Koeling T.M. Prognostic value of ambulatory electrocardiography monitoring in patients with dilated cardiomyopathy. *J. Electrocardiol.* 2005; 38: 64–68.
96. Tigen K., Karaahmet T., Tanalp A.C. i wsp. Value of clinical, electrocardiographic, echocardiographic and neurohumoral parameters in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Acta Cardiol.* 2008; 63: 207–212.
97. Costanzo-Nordin M.R., O’Connell J.B., Engelmeier R.S. i wsp. Dilated cardiomyopathy: functional status, hemodynamics, arrhythmias, and prognosis. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1985; 11: 445–453.
98. Grzybowski J., Bilińska Z.T., Rużyło W. i wsp. Determinants of prognosis in nonischemic dilated cardiomyopathy. *J. Card. Fail.* 1996; 2: 77–85.
99. Galinier M., Vialette J.C., Fourcade J. i wsp. QT interval dispersion as a predictor of arrhythmic events in congestive heart failure. Importance of aetiology. *Eur Heart J.* 1998; 19: 1054–1062.

- 100.Karcz M., Chojnowska L., Zareba W. i wsp. Sudden cardiac death: role of heart rate variability in dilated cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2003; 87: 75-81.
- 101.Grimm W., Schmidt G., Maisch B. i wsp. Prognostic significance of heart rate turbulence following ventricular premature beats in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003; 14: 819-824.
- 102.Lamparter S., Grimm W. Predictive value of high-sensitivity C-reactive protein in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2005; 28 Suppl 1: S233-236.
- 103.Fauchier L., Douglas J., Babuty D., Cosnay P., Fauchier J.P. QT dispersion in nonischemic dilated cardiomyopathy. A long-term evaluation. *Eur. J. Heart. Fail.* 2005; 7: 277-282.
- 104.Christ M., Klima T., Grimm W., Mueller H.H., Maisch B. Prognostic significance of serum cholesterol levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 691-699.
- 105.Schefer T., Wolber T., Binggeli C. i wsp. Long-term predictors of mortality in ICD patients with non-ischaemic cardiac disease: impact of renal function. *Europace.* 2008; 10: 1052-1059.
- 106.Zieliński T., Kurjata P., Korewicki J. on behalf of the participants of POLKARD-HF. Prognosis in patients with severe heart failure referred for heart transplantation-POLKARD-HF 2003-2007. *Int. J. Cardiol.* 2010; 19: 145: 242-244.
- 107.De Maria R., Gavazzi A., Caroli A. i wsp. Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy as an independent prognostic hallmark. Italian Multicenter Cardiomyopathy Study (SPIC) Group. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69: 1451-1457.
- 108.Keeling P.J., Goldman J.H., Slade A.K. i wsp. Prognosis of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Card. Fail.* 1995; 1: 337-345.
- 109.Fauchier L., Eder V., Casset-Senon D. i wsp. Segmental wall motion abnormalities in idiopathic dilated cardiomyopathy and their effect on prognosis. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 1504-1509.
- 110.Anselmino M., de Ferrari G.M., Massa R. i wsp. for the ALPHA Study Group Investigators. Predictors of mortality and hospitalization for cardiac causes in patients with heart failure and nonischemic heart disease: A subanalysis of the ALPHA Study. *PACE* 2009; 32:S214-S218.
- 111.Fauchier L., Babuty D., Cosnay P. i wsp. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristic and prognostic value. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 1009-1014.
- 112.Hofmann T., Meinertz T., Kasper W. i wsp. Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy: a multivariate analysis of prognostic determinants. *Am. Heart J.* 1988; 116: 1455-1463.
- 113.Rashba E.J., Estes N.A., Wang P. i wsp. Preserved heart rate variability identifies low-risk patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: Results from the DEFINITE trial. *Heart Rhythm*, 2006; 3: 281-286.
- 114.Aleksova A., Merlo M., Zecchin M. i wsp. Impact of Atrial Fibrillation on Outcome of Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: Data from the Heart Muscle Disease Registry of Trieste. *Clin. Med. Res.* 2010; 8: 142-149.
- 115.Baldasseroni S., Opasich C., Gorini M. i wsp. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: A report from the Italian network on congestive heart failure. *Am. Heart J.* 2002; 143: 398-405.
- 116.Likoff M.J., Chandler S.L., Kay H.R. Clinical determinant of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or ischaemic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 634-638.
- 117.Abramson S.V., Burke J.F., Kelly J.J. i wsp. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116: 888-895.
- 118.Juilliere Y., Barbier G., Feldman L. i wsp. Additional predictive value of both left and right ventricular ejection fractions on long term survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 1997; 18: 276-280.
- 119.Ahmed A., Rich M.W., Sanders P.W. i wsp. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 393-398.
- 120.Komajda M., Jais J.P., Reeves F. i wsp. Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 1990; 11: 824-831.
- 121.Zecchin M., Di Lenarda A., Gregori D. i wsp. Prognostic role of non-sustained ventricular tachycardia in a large cohort of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ital. Heart J.* 2005; 6: 721-727.
- 122.Meinertz T., Hofmann T., Kasper W. i wsp. Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1984; 53: 902-907.
- 123.Redfield M.M., Gersh B.J., Bailey K.R., Ballard D.J., Rodeheffer R.J. Natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy: effect of referral bias and secular trend. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 1921-1926.
- 124.Lewis J.F., Webber J.D., Sutton L.L. i wsp. Discordance in degree of left-ventricular dilatation in patients with dilated cardiomyopathy: Recognition and clinical implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 649-654.
- 125.Amiya E., Tanabe K., Ikari Y., Nakajima Y., Hara K. Prolonged QRS duration and severity of mitral regurgitation are unfavorable prognostic markers of heart failure in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ. J.* 2006; 70: 57-62.

126. Iuliano S., Fisher S.G., Karasik P.E., Fletcher R.D., Singh S.N. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am. Heart J.* 2002; 143: 1085-1091.
127. Olshausen K.V., Stienen U., Schwarz F., Kübler W., Meyer J. Long-term prognostic significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1988; 61: 146-151.
128. Fruhwald F.M., Dusleag J., Eber B. i wsp. Long-term outcome and prognostic factors in dilated cardiomyopathy. Preliminary results. *Angiology.* 1994; 45: 763-770.
129. Kim I.S., Izawa H., Sobue T. i wsp. Prognostic value of mechanical efficiency in ambulatory patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in sinus rhythm. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 1264-1268.
130. Unverferth D.V., Magorien R.D., Moeschberger M.L. i wsp. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1984; 54: 147-152.
131. Fauchier L., Babuty D., Cosnay P. i wsp. Long term prognostic value of time domain analysis of signal averaged electrocardiography in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2000; 85: 618-623.
132. Tigen K., Karaahmet T., Kahveci G. i wsp. N-terminal pro brain natriuretic peptide to predict prognosis in dilated cardiomyopathy with sinus rhythm. *Heart Lung Circ.* 2007; 16: 290-294.
133. Naqvi T., Goel R., Forrester J. i wsp. Myocardial contractile reserve on dobutamine echocardiography predicts late spontaneous improvement in cardiac function in patients with recent onset idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1437-1544.
134. Otasević P., Popović Z., Pratali L. i wsp. Right vs. left ventricular contractile reserve in one-year prognosis of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: assessment by dobutamine stress echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr.* 2005; 6: 429-434.
135. Pathak A., Curnier D., Fourcade J. i wsp. QT dynamicity: a prognostic factor for sudden death in chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2005; 7: 269-275.
136. Vrtovec B., Delgado R., Zewail A. i wsp. Prolonged QTc interval and B-natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1764-1769.
137. Cohn J.N., Johnson G., Shabetai R. i wsp. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 1993; 87: V15-V16.
138. Hossein-Nia M., Baig K., Goldman J. i wsp. Creatine kinase isoforms as circulating markers of deterioration in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin. Cardiol.* 1997; 20: 55-60.
139. Madsen B.K., Rasmussen V., Hansen J.F. Predictors of sudden death and death from pump failure in congestive heart failure are different. Analysis of 24 h Holter monitoring, clinical variables, blood chemistry, exercise test and radionuclide angiography. *Int. J. Cardiol.* 1997; 58: 151-162.
140. Tsutamoto T., Hisanaga T., Wada A. i wsp. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin -6 is an important prognostic predictor in patient with CHF. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 391-398.
141. Koglin J., Pehlivanli S., Schwaiblmair A. i wsp. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 1934-1941.
142. Sato Y., Yamada T., Taniguchi R. i wsp. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation* 2001; 103: 369-374.
143. Jourdain P., Jondeau G., Funck F. i wsp. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 1733-1739.
144. Metra M., Nodari S., Parrinello G. i wsp. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur. J. Heart Fail.* 2007; 9: 776-786.
145. Nishii M., Inomata T., Takehana H. i wsp. Prognostic utility of B-Type Natriuretic Peptide assessment in stable low-risk outpatients with nonischemic cardiomyopathy after decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 2329-2335.
146. Tigen K., Karaahmet T., Cevik C. i wsp. Prognostic utility of anemia and Pro-B-Type Natriuretic Peptide in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and normal renal function. *Am. J. Med. Sciences.* 2009; 337: 109-115.
147. Deswal A., Petersen N., Feldman A. i wsp. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: An analysis of the cytokine database from the vesnarinon trial (VEST). *Circulation* 2001; 103: 2055-2059.
148. Hu C.L., Li Y.B., Zou Y.G. i wsp. Troponin T measurement can predict persistent left ventricular dysfunction in peripartum cardiomyopathy. *Heart* 2007; 93: 488-490.
149. Hammond E.H., Menlove R.L., Anderson J.L. Predictive value of immunofluorescence and electron microscopic evaluation of endomyocardial biopsies in the diagnosis and prognostic of myocarditis and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 1987; 114: 1055-1065.
150. Yi G., Goldman J.H., Keeling P.J., i wsp. Heart rate variability in idiopathic cardiomyopathy: relation to disease severity and prognosis. *Heart* 1997; 77: 108-114.

151. Grimm W., Christ M., Sharkova J., Maisch B. Arrhythmia risk prediction in idiopathic dilated cardiomyopathy based on heart rate variability and baroreflex sensitivity. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2005; 28 Suppl 1: S202-206.
152. Cianfrocca C., Pelliccia F., Nigri A., Critelli G. Resting and ambulatory ECG predictors of mode of death in dilated cardiomyopathy. *J. Electrocardiol.* 1992; 25: 295-303.
153. Grimm W., Steder U., Mentz V. i wsp. QT dispersion and arrhythmic events in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 458-461.
154. Berger R.D., Kasper E.K., Baughman K.L. i wsp. Beat-to-beat QT interval variability. Novel evidence for repolarization liability in ischaemic and nonischaemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96: 1557-1565.
155. Sakabe K., Ikeda T., Sakata T. i wsp. Comparison of T-wave alternans and QT interval dispersion to predict ventricular tachyarrhythmia in patients with dilated cardiomyopathy and without antiarrhythmic drugs. A prospective study. *Jpn. Heart J.* 2001; 42: 451-457.
156. Kitamura H., Ohnishi Y., Okajima K. i wsp. Onset heart rate of microvolt-level T-wave alternans provides clinical and prognostic value in nonischemic dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 295-300.
157. De Maria R., Gavazzi A., Recalcati F. i wsp. Comparison of clinical findings in idiopathic dilated cardiomyopathy in women versus men. The Italian Multicenter Cardiomyopathy Study Group (SPIC). *Am. J. Cardiol.* 1993; 72: 580-585.
158. Grimm W., Glaveris C., Hoffmann J. i wsp. Arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy based on echocardiography and 12-lead, signal-averaged, and 24-hour Holter electrocardiography. *Am. Heart J.* 2000; 140: 43-51.
159. Zecchin M., Di Lenarda A., Gregori D. i wsp. Are nonsustained ventricular tachycardias predictive of major arrhythmias in patients with dilated cardiomyopathy on optimal medical treatment? *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2008; 31: 290-299.
160. Xiao H.B., Roy C., Fujimoto S., Gibson D.G. Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 1996; 53: 163-170.
161. Fei L., Goldman J.H., Prasad K. i wsp. QT dispersion and RR variations on 12-lead ECGs in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 258-263.
162. Grimm W., Christ M., Bach J. i wsp. Non-invasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003; 108: 2883-2891.
163. Olshausen K.V., Witt T., Pop T. Sudden cardiac death while wearing a Holter monitor. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 381-386.
164. Silverman M.E., Pressel M.D., Brackett J.C. i wsp. Prognostic value of the signal averaged electrocardiogram and prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 460-464.
165. Chen X., Shenasa M., Borggrefe M. i wsp. Role of programmed ventricular stimulation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and documented sustained ventricular tachyarrhythmias: inducibility and prognostic value in 102 patients. *Eur. Heart J.* 1994; 15: 76-82.
166. Grimm W., Christ M., Maisch B. Long runs of non-sustained ventricular tachycardia on 24-hour ambulatory electrocardiogram predict major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 2005; 28 (suppl 1): S207-S210.
167. Okutucu S., Oto A. Risk stratification in nonischemic dilated cardiomyopathy: current perspectives. *Cardiol. J.* 2010; 17: 219-229.
168. Meinertz T., Hofmann T., Kasper W., Just H. Determinants of the prognosis in dilated cardiomyopathy: significance of ventricular cardiac arrhythmias. *Herz.* 1985; 10: 134-137.
169. Fauchier L., Babuty D., Cosnay P. i wsp. Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 1203-1207.
170. de Sousa M. R., Morillo C. A., Rabelo F. T. i wsp. Non-sustained ventricular tachycardia as a predictor of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: A meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10: 1007-1014.
171. Brembilla-Perrot B., Donetti J., de la Chaise A.T., Sadoul N., Aliot E., Juilliere Y. Diagnostic value of ventricular stimulation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 1991; 121: 1124-1131.
172. Middlekauff H.R., Stevenson W.G., Stevenson L.W., Saxon L.A. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 110-116.
173. Fruhwald F.M., Eber B., Schumacher M. i wsp. Syncope in dilated cardiomyopathy is a predictor of sudden cardiac death. *Cardiology* 1996; 87: 177-180.

174. Knight B.P., Goyal R., Pelosi F. i wsp. Outcome of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and unexplained syncope treated with an implantable defibrillator. *J. Am. Coll. Cardiol* 1999; 33: 1964-1970.
175. Singh S.K., Link M.S., Wang P.J., Homoud M., Estes N.A. 3rd. Syncope in the patient with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2004; 27: 97-100.
176. Salerno-Uriarte J.A., De Ferrari G.M., Klersy C. i wsp. on behalf of ALPHA Study Group Investigators. Prognostic value of T-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy: results of the ALPHA Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 1896-904.
177. De Ferrari G.M., Sanzo A. T-wave alternans in risk stratification of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: can it help to better select candidates for ICD implantation? *Heart Rhythm.* 2009; 6 (3 Suppl): S29-35.
178. Raitt M.H., Renfro E.G., Epstein A.E. i wsp. "Stable" ventricular tachycardia is not a benign rhythm. Insight from the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) registry. *Circulation* 2001; 103: 244-252.
179. Zecchin M., Lenarda A.D., Bonin M. i wsp. Incidence and predictors of sudden cardiac death during long-term follow-up in patients with dilated cardiomyopathy on optimal medical therapy. *Ital. Heart J.* 2001; 2: 213-221.
180. Berkowitsch A., Guettler N., Neumann T. i wsp. Prognostic significance of heart rate turbulence in ICD patients with DCM. The XIIth World Congress of Cardiac Pacing and Electrophysiology Hong Kong 19-22.02.2003, 299-303.
181. Mancini D.M., Wonk K.L., Simson M. Prognostic value of an abnormal signal averaged electrocardiogram in patients with nonischemic congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 87: 1083-1092.
182. Keeling P.J., Kulakowski P., Yi G., Slade A.K., Bent S.E., McKenna W.J. Usefulness of signal-averaged electrocardiogram in idiopathic dilated cardiomyopathy for identifying patients with ventricular arrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 1993; 72: 78-84.
183. Yi G., Keeling P.J., Goldman J.H., Jian H., Poloniecki J., McKenna W.J. Prognostic significance of spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 494-497.
184. Iacoviello M., Forleo C., Guida P. i wsp. Ventricular repolarization dynamicity provides independent prognostic information toward major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 225-231.
185. Zecchin M., Di Lenarda A., Proclemmer A. i wsp. The role of implantable cardioverter defibrillator for primary vs secondary prevention of sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Europace* 2004; 6: 400-406.
186. Lee T.H., Hamilton M.A., Stevenson L.W., i wsp. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1993; 15: 672-676.
187. Grimm W., Hoffmann J.J., Müller H.H., Maisch B. Implantable defibrillator event rates in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, nonsustained ventricular tachycardia on Holter and a left ventricular ejection fraction below 30%. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 780-787.
188. Di Lenarda A., Secoli G., Perkan A. i wsp. Changing mortality in dilated cardiomyopathy. The Heart Muscle Disease Study Group. *Br. Heart J.* 1994; 72: S46-S51.
189. Klingenhöben T., Ptaszynski P., Hohnloser S.H. i wsp. Heart rate turbulence and other autonomic risk markers for arrhythmia risk stratification in dilated cardiomyopathy. *J. Electrocardiol.* 2008; 41: 306-311.
190. Purcell I.F., Poole-Wilson P.A. Heart failure: why and how to define it? *Eur. J. Heart Fail.* 1999; 1: 7-10.
191. Ponikowski P., Anker S.D., Chua T.P. i wsp. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol* 1997; 79: 1645-1650.
192. Szabó B.M., van Veldhuisen D.J., van der Veer N. i wsp. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 978-980.
193. Szymanowska K., Piątkowska A., Nowicka A. i wsp. Clinical significance of heart rate turbulence assessment in patients with chronic heart failure. *Kardiol. Pol.* 2008; 66: 1289-1295.
194. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *LANCET* 1999; 353: 2001-2007.
195. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
196. Moore R.K., Groves D.G., Barlow P.E. i wsp. Heart rate turbulence and death due to cardiac decompensation in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2006; 8: 585-590.
197. Casaleggio A., Maestri R., La Rovere M.T., Rossi P., Pinna G.D. Prediction of sudden death in heart failure patients: a novel perspective from the assessment of the peak ectopy rate. *Europace* 2007; 9: 385-390.

- 198.Trzos E., Krzemińska-Pakuła M., Rechciński T. i wsp. Heart rate turbulence in patients with chronic heart failure. *Kardiol. Pol.* 2008; 66: 1183-90; discussion 1191-1193.
- 199.Mosterd A., Hoes A.W., de Bruyne M.C. i wsp. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in general population; the Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 1999; 20: 447-455.
- 200.Ho K.K., Pinsky J.L., Kannel W.B., Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 6A-13A.
- 201.Ceia F., Fonseca C., Mota T. i wsp. Prevalence of chronic heart failure in South Western Europe: EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 531-539.
- 202.Redfield M.M., Jacobsen S.J., Burnett J.C. Jr. i wsp. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *J.A.M.A.* 2003; 289: 194-202.
- 203.MacIntyre K., Capewell S., Stewart S. i wsp. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66547 patients hospitalised between 1986-1995. *Circulation* 2000; 102: 1126-1131.
- 204.Mosterd A., Reitsma J.B., Grobbee D.E. Angiotensin converting enzyme inhibition and hospitalisation rates for heart failure in the Netherlands, 1980 to 1999: the end of an epidemic? *Heart* 2002; 87: 75-76.
- 205.Blackledge H.M., Tomlinson J., Squire I.B. Prognosis for patients with newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. *Heart* 2003; 89: 615-620.
- 206.Baker D.W., Einstadter D., Thomas C. i wsp. Mortality trends for 23505 Medicare patients hospitalised with heart failure in Northeast Ohio, 1991 to 1997. *Am. Heart J.* 2003; 146: 258-364.
- 207.Schaufelberger M., Swedberg K., Koster M. i wsp. Decreasing one-year mortality and hospitalisation rates for heart failure in Sweden; Data from Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 300-307.
- 208.Stewart S., MacIntyre K., Hole D.J. i wsp. More “malignant” than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2001; 3: 315-322.
- 209.Levy D., Kenchaiah S., Laerson M.G. i wsp. Long – term trends in the incidence of the survival with heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1397-1402.
- 210.Stewart S., MacIntyre K., Capewell S., McMurray J.J. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart* 2003; 89: 49-53.
- 211.Roger V.L., Weston S.A., Redfield M.M. i wsp. Trends in heart failure incidence in community-based population. *J.A.M.A.* 2004; 292: 344-350.
- 212.Braunstein J.B., Anderson G.F., Gerstenblith G. i wsp. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1226-1233.
- 213.Rywik T.M., Zielinski T., Piotrowski W. i wsp. Heart failure patients from hospital settings in Poland: population characteristics and treatment patterns, a multicenter retrospective study. *Cardiol. J.* 2008; 15: 169–180.
- 214.Hobbs F.D., Kenkre J.E., Roalfe A.K. i wsp. Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life: a cross-sectional study comparing common chronic cardiac and medical disorders and a representative adult population. *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1867-1876.
- 215.Stewart S., MacIntyre K., MacLeod M.M. i wsp. Trends in hospitalisation for heart failure in Scotland, 1990-1996. An epidemic that has reached its peak? *Eur. Heart J.* 2001; 22: 209-217.
- 216.Cowie M.R., Fox K.F., Wood D.A. i wsp. Hospitalisation of patients with heart failure: a population-based study. *Eur. Heart J.* 2002; 23: 877-885.
- 217.Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. i wsp. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure (COPERNICUS). *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1651–1658.
- 218.Dargie H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001; 357: 1385–1390.
- 219.Poole – Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. i wsp. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
- 220.Komajda M., Lutiger B., Madeira H. i wsp. Tolerability of carvedilol and ACE-inhibition in mild heart failure. Results from CARMEN (Carvedilol ACE-inhibitor Remodeling Mild CHF EvaluationN). *Eur J. Heart Fail.* 2004; 6: 467-475.
- 221.Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. i wsp. Randomised trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215-225.
- 222.CONSENSUS Trial Study group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of a Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1429–1435.

223. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 685–691.
224. Køber L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E., Bagger H. i wsp. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1670–1676.
225. Cleland J.G., Erhardt L., Murray G. i wsp. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. *Eur. Heart J.* 1997; 18: 41–51.
226. Domanski M., Exner D., Borkowf C. i wsp. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 598–604.
227. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. i wsp.; Investigators The HOPE Study. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
228. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. i wsp. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure (RALES). *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709–717.
229. Pitt B., Remme W., Zannad F. i wsp. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction (EPHESUS). *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1309–1321.
230. Cowie M.R., Wood D.A., Coat A.J. i wsp. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000; 83: 505–510.
231. Hogg K., Swedberg K., McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 317–327.
232. Senni M., Redfield M.M. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 1277–1282.
233. Lenzen M.J., Scholte O.P., Reimer W.J. i wsp. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the European Heart Survey. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1214–1220.
234. Carson P., Anand I., O'Connor C. i wsp. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillator Therapies in Heart Failure (COMPANION) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 2329–2334.
235. Prori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundquist L. i wsp. Task Force on Sudden Cardiac Death. European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1374–1450.
236. Kjekshus J. Arrhythmias and mortality in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65: 42i–48i.
237. Actuarial risk of sudden death while waiting cardiac transplantation in patients with atherosclerotic heart disease. DEFIBRILAT Study Group. *Am. J. Cardiol.* 1991; 68: 545–546.
238. Luu M., Stevenson W.G., Stevenson L.W. i wsp. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* 1989; 80: 1675–1680.
239. Tamburro P., Wilber D. Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 1992; 124: 1035–1045.
240. Stevenson W.G., Stevenson L.W., Middlekauff H.R. i wsp. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. *Circulation* 1993; 88: 2953–2961.
241. Kelly P., Coats A. Variation In mode of sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 1997; 18: 879–890.
242. Hinkle L.E. Jr., Thaler H.T. Clinical classification of cardiac deaths. *Circulation* 1982; 65: 457–464.
243. Greene H.L., Richardson D.W., Barker A.H. i wsp. Classification of deaths after MI as arrhythmic or nonarrhythmic (The Cardiac Arrhythmia pilot Study). *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 1–6.
244. Zipes D.P., Wellens H.J.J. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98: 2334–2351.
245. Antezano E.S. Sudden cardiac death. *J. Intensive Care Med.* 2003; 18: 313–329.
246. Schmidt G., Malik M., Barthel P. i wsp. Heart rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353: 1390–1396.
247. Ghuran A., Reid F., La Rovere M.T. i wsp. ATRAMI Investigators. Heart rate turbulence based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy). *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 184–190.
248. Berkowitsch A., Guettler N., Neumann T. i wsp. Risk stratification using heart rate turbulence and ventricular arrhythmia in MADIT II: usefulness and limitations of a 10-minute holter recording. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2004; 9: 270–279.
249. Blanck Z., Dhala A., Deshpande S., Sra J., Jazayeri M., Akhtar M. Bundle branch reentrant ventricular tachycardia: cumulative experience in 48 patients. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1993; 4: 253–262.

250. de Bakker J.M., van Capelle F.J., Janse M.J. i wsp. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation* 1988; 77: 589-606.
251. Vermeulen J.T. Mechanisms of arrhythmias in heart failure. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1998; 9: 208-221.
252. Pierpont G.L., Francis G.S., DeMaster E.G. i wsp. Heterogeneous myocardial catecholamine concentrations in patients with congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1987; 60: 316-321.
253. Beau S.L., Tolley T.K., Saffitz, J.E. Heterogeneous transmural distribution of beta-adrenergic receptor subtypes in failing human hearts. *Circulation* 1993; 88: 2501-2509.
254. Dargie H.J., Cleland J.G., Leckie B.J., Inglis C.G., East B.W., Ford I. Relation of arrhythmias and electrolyte abnormalities to survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1987; 75 (5 Pt 2): IV98- 107.
255. Coronel R., Fiolet J.W., Wilms-Schopman F.J. i wsp. Distribution of extracellular potassium and its relation to electrophysiologic changes during acute myocardial ischemia in the isolated perfused porcine heart. *Circulation* 1988; 77: 1125-1138.
256. Pye M.P., Cobbe S.M. Arrhythmogenesis in experimental models of heart failure: The role of increased load. *Cardiovasc. Res.* 1996; 32: 248-257.
257. Myerburg R.J., Kessler K.M., Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 85: I 2-10
258. Myerburg R.J., Castellanos A. Cardiac Arrest and Sudden Cardiac Death. In: Braunwald E., ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5th Ed. New York: WB Saunders. 1997: 742-779.
259. Huikuri H.V., Castellanos A., Myerburg R.J. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1473-1482.
260. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2010 Update. A report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: e46-e215
261. Nichol G., Rumsfeld J., Eigel B. i wsp. Essential features of designating out-of-hospital cardiac arrest as a reportable event a scientific statement from the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008; 117: 2299-2308.
262. Nichol G., Thomas E., Callaway C.W. i wsp. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *J.A.M.A.* 2008; 300: 1423-1431.
263. Kreutziger J., Wenzel V. Overcoming frustration about neutral clinical studies in cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2009; 80: 723-725.
264. Sakai T., Iwami T., Tasaki O. i wsp. Incidence and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest with shock-resistant ventricular fibrillation: Data from a large population-based cohort. *Resuscitation*. 2010; 81: 956-961.
265. PAD Investigators. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 637- 646.
266. Weisfeldt M.L., Sitlani C.M., Ornato J.P. i wsp. Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system. Evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 1713-1720.
267. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 549 -556.
268. Bernard S.A., Gray T.W., Buist M.D. i wsp. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 557-563.
269. Sterz F., Holzer M., Roine R. i wsp. Hypothermia after cardiac arrest: a treatment that works. *Curr. Opin. Crit. Care* 2003; 9: 205-210.
270. McMurray J., Køber L., Robertson M. i wsp. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 531-532.
271. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 293-302.
272. Cohn J., Johnson G., Ziesche S. i wsp. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure . VA Cooperative Vasodilator Heart Failure Trial II (V-HeFT-II). *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 303-310.
273. Gavras I., Gavras H. The antiarrhythmic potential of angiotensin II antagonism: experience with losartan. *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 512-517.
274. Cohn J., Tognoni G., Investigators VHFT. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1667-1675.

275. Jong P., Demers C., McKelvie R. i wsp. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 463–470.
276. McMurray J.J., Ostergren J., Swedberg K. i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–771.
277. Granger C.B., McMurray J.J., Yusuf S. i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772–776.
278. Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J. i wsp. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1893–1906.
279. Davies J.I., Miles D., Witham M.D., Struthers A.D. Autonomic effects of spironolactone and MR blockers in heart failure. *Heart Failure Reviews* 2005; 10: 63–69.
280. Wei J., Ni J., Huang D., Chen M., Yan S., Peng Y. The effect of aldosterone antagonists for ventricular arrhythmia: A meta-analysis. *Clin. Cardiol.* 2010; 33: 572–577.
281. Goldberger J.J., Subacius H., Schaechter A. i wsp. Effects of statin therapy on arrhythmic events and survival in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 1228–1233.
282. Vyas A.K., Guo H., Moss A.J. i wsp. Reduction in ventricular tachyarrhythmias with statins in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT II). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 769–773.
283. Krum H., Bailey M., Meyer W. i wsp. Impact of statin therapy on clinical outcomes in chronic heart failure patients according to beta-blocker use: Results of CIBIS II. *Cardiology* 2007; 108: 28–34.
284. Dickinson M.G., Ip J.H., Olshansky B. i wsp. Statin use was associated with reduced mortality in both ischemic and nonischemic cardiomyopathy and in patients with implantable defibrillators: Mortality data and mechanistic insights from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Am. Heart J.* 2007; 153: 573–578.
285. Domanski M., Coady S., Fleg J., Tian X., Sachdev V. Effect of statin therapy on survival in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy (from the Beta Blocker Evaluation of Survival Trial [BEST]). *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 1448–1450.
286. Lipinski M.J., Cauthe C.A., Biondi-Zoccai G.G.L. i wsp. Meta-analysis of randomized controlled trials of statins versus placebo in patients with heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104: 1708–1716.
287. Desai H., Aronow W.S., Ahn C. i wsp. Incidence of appropriate cardioverter-defibrillator shocks and mortality in patients with heart failure treated with combined cardiac resynchronization plus implantable cardioverter-defibrillator therapy versus implantable cardioverter-defibrillator therapy. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2010; 15: 37–40.
288. Echt D.S., Liebson P.R., Mitchell B. i wsp. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 781–788.
289. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II (CAST II) Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 227–233.
290. Waldo A.L., Camm A.J., de Ruyter H. i wsp. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet* 1996; 348: 7–12.
291. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group (DIG). *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 525–533.
292. Torp-Pedersen C., Moller M., Bloch-Thomsen P.E. i wsp. Arrhythmia TDlo, Mortality on Dofetilide Study Group. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction (DIAMOND-CHF). *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 857–865.
293. Teerlink J.R., Jalaluddin M., Anderson S. i wsp. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE Investigators. *Circulation* 2000; 101: 40–46.
294. Køber L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J. i wsp. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure (ANDROMEDA). *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2678–2687.
295. Burkart F., Pfisterer M., Kiowski W. i wsp. Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 16: 1711–1718.
296. Ceremuzynski L., Kleczar E., Krzeminska-Pakula M. i wsp. Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, pilot study (the Polish Amiodarone Pilot Study). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 1056–1062.
297. Julian D.G., Camm A.J., Frangin G. i wsp. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667–674.

298. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone in mortality after myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997; 350: 1417-1424.
299. Malik M., Camm A.J. Amiodarone after myocardial infarction: EMIAT and CAMIAT trials. *Lancet* 1997; 349: 1767-1768.
300. Doval H., Nul D., Grancelli H. i wsp. for Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en A. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure (GESICA). *Lancet* 1994; 344: 493-498.
301. Piccini J.P., Berger J.S., O'Connor C.M. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1245-1253.
302. Singh S.N., Fletcher R.D., Fisher S.G. i wsp. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 333: 77-82.
303. Pacifico A., Hohnloser S.H., Williams J.H. i wsp. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. d,l-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1855-1862.
304. Dorian P., Borggrefe M., Al-Khalidi H.R. i wsp. Placebo-controlled, randomized clinical trial of azimilide for prevention of ventricular tachyarrhythmias in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Circulation* 2004; 110: 3646-3654.
305. Patel C., Yan G.X., Kowey P.R. Dronedarone. *Circulation* 2009; 120: 636-644.
306. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1576-1583.
307. Connolly S.J., Gent M., Roberts R.S. i wsp. Canadian implantable defibrillator study (CIDS); a randomised trial the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-1302.
308. Kuck K.H., Cappato R., Siebels J. i wsp. Randomised comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102: 748-754.
309. Lau E.W., Griffith M.J., Pathmanathan R.K. i wsp. The Midlands Trial of Empirical Amiodarone versus Electrophysiology-guided Interventions and Implantable Cardioverter-defibrillators (MAVERIC): a multi-centre prospective randomised clinical trial on the secondary prevention of sudden cardiac death. *Europace* 2004; 6: 257-266.
310. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. i wsp. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) Investigators. *N. Eng. J. Med.* 1996; 335: 1933-1940.
311. Buxton A.E., Lee K.L., Fisher J.D. i wsp. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators (MUSTT). *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1882-1890.
312. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. i wsp. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II) Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 877-883.
313. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Dorian P. i wsp. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2481-2488.
314. Connolly S.J., Hallstrom A.P., Cappato R. i wsp. Meta-analysis of the implanted defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. *Eur Heart J.* 2000; 21: 2071-2078.
315. Linde C., Leclercq C., Rex S. i wsp. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite STimulation In Cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 111-118.
316. Young J.B., Abraham W.T., Smith A.L. i wsp. Combined cardiac resynchronisation and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *J.A.M.A.* 2003; 289: 2685-2694.
317. Higgins S., Hummel J., Niazi I. i wsp. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias (The CONTAK-HF trial). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1454-1459.
318. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E. i wsp. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure (The CARE-HF Study). *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1539-1549.
319. Daubert C., Gold M.R., Abraham W.T. i wsp. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 1837-1846.

320. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. i wsp. for the MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart failure events. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1329-1338.
321. Buxton A.E., Lee K.L., DiCarlo L. i wsp. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT) Investigators. *N. Eng. J. Med.* 2000; 342: 1937-1945.
322. Raed Abu Sham'a R.A. Prevention of SCD in patients with CHF Device Based Therapy – part 1. 6th International Congress of Cardiology on Internet 1-30.11.2009, lecture; <http://www.fac.org.ar/6cvc/llave/c029/shamar.php>
323. Goldberger J.J., Cain M.E., Hohnloser S.H. i wsp. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2008; 118: 1-22.
324. Cygankiewicz I., Zaręba W., Bayes de Luna A. Prognostic value of Holter monitoring in congestive heart failure. *Cardiol. J.* 2008; 15: 313-323.
325. Eisenberg M.J., Risk stratification for arrhythmic events: are the bangs worth the bucks? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 1912-1915.
326. Crawford M.H., Bernstein S.J., Deedwania P.C. i wsp. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 912-948.
327. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 406-412.
328. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. i wsp. ACC/AHA/ESC Practice Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death 2006. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2099-2140.
329. Lown B., Wolf M. Approaches to sudden cardiac death from coronary heart disease. *Circulation* 1971; 44: 130-141.
330. Bigger J.T., Fleiss J.L., Kleiger L. i wsp. The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69: 250-258.
331. Maggioni A.P., Zuanetti G., Franzosi M.G. i wsp. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* 1993; 87: 312-322.
332. Goldstein S., Zable R.G., Akiyama T. i wsp. Relation of circadian ventricular ectopic activity to cardiac mortality. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 881-885.
333. Standardy Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Komorowe zaburzenia rytmu. 1997.
334. Hinkle L.E. Jr., Carver S.T., Stevens M. The frequency of asymptomatic disturbances of cardiac rhythm and conduction in a middle – age men. *Am. J. Cardiol.* 1969; 24: 629-650.
335. Bigger J.T. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death. *Am. J. Cardiol.* 1984; 54: 3-8.
336. Kennedy H.L., Whitlock J.A., Sprague M.K. i wsp. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 193-197.
337. Viskin S., Belhassen B. Polymorphic ventricular tachyarrhythmias in the absence of organic heart disease: classification, differential diagnosis, and implications for therapy. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1998; 41: 17-34.
338. Wilson J.R., Schwartz J.S., Sutton M.S. i wsp. Prognosis in severe heart failure: relation to hemodynamic measures and ventricular ectopic activity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1983; 2: 403-410.
339. Chakko C.S., Gheorghiade M. Ventricular arrhythmias in severe heart failure: incidence, significance and effectiveness of antiarrhythmic therapy. *Am. Heart J.* 1985; 109: 497-504.
340. Holmes J., Kubo S.H., Cody R.J., Kligfield P. Arrhythmias in ischaemic and nonischaemic dilated cardiomyopathy: Prediction of mortality by ambulatory electrocardiography. *Am. J. Cardiol.* 1985; 55: 146-151.
341. Singh S.N., Carson P.E., Fisher S.G. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. *Circulation* 1997; 97: 3794-3795.
342. Packer M. Lack of relation between ventricular arrhythmias and sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85 (suppl. I): I50-I57.
343. Koilpillai K., Quiñones M., Greenberg B. i wsp. for the SOLVD Investigators. Relation of ventricle size and function to heart failure status and ventricular dysrhythmia in patients with severe left ventricular dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 606-611.
344. Singh S.N., Fisher S.G., Carson P.E. i wsp. Prevalence and significance of nonsustained ventricular tachycardia in patients with premature ventricular contractions and heart failure treated with vasodilator therapy. Department of Veterans Affairs CHF STAT Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 942-947.

345. Larsen L., Markham J., Haffajee C.I. i wsp. Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy; Role of ventricular arrhythmias. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1993; 16: 1051-1059.
346. La Rovere M.T., Pinna G.D., Hohnloser S. i wsp. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 2072-2077.
347. Gradman A., Deedwania P., Cody R. i wsp. for the Captopril-Digoxin Study Group. Predictors of total mortality and sudden death in mild-to moderate heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989; 14: 564-570.
348. Fletcher R.D., Cintron G.B., Johnson G. i wsp. Enalapril decreases prevalence of ventricular tachycardia in patients with chronic congestive heart failure. The V-HeFT II VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 (suppl 6): VI49-VI55.
349. Doval H.C., Nul D.R., Grancelli H.O. i wsp. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure: independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA Investigators. *Circulation* 1996; 96: 3198-3208.
350. Kozar D., Bentley J.H., Rogers W.J. Does initial and delayed heart rate predict mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: II 727. (streszczenie)
351. Hohnloser S.H., Klingernheben T., Zabel M. i wsp. Prevalence, characteristics and prognostic value during long-term follow-up of nonsustained ventricular tachycardia after myocardial infarction in the thrombolytic era. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 1895-902.
352. Guzik P., Schmidt G. Turbulencja rytmu serca - nowa elektrokardiograficzna metoda oceny ryzyka u pacjentów po zawale serca. *Folia Cardiol.* 2001; 8: 597-603.
353. Bauer A., Malik M., Schmidt G. i wsp. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1353-1365.
354. Roach D., Koshman M.L., Duff H., Sheldon R. Similarity of spontaneous and induced heart rate and blood pressure turbulence. *Can. J. Cardiol.* 2003; 19: 1375- 1379.
355. Guzik P., Schmidt G. A Phenomenon of heart-rate turbulence, its evaluation, and prognostic value. *Cardiac Electrophysiology Review* 2002; 6: 256-261.
356. Berkowitsch A., Guettler N., Neumann T. i wsp. Turbulence jump - a new descriptor of heart-rate turbulence after paced premature ventricular beats. A study in dilated cardiomyopathy patients (abstr). *Eur. Heart J.* 2001; 22 Suppl: 547.
357. Schmidt G., Schneider R., Barthel P. Correlation coefficient of the heart rate turbulence slope: new risk stratifier in post-infarction patients (abstr). *Eur. Heart J.* 2001; 22 Suppl: 72.
358. Watanabe M.A., Marine J.E., Sheldon R. i wsp. Effects of ventricular premature stimulus coupling interval on blood pressure and heart rate turbulence. *Circulation.* 2002; 106: 325-330.
359. Bauer A., Malik M., Barthel P. i wsp. Turbulence dynamics: an independent predictor of late mortality after acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2006; 107: 42-47.
360. Solem K., Laguna P., Martinez J.P. i wsp. Model-based detection of heart rate turbulence. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2008; 55: 2712-2722.
361. Mrowka R., Persson P.B., Theres H. i wsp. Blunted arterial baroreflex cause "pathological" heart rate turbulence. *Am. J. Physiol. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 279: R1171-R1175.
362. Davies L.C., Francis D.P., Ponikowski P. i wsp. Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 737-742.
363. Guettler N., Vukajlovic D., Berkowitsch A. i wsp. Effect of vagus blockade with atropine on heart rate turbulence. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 2001; 24(4) Part II: 625 (streszczenie).
364. Lin L.Y., Lai L.P., Lin J.L. i wsp. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: Sequential autonomic blockade analysis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002; 13: 427-431.
365. Cygankiewicz I., Wranicz J.K., Bolinska H., Zaslonka J., Zareba W. Relationship between heart rate turbulence and heart rate, heart rate variability, and number of ventricular premature beats in coronary patients. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004; 15: 731-737.
366. Hallstrom A.P., Stein P.K., Schneider R., Hodges M., Schmidt G., Ulm K. Characteristics of heart beat intervals and prediction of death. *Int. J. Cardiol.* 2005; 100: 37-45.
367. Schwab J.O., Eichner G., Balta O. i wsp. Determinants of heart rate turbulence after ventricular premature beats in healthy volunteers. *Hellenic J. Cardiol.* 2005; 46: 31-34.
368. Schwab J.O., Eichner G., Shlevkov N. i wsp. Impact of age and basic heart rate on heart rate turbulence in healthy persons. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2005; 28 (Suppl. 1): S198-201.
369. Barthel P., Schneider R., Bauer A. i wsp. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 2003; 108: 1221-1226.
370. Schneider R., Barthel P., Watanabe M. Heart Rate Turbulence on Holter. W: Malik M., Camm J.A. (Red.). *Dynamic Electrocardiography.* Blackwell Futura Publishing, Londyn 2004; 20: 190-193.

371. Francis J., Watanabe M.A., Schmidt G. Heart Rate Turbulence: A New Predictor for Risk of Sudden Cardiac Death. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2005; 10: 102–109.
372. Koyama J., Watanabe J., Yamada A. i wsp. Evaluation of heart rate turbulence as a new prognostic marker in patients with chronic heart failure. *Circ. J.* 2002; 66: 902–907.
373. Cygankiewicz I., Wrancisz J.K., Zaslonka J. i wsp. Clinical covariates of abnormal heart rate turbulence in coronary patients. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2003; 8: 289–295.
374. Lanza G.A., Sgueglia G.A., Angeloni G. i wsp. Prognostic value of heart rate turbulence and its relation to inflammation in patients with unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 2009; 103: 1066–1072.
375. Guzik P., Schmidt G. Turbulencja rytmu serca – znaczenie kliniczne. *Kardiologia Polska*. 2006; 64: 198–207.
376. Cygankiewicz I., Zareba W., Vazquez R. i wsp. on behalf of MUSIC Investigators. Heart rate turbulence predicts all-cause mortality and sudden death in congestive heart failure patients. *Heart Rhythm* 2008; 5: 1095–1102.
377. Diaz J., Castellanos A., Moleiro F., Interian A., Myerburg R. Relation between sinus rates preceding and following ectopic beats occurring in isolation and as episodes of bigeminy in young healthy subjects. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 332–335.
378. Grimm W., Sharkova J., Christ M. i wsp. Heart rate turbulence following ventricular premature beats in healthy controls. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2003; 8: 127–131.
379. Lindgren K.S., Makikallio T.H., Seppanen T. i wsp. Heart rate turbulence after ventricular and atrial premature beats in subjects without structural heart disease. *Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003; 14: 447–452.
380. Sestito A., Valsecchi S., Infusino F. i wsp. Differences in heart rate turbulence between patients with coronary artery disease and patients with ventricular arrhythmias but structurally normal hearts. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 1114–1118.
381. Schwab J.O., Eichner G., Veit G. i wsp. Influence of basic heart rate and sex on heart rate turbulence in healthy subjects. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2004; 27: 1625–1631.
382. Kowalewski M., Alifler M., Bochen D. i wsp. Heart rate turbulence in children-age and heart rate relationships. *Pediatr. Res.* 2007; 62: 710–714.
383. Bonnemeier H., Wiegand U.K., Friedlbinder J. i wsp. Reflex cardiac activity in ischemia and reperfusion: heart rate turbulence in patients undergoing direct percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003; 108: 958–964.
384. Kramarz E. Długość monitorowania elektrokardiogramu metodą Holtera u osób zdrowych. Rozprawa doktorska, Warszawa 1988.
385. Bikkina M., Larson M.G., Levy D. Prognostic implications of asymptomatic ventricular arrhythmias: The Framingham Heart Study. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 990–996.
386. Chen H.Y. Impact of preceding ventricular premature beats on heart rate turbulence. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2009; 14: 333–339.
387. Cygankiewicz I., Zareba W. Heart rate turbulence — an overview of methods and applications. *Folia Cardiol.* 2006; 13: 359–368.
388. Lin L.Y., Hwang J.J., Lai L.P. i wsp. Restoration of heart rate turbulence by titrated beta-blocker therapy in patients with advanced congestive heart failure. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004; 15: 752–756.
389. Jeron A., Kaiser T., Hengstenberg C. i wsp. Association of the heart rate turbulence with classic risk stratification parameters in postmyocardial infarction patients. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2003; 8: 296–301.
390. Stein P.K., Barzilay J.I., Chaves P.H. i wsp. Heart rate variability and its changes over 5 years in older adults. *Age Ageing*. 2009; 38: 212–218.
391. Cygankiewicz I., Zareba W., Vazquez R. i wsp. Relation of heart rate turbulence to severity of heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 1635–1640.
392. Balcioglu S., Arslan U., Türkoğlu S. i wsp. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with type 2 diabetes mellitus with versus without cardiac autonomic neuropathy. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 890–893.
393. Malberg H., Bauernschmitt R., Meyerfeldt U. i wsp. Short-term heart rate turbulence analysis versus variability and baroreceptor sensitivity in patients with dilated cardiomyopathy. *Z. Kardiologie*. 2003; 92: 547–557.
394. Fazio G., Sarullo F.M., D'Angelo L. i wsp. Heart rate turbulence for guiding electric therapy in patients with cardiac failure. *J. Clin. Monit. Comput.* 2010; 24: 125–129.
395. Yap Y.G., Camm A.J., Schmidt G., Malik M. Heart rate turbulence is influenced by heart rate, age, LVEF, NYHA class, diabetes, drugs and frequency of ventricular ectopics in patients after acute myocardial infarction. EMIAT substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37 (suppl. A): 133A (streszczenie).
396. Hallstrom A.P., Stein P.K., Schneider R. i wsp. Structural relationships between measures based on heart beat intervals: potential for improved risk assessment. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2004; 51: 1414–1420.

397. Cygankiewicz I., Wranicz J.K., Bolińska H., Zasłonka J., Zaręba W. Turbulencja rytmu zatokowego a parametry zmienności rytmu serca u osób z chorobą wieńcową. *Folia Cardiol.* 2002; 9: 417-423.
398. Chen H.Y. Relationship of heart rate turbulence, heart rate variability and the number of ventricular premature beats in patients with mitral valve prolapse and non-significant regurgitation. *Int. J. Cardiol.* 2009; 135: 269-271.
399. Kurpesa M., Trzos E., Szymczak W., Rechciński T., Krzemińska-Pakuła M. Heart rate turbulence dynamics after myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty and results of early postinfarction Holter monitoring. *Folia Cardiol.* 2005; 12: 428-437.
400. Kurpesa M., Trzos E., Szymczak W., Rechciński T., Krzemińska-Pakuła M. The relationship between heart rate variability and heart rate turbulence dynamics after primary coronary angioplasty. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2007; 12: 50-58.
401. Cygankiewicz I., Wranicz J.K., Bolinska H., Zaslonka J., Zareba W. Circadian changes in heart rate turbulence parameters. *J. Electrocardiol.* 2004; 37: 297-303.
402. Watanabe M.A., Alford M., Schneider R. i wsp. Demonstration of circadian rhythm in heart rate turbulence using novel application of correlator functions. *Heart Rhythm* 2007; 4: 292-300.
403. Flevari P., Georgiadou P., Leftheriotis D. i wsp. Heart rate turbulence after short runs of nonsustained ventricular tachycardia in chronic heart failure. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2007; 30: 787-795.
404. Savelieva I., Wichterle D., Harries M. i wsp. Heart rate turbulence after atrial and ventricular premature beats: relation to left ventricular function and coupling intervals. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003; 26: 401-405.
405. Schwab J.O., Shlevkov N., Grunwald K. i wsp. Influence of the point of origin on heart rate turbulence after stimulated ventricular and atrial premature beats. *Basic Res. Cardiol.* 2004; 99: 56-60.
406. Wichterle D., Camm A.J., Malik M. Turbulence slope after atrial premature complexes is an independent predictor of mortality in survivors of acute myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004; 15: 1350-1356.
407. Vikman S., Lindgren K., Mäkilallio T.H. i wsp. Heart rate turbulence after atrial premature beats before spontaneous onset of atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 278-284.
408. Heddle W.F., Jones M.E., Tonkin A.M. Sinus node sequences after atrial stimulation: similarities of effects of different methods. *Br. Heart J.* 1985; 54: 568-576.
409. Wichterle D., La Rovere M.T., Schwartz P.J., Malik M. Heart rate turbulence slope triggered by atrial premature complexes correlates with phenylephrine baroreflex sensitivity in the ATRAMI study (abstr). *Europace* 2005; 7 Suppl 1: 61.
410. Pietrucha A., Wegrzynowska M., Konduracka E. i wsp. Analysis of sinus node dysfunction, diabetes mellitus and surgical heart denervation influence on heart rate turbulence (abstr). *Folia Cardiol.* 2005; 12 Suppl C: 179.
411. Moya A., Sutton R., Ammirati F. i wsp. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 2631-2671.
412. Barthel P., Schmidt G., Malik M. i wsp. Heart rate turbulence in post-MI patients with and without diabetes (abstr). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 144A.
413. Avsar A., Acarturk G., Melek M. i wsp. Cardiac autonomic function evaluated by the heart rate turbulence method was not changed in obese patients without co-morbidities. *J. Korean Med. Sci.* 2007; 22: 629-632.
414. Cagirci G., Cay S., Karakurt O. i wsp. Influence of heavy cigarette smoking on heart rate variability and heart rate turbulence parameters. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2009; 14: 327-332.
415. Kilic H., Karakurt O., Akdemir R. i wsp. Heart rate turbulence and heart rate variability in patients with atrial synchronous ventricular pacing. *PACE* 2008; 31: 1113-1117.
416. Marine J.E., Watanabe M.A., Smith T.W., Monahan K.M. Effect of atropine on heart rate turbulence. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 767-769.
417. Vukajlovic D.D., Guettler N., Miric M., Pitschner H.F. Effects of atropine and pirenzepine on heart rate turbulence. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2006; 11: 34-37.
418. Bonnemeier H., Ortak J., Tolg R. i wsp. Carvedilol versus metoprolol in the acute phase of myocardial infarction. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2005; 28 Suppl. 1: S222-226.
419. Jokinen V., Tapanainen J.M., Seppanen T., Huikuri H.V. Temporal changes and prognostic significance of measures of heart rate dynamics after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 907-912.
420. Ortak J., Weitz G., Wiegand U.K. i wsp. Changes in heart rate, heart rate variability, and heart rate turbulence during evolving reperfused myocardial infarction. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2005; 28 Suppl 1: S227-232.
421. Goldstein D.S. A new sign of sympathetic neurocirculatory failure: premature ventricular contraction as a "one-beat Valsalva maneuver." *Clin. Auton. Res.* 2000; 10: 63-67.

422. Chowdhary S., Osman F., Ng G., Vaile J., Townend J. Effects of quinalapril and candesartan on heart rate turbulence in heart failure (abstrakt). *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2000; 23: 643.
423. Ozdemir M., Arslan U., Turkoglu S., Balcioglu S., Cengel A. Losartan improves heart rate variability and heart rate turbulence in heart failure due to ischemic cardiomyopathy. *J. Card. Fail.* 2007; 13: 812–817.
424. Zhong J.H., Chen X.P., Zeng C.F. i wsp. Effect of benazepril on heart rate turbulence in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2007; 34: 612–616.
425. Tuomainen P., Peuhkurinen K., Kettunen R., Rauramaa R. Regular physical exercise, heart rate variability and turbulence in a 6-year randomized controlled trial in middle-aged men: the DNASCO study. *Life Sci.* 2005; 77: 2723–2734.
426. Piotrowicz E., Baranowski R., Piotrowska M. i wsp. Variable effects of physical training of heart rate variability, heart rate recovery, and heart rate turbulence in chronic heart failure. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2009; 32 Suppl 1: S113–115.
427. Cygankiewicz I., Wranicz J.K., Bolińska H. i wsp. Influence of coronary artery bypass grafting on heart rate turbulence parameters. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 186–189.
428. Cygankiewicz I., Wranicz J.K., Bolińska H. i wsp. Prognostic significance of heart rate turbulence in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 1471–1474.
429. Goernig M., Gramsch M., Baier V. i wsp. Altered autonomic cardiac control predicts restenosis after percutaneous coronary intervention. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2006; 29: 188–191.
430. Huikuri H.V., Exner D.V., Kavanagh K.M. i wsp. CARISMA and REFINE Investigators. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmic events. *Heart Rhythm.* 2010; 7: 229–235.
431. Exner D.V., Kavanagh K.M., Slawnych M.P. i wsp. REFINE Investigators. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 2275–2284.
432. Huikuri H.V., Raatikainen M.J.P., Moerch-Joergensen R. i wsp. for the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study group. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 689–698.
433. Bauer A., Barthel P., Müller A. i wsp. Risk prediction by heart rate turbulence and deceleration capacity in postinfarction patients with preserved left ventricular function retrospective analysis of 4 independent trials. *J. Electrocardiol.* 2009; 42: 597–601.
434. Bauer A., Barthel P., Schneider R. i wsp. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur. Heart J.* 2009; 30: 576–583.
435. Perkiömäki J.S., Jokinen V., Tapanainen J. i wsp. Autonomic markers as predictors of nonfatal acute coronary events after myocardial infarction. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2008; 13: 120–129.
436. Perkiömäki J.S., Hämekoski S., Junttila M.J. i wsp. Predictors of long-term risk for heart failure hospitalization after acute myocardial infarction. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2010; 15: 250–258.
437. Kawasaki T., Azuma A., Asada S. i wsp. Heart rate turbulence and clinical prognosis in hypertrophic cardiomyopathy and myocardial infarction. *Circ. J.* 2003; 67: 601–604.
438. Cygankiewicz I., Zareba W., Vazquez R. i wsp. MUSIC Investigators. Risk stratification of mortality in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction >35%. *Am. J. Cardiol.* 2009; 103: 1003–1010.
439. Cano O., Almenar L., Martínez-Dolz L. i wsp. Analysis of heart rate turbulence in advanced heart failure and heart transplantation patients. *Transplantation Proceedings* 2008; 40: 3012–3013.
440. Średniawa B., Lenarczyk R., Musialik-Lydk A. i wsp. Effects of cardiac resynchronization therapy on heart rate turbulence. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2009; 32 Suppl 1: S90–93.
441. Średniawa B., Cebula S., Kowalczyk J. i wsp. Heart rate turbulence for prediction of heart transplantation and mortality in chronic heart failure. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2010; 15: 230–237.
442. Voss A., Baier V., Schumann A. i wsp. Postextrasystolic regulation patterns of blood pressure and heart rate in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Physiol.* 2002; 538 (Pt 1): 271–278.
443. Strickberger S.A., Hummel J.D., Bartlett T.G. i wsp. Amiodaron versus implantable cardioverter – defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia (AMIOVIRT). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1707–1712.
444. Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M. i wsp. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1989; 2: 358–367.
445. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the doppler quantification task force of the nomenclature and standards committee of the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2002; 15: 167–184.

- 446.Kasprzak D.J., Hoffman P., Płońska E. i wsp. Echokardiografia w praktyce klinicznej. Rekomendacje 2007. Oficjalne materiały robocze Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Folia Cardiologica Excerpta*. 2007; 2: B1-B26.
- 447.Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.
- 448.Dąbrowska B. Zmienność rytmu serca w praktyce klinicznej. W: *Elektrokardiografia holterowska*. Red. Dąbrowska B., Dąbrowski A., Piotrowicz R. ViaMedica, Gdańsk 2004; 179-226.
- 449.Stein K.M. Noninvasive risk stratification for sudden death: Signal-averaged electrocardiography, nonsustained ventricular tachycardia, heart rate variability, baroreflex sensitivity, and QRS duration. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2008; 51: 106–117.
- 450.Kleiger R.E., Bosner M.S. Correlation of time - and frequency – domain measures of heart rate variability. W: *Noninvasive electrocardiology. Clinical aspects of Holter monitoring*. Moss A.J., Stern S. (red.) W.B. Saunders Company, London 1996; 199-233.
- 451.Bigger J.T.Jr. Heart rate variability: frequency domain. W: *Noninvasive electrocardiology. Clinical aspects of Holter monitoring*. Moss A.J., Stern S. red. W.B. Saunders Company, London 1996; 175-198.
- 452.Pagani M., Lombardi F., Guzzetti S. i wsp. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho - vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation* 1986; 59: 178-193.
- 453.Galinier M., Pathak A., Fourcade J. i wsp. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 475–482.
- 454.Boveda S., Galinier M., Pathak A. i wsp. Prognostic value of heart rate variability in time domain analysis in congestive heart failure patients. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2001; 5: 181–187.
- 455.Bilchick K.C., Fetics B., Djoukeng R. i wsp. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans affairs survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure). *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 24–28.
- 456.Casolo G., Balli E., Taddei T. i wsp. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1989; 64: 1162-1167.
- 457.Binder T., Frey B., Porenta G. i wsp. Prognostic value of heart rate variability in patients awaiting cardiac transplantation. *P.A.C.E.* 1992; 15: 2215–2220.
- 458.Nolan J., Batin P.D., Andrews R. i wsp. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure. Results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-Heart). *Circulation* 1998; 98: 1210-1216.
- 459.Guzzetti S., Mezzetti S., Magatelli R. i wsp. Linear and non-linear 24 h heart rate variability in chronic heart failure. *Auton. Neurosci.* 2000; 86: 114–119.
- 460.Mäkikallio T.H., Huikuri H.V., Hintze U. i wsp. DIAMOND Study Group (Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide) Fractal analysis and time- and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 178–182.
- 461.La Rovere M.T., Pinna G.D., Maestri R. i wsp. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden death in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 565–570.
- 462.Hadase M., Azuma A., Zen K. i wsp. Very low frequency power of heart rate variability is a powerful predictor of clinical prognosis in patients with congestive heart failure. *Circ. J.* 2004; 68: 343–347.
- 463.Guzzetti S., La Rovere M.T., Pinna G.D. i wsp. Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in congestive heart failure. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 357–362.
- 464.Maestri R., Pinna G.D., Accardo A. i wsp. Nonlinear indices of heart rate variability in chronic heart failure patients: redundancy and comparative clinical value. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007; 18: 425–433.
- 465.Petrie A., Sabin C. *Statystyka medyczna w zarysie*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2006; 1-63.
- 466.Manrique A., Bernard M., Hitzel A. i wsp. Prognostic value of sympathetic innervation and cardiac asynchrony in dilated cardiomyopathy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2008; 35: 2074-2081.
- 467.Schocken D.D., Benjamin E.J., Fonarow G.C. i wsp. Prevention of Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2008;117:2544-2565.
- 468.Vrtovec B., Fister M., Poglajen G., Starc V., Haddad F. Diabetes does not affect ventricular repolarization and sudden cardiac death risk in patients with dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2009; 32 Suppl 1: S146-50.
- 469.Wittles R.M., Tang W.H., Jamali A.H., Chu J.W., Reaven G.M., Fowler M.B. Insulin resistance in idiopathic dilated cardiomyopathy: A possible etiologic link. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44:78-81.

470. Suskin N., McKelvie R.S., Burns R.J. i wsp. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1368-1375.
471. An D., Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291: H1489-1506.
472. Shah A., Shannon R.P. Insulin resistance in dilated cardiomyopathy. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2003; 4 (Suppl. 6): S50-57.
473. Tuunanen H., Engblom E., Naum A. i wsp. Decreased myocardial free fatty acid uptake in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: Evidence of relationship with insulin resistance and left ventricular dysfunction. *J. Card. Fail.* 2006; 12: 644-652.
474. Winkler G., Lakatos P., Salamon F. i wsp. Elevated serum TNF-alpha level as a link between endothelial dysfunction and insulin resistance in normotensive obese patients. *Diabet. Med.* 1999; 16: 207-211.
475. Cai L., Kang Y.J. Oxidative stress and diabetic cardiomyopathy: A brief review. *Cardiovasc. Toxicol.* 2001; 1: 181-193.
476. Lager I. The insulin-antagonistic effect of the counterregulatory hormones. *J. Intern. Med. Suppl.* 1991; 735: 41-47.
477. From A.M., Leibson C.L., Bursi F. i wsp. Diabetes in heart failure: Prevalence and impact on outcome in the population. *Am. J. Med.* 2006; 119: 591-599.
478. Domanski M., Krause-Steinrauf H., Deedwania P. i wsp. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 914-922.
479. Dries D.L., Sweitzer N.K., Drazner M.H., Stevenson L.W., Gersh B.J. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 421-428.
480. Wittles R.M., Fowler M.B. Insulin-resistant cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 93-102.
481. Hunt S.A., Abraham W.T., Marshall H., Chin M.H. i wsp. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. Task force on practice guidelines developed in collaboration with the international Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: e1-e90.
482. McAlister F.A., Ezekowitz J., Tonelli M., Armstrong P.W. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004; 109: 1004-1009.
483. Smith G.L., Lichtman J.H., Bracken M.B. i wsp. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 1987-1996.
484. De Blois J., Simard S., Atar D., Agewall S. For The Norwegian Heart Failure Registry. COPD predicts mortality in heart failure: The Norwegian Heart Failure Registry. *J. Cardiac Fail.* 2010; 16: 225-229.
485. Dubiel J., Surdacki A. *Przewlekła niewydolność serca. W: Choroby wewnętrzne. Red. Szczeklik A. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005; 311-323.*
486. Macchia A., Monte S., Romero M., D'Ettorre A., Tognoni G. The prognostic influence of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalised for chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2007; 9: 942-948.
487. Rusinaru D., Saaidi I., Godard S. i wsp. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term outcome of patients hospitalized for heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 353-358.
488. Breithardt O.A., Sinha A.M., Schwammenthal E. i wsp. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 765-770 (errata: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1852).
489. Solomon S.D., Foster E., Bourgoun E. i wsp. Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Reverse Remodeling and Relation to Outcome: MADIT-CRT. *Circulation* 2010; 122: 985-992.
490. Meyer C., Schueller P., Rodenbeck A. i wsp. Primary and secondary prevention of ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy: nonsustained, sustained, and incessant. *Int. Heart J.* 2009; 50: 741-751.
491. Dułak E., Lubiński A., Bissinger A. i wsp. Czynniki predysponujące do wystąpienia arytmii komorowych u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową o etiologii innej niż niedokrwienność. *Kardiologia Polska* 2009; 67: 837-844.
492. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G. i wsp. Anthracycline-induced cardiomyopathy. Clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 213-220.
493. Zugck C., Krüger C., Kell R. i wsp. Risk stratification in middle-aged patients with congestive heart failure: prospective comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and a simplified two-variable model. *Eur. J. Heart Fail.* 2001; 3: 577-585.
494. Cygankiewicz I., Zareba W., Vazquez R. i wsp. on behalf of MUSIC Investigators. Prognostic value of QT/RR slope in predicting mortality in patients with congestive heart failure. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008; 19: 1066-1072.

495. Buxton A.E., Ellison K.E., Loricvidhaya P., Ziv O. Left ventricular ejection fraction for sudden death risk stratification and guiding ICD implantation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2010; 55: 450-455.
496. Epstein A.E., DiMarco J.P., Ellenbogen K.A. i wsp. ACC/AHA/HRS Practice Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 117: e350-e408.
497. Grünig E., Benz A., Mereles D. i wsp. Prognostic value of serial cardiac assessment and familial screening in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.* 2003; 5: 55-62.
498. Romano M.A., Bolling S.F. Update on mitral valve repair in dilated cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Surg (Torino)* 2004; 19: 396-400.
499. Straburzyńska – Migaj E., Szyszka A., Trojanowska O. i wsp. Restrictive filling pattern predicts pulmonary hypertension and is associated with increased BNP levels and impaired exercise capacity in patients with heart failure. *Kardiol. Pol.* 2007; 65: 1049-1055.
500. Junker A., Thaysen P., Nielsen B. i wsp. The hemodynamic and prognostic significance of echo – Doppler-proven mitral regurgitation in patients with dilated cardiomyopathy. *Cardiology* 1993; 83: 14-20.
501. Gonska B.D., Bethge K.P., Kreuzer H. Spontaneous and stimulus-induced arrhythmia behavior in dilated cardiomyopathy. *Z Kardiol.* 1987; 76: 546-553.
502. Keogh A.M., Freund J., Baron D.W., Hickie J.B. Timing of cardiac transplantation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1988; 61: 418-422.
503. Morgera T., Di Lenarda A., Sabbadini G. i wsp. Idiopathic dilated cardiomyopathy: prognostic significance of electrocardiographic and electrophysiologic findings in the nineties. *Ital. Heart J.* 2004; 5: 593-603.
504. Stevenson W.G., Middlekauff H.R., Stevenson L.W. i wsp. Significance of aborted cardiac arrest and sustained ventricular tachycardia in patients referred for treatment therapy of advanced heart failure. *Am. Heart J.* 1992; 124: 123-130.
505. Pedretti R., Etro M.D., Laporta A. i wsp. Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial monomorphic ventricular tachycardia. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 1131-1141.
506. Galvin J.M., Ruskin J.N. Ventricular tachycardia in patients with dilated cardiomyopathy. W: Zipes D.P., Jalife J., Ed. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 4th ed. Philadelphia, Saunders; 2004: 575-587.
507. Huang S.K., Messer J.V., Denes P. Significance of ventricular tachycardia in idiopathic dilated cardiomyopathy: observations in 35 patients. *Am. J. Cardiol.* 1983; 51: 507-512.
508. Kron J., Hart M., Schual-Berke S. i wsp. Idiopathic dilated cardiomyopathy. Role of programmed electrical stimulation and Holter monitoring in predicting those at risk of sudden death. *Chest* 1988; 93: 85-90.
509. Pelliccia F., Gallo P., Cianfrocca C. i wsp. Relation of complex ventricular arrhythmias to presenting features and prognosis in dilated cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 1990; 29: 47-54.
510. Romeo F., Pelliccia F., Cianfrocca C., Cristofani R., Reale A. Predictors of sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 138-140.
511. Dąbrowski A., Kramarz E. Zależność pomiędzy ukształtowaniem nietrwałych częstoskurczów komorowych a śmiertelnością u chorych po przebytym zawale serca. *Folia Cardiol.* 2001; 8: 479-485.
512. Dąbrowski A., Kramarz E., Piotrowicz R. Low variability of cycle lengths in nonsustained ventricular tachycardia as an independent predictor of mortality after myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 1347-1350.
513. Reese D.B., Silverman M.E., Gold M.R., Gottlieb S.S. Prognostic importance of the length of ventricular tachycardia in patients with nonischemic congestive heart failure. *A. Heart J.* 1995; 130: 489-493.
514. Szabó B.M., Van Veldhuisen D.J., Crijns H.O. i wsp. The value of ambulatory electrocardiographic monitoring to identify increased risk of sudden death in patients with left ventricular dysfunction and heart failure. *Eur. Heart J.* 1994; 15: 928-933.
515. Sheldon R., Connolly S., Krahn A. i wsp. Identification of patients most likely to benefit from cardioverter – defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Circulation* 2000; 101: 1660-1664.
516. Moss A.J., Greenberg H., Case R.B. i wsp. 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.
517. Fonarow G.C., Feliciano Z., Boyle N.G. i wsp. Improved survival in patients with nonischemic advanced heart failure and syncope treated with an implantable cardioverter-defibrillator. *Am. J. Cardiol.* 2000; 85: 981-985.

- 518.Dhar R., Alsheikh-Ali A.A., Estes N.A. i wsp. Association of prolonged QRS duration with ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II). *Heart Rhythm* 2008; 5: 807–813.
- 519.Schneider J.F., Thomas H.E., Kreger B.E. i wsp. Newly acquired left bundle branch block: the Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 1979; 90: 303-310.
- 520.Schneider J.F., Thomas H.E., Kreger B.E. i wsp. Newly acquired right bundle branch block: the Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 1980; 92: 37-44.
- 521.Eriksson P., Hansson P.O., Eriksson H., Dellborg M. Bundle-branch block in a general male population: the study of men born 1913. *Circulation* 1998; 98: 2494-2500.
- 522.Dhingra R.C., Palileo E., Strasberg B. i wsp. Significance of the HV interval in 517 patients with chronic bifascicular block. *Circulation* 1981; 64: 1265-1271.
- 523.McAnulty J.H., Rahimtoola S.H., Murphy E. i wsp. Natural history of 'high risk' bundle branch block: final report of a prospective study. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307: 137-143.
- 524.Scheinman M.M., Peters R.W., Morady F. i wsp. Electrophysiological studies in patients with bundle branch block. *PACE* 1983; 6: 1157-1165.
- 525.McAnulty J.H., Rahimtoola S.H. Bundle branch block. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1984; 26: 333-354.
- 526.Shenkmann H.J., Pampati V., Khandelwal A.K. i wsp. Congestive heart failure and QRS duration: Establishing prognosis study. *Chest* 2002; 122: 528–534.
- 527.Kim Y.H., O'Nunain S., Trouton T. i wsp. Pseudopacemaker syndrome following inadvertent fast pathway ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1993; 4: 178-182.
- 528.Barold S.S. Indications for permanent cardiac pacing in first degree AV block: class I, II, or III? *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1996; 19: 747-751.
- 529.Nishimura R.A., Hayes D.L., Holmes D.R. Jr., Tajik A.J. Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 281-288.
- 530.Vardas P.E., Auricchio A., Blanc J.J. i wsp. European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2256-2295.
- 531.Muntwyler J., Abetel G., Gruner C., Follath F. One-year mortality among unselected outpatients with heart failure. *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1861–1866.
- 532.Mazza A., Tikhonoff V., Casiglia E., Pessina A.C. Predictors of congestive heart failure mortality in elderly people from the general population. *Int. Heart J.* 2005; 46: 419–431.
- 533.Gullestad L., Wikstrand J., Deedwania P. i wsp. MERIT-HF Study Group. What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta-blocker? Experiences from the Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 252–259.
- 534.Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C., Tardif J.C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 967-974.
- 535.Dyer A.R., Persky V., Stamler J. i wsp. Heart rate as prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am. J. Epidemiol.* 1980; 112: 736-749.
- 536.Jouven X., Zureik M., Desnos M. i wsp. Resting heart rate as a predictive risk factor for sudden death in middle-age men. *Cardiovascular Res.* 2001; 50: 373-378.
- 537.Aaronson K., Schwartz J., Chen T. i wsp. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95: 2660-2667.
- 538.Kjekshus J., Gullestad L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure. *Eur. Heart J.* 1999; 20 (suppl H): H64–H69.
- 539.Fox K., Borer J.S., Camm A.J. i wsp. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 823–830.
- 540.Lechat P., Escolano S., Golmard J.L. i wsp. Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1997; 96: 2197–2205.
- 541.Lechat P., Hulot J.S., Escolano S. i wsp. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation* 2001; 103: 1428–1433.
- 542.Jose A.D., Collison D. The normal range and determination of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc. Res.* 1970; 4: 160-167.
- 543.Farrell T.G., Bashir Y., Cripps T. i wsp. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal – averaged electrocardiogram. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 18: 687-697.

544. Copie X., Hnatkova K., Stauton A. i wsp. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two – year follow – up study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 270-276.
545. Hinkle L.E., Carver S.T., Plakun A. Slow heart rates and increased risk of cardiac death in middle – aged men. *Arch. Intern. Med.* 1972; 129: 732-748.
546. Watanabe E., Arakawa T., Uchiyama T. i wsp. Prognostic significance of circadian variability of RR and QT intervals and QT dynamicity in patients with chronic heart failure. *Heart Rhythm* 2007; 4: 999–1005.
547. Hoffmann J., Grimm W., Menz V., Knop U., Maisch B. Heart rate variability and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1996; 19: 1841-1844.
548. Lanza G.A., Bendini M.G., Intini A. i wsp. Prognostic role of heart rate variability in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ital. Heart J.* 2000; 1: 56-63.
549. Arora R., Krummerrman A., Vijayaraman P. i wsp. Heart rate variability and diastolic heart failure. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2004; 27: 299–303.
550. Vybiral T., Glaeser D.H., Goldberger A.L. i wsp. Conventional heart rate variability analysis of ambulatory electrocardiographic recordings fails to predict imminent ventricular fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 557-565.
551. Hohnloser S.H., Klingenheben T., van de Loo A. i wsp. Reflex versus tonic vagal activity as a prognostic parameter in patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Circulation* 1994; 89: 1068-1073.
552. Malik M., Batchvarov V.N. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 1749–1766.
553. Zareba W., Bayes de Luna A. QT dynamics and variability. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2005; 10: 256–262.
554. Homs E., Marti V., Guindo J. i wsp. Automatic measurement of corrected QT interval in Holter recordings: comparison of its dynamic behaviour in patients after myocardial infarction with and without life threatening arrhythmias. *Am. Heart J.* 1997; 134: 181–187.
555. Szydło K., Trusz-Gluza M., Wita K. i wsp. QT/RR relationship in patients after remote anterior myocardial infarction with left ventricular dysfunction and different types of ventricular arrhythmias. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2008; 13: 61-66.
556. Bao M.W., Tan T.T., Yu S.B., Chen K., Huang C.X. [Predictive value of QT interval dynamicity for sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2010; 38: 1093-1097.
557. Burattini L., Zareba W. Time-domain analysis of beat-to-beat variability of repolarization morphology in patients with ischemic cardiomyopathy. *J. Electrocardiol.* 1999; 32 Suppl: 166-172.
558. Dobson C.P., La Rovere M.T., Pinna G.D. i wsp. QT Variability Index on 24-Hour Holter Independently Predicts Mortality in Patients with Heart Failure: Analysis of GISSI-HF Trial Data. *Heart Rhythm.* 2011 Mar 29. [Epub ahead of print]
559. Chevalier P., Burri H., Adeleine P. i wsp. QT dynamicity and sudden death after myocardial infarction: results of a long-term follow-up study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003; 14: 227-233.
560. Jensen B.T., Abildstrom S.Z., Larroude C.E. i wsp. QT dynamics in risk stratification after myocardial infarction. *Heart Rhythm* 2005; 2: 357–364.

12. STRESZCZENIE

Cel pracy

1) ocena zależności między zmiennością rytmu zatokowego po przedwczesnych pobudzeniach komorowych, tzw. turbulencji rytmu zatokowego oraz wybranymi nieinwazyjnymi parametrami elektrokardiograficznymi i echokardiograficznymi a występowaniem tachyarytmii komorowych (częstoskurczu komorowego i migotania komór) oraz zgonów sercowych u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową niewieńc pochodną.

2) wartość predykcyjna różnych nieinwazyjnych czynników w przewidywaniu wystąpienia u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową niewieńcową takich zdarzeń końcowych jak:

- tachyarytmie komorowe (VTS) (adekwatna interwencja ICD lub sVT lub VF lub SCA),
- zgon sercowy (CD, cardiac death) (nagły oraz z powodu dekompensacji niewydolności krążenia),
- tachyarytmie komorowe oraz ich następstwa (VTE) - złożony punkt obejmujący wystąpienie tachyarytmii komorowej (sVT lub VF u pacjenta bez ICD oraz z ICD, ale bez adekwatnej interwencji), adekwatnej interwencji ICD, nagłego zgonu, hospitalizacji z powodu tachyarytmii komorowej, nagłego zatrzymania krążenia zakończonego skuteczną resuscytacją,

3) Ocena wartości predykcyjnej wystąpienia CD, VTS oraz VTE dla następujących parametrów:

- wiek, płeć, etiologia kardiomiopatii niewieńcowej,
- współwystępowanie innych przewlekłych chorób, tj. nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, niewydolności nerek, obturacyjnej choroby płuc, astmy oskrzelowej,
- wcześniejszego występowania utrwalonej tachyarytmii komorowej lub nagłego zatrzymania krążenia oraz omdleń,
- zaawansowanie niewydolności serca według klasyfikacji NYHA,
- rodzaj zastosowanej terapii, w tym wszczepienia kardiowertera defibrylatora,
- parametrów echokardiograficznych (frakcji wyrzutowej lewej komory serca, wymiaru końcoworozkurczowego oraz końcowoskurczowego lewej komory serca, współistnienia czynnościowej niedomykalności mitralnej),

- parametrów elektrokardiograficznych badanych w spoczynkowym elektrokardiogramie (częstości rytmu zatokowego, czasu trwania zespołu komorowego, czasu trwania odstępu PQ / PR, obecności zaburzeń przewodnictwa śródkomorowego),
- parametrów elektrokardiograficznych badanych w 24-godzinnej rejestracji holterowskiej ECG (różnicy między minimalną i maksymalną częstością rytmu zatokowego, czasu trwania skorygowanego średniego odstępu QTc, rodzaju arytmii komorowej, zwłaszcza występowania częstoskurczu komorowego i jego charakterystyki, tj. częstości, liczby pobudzeń w salwie, czasu trwania epizodu, liczby epizodów, parametrów turbulencji rytmu zatokowego (TO i TS) oraz wartości SDNN (najpopularniejszego parametru analizy czasowej zmienności rytmu zatokowego)).

Materiał badawczy

Badaną populację stanowiło 154 chorych w wieku 16÷77 lat (śr. 49,9±14,1), w tym 37 kobiet (24 %) z kardiomiopatią rozstrzeniową niewieńc pochodną stabilnych klinicznie przez co najmniej 1 miesiąc, kwalifikowanych do obserwacji prospektywnej trwającej co najmniej 6 miesięcy w okresie od grudnia 2003 do marca 2007.

Kryteria włączenia

- 1) kardiomiopatia rozstrzeniowa (potwierdzona w badaniu echokardiograficznym z LVEF $\leq 45\%$) po wykluczeniu etiologii niedokrwiennej, nadciśnieniowej oraz zdekompensowanej wady serca;
- 2) obecność rytmu zatokowego oraz przedwczesnych pobudzeń komorowych w całodobowej rejestracji elektrokardiograficznej holterowskiej;
- 3) zgoda pisemna pacjenta na uczestnictwo w obserwacji.

Kryteria wykluczenia

- 1) niestabilność kliniczna – zaostrzenie niewydolności krążenia, ostry epizod naczyniowy, infekcja w okresie 1 miesiąca poprzedzającego włączenie do badania;
- 2) utrwalone migotanie przedsionków, niewydolność węzła zatokowego, utrwalony blok przedsionkowo – komorowy II lub III stopnia, brak ektopii komorowej w badaniu ECG

metodą holterowską, rytm narzucony przez stymulator / kardiowerter - defibrylator serca przez co najmniej 10% czasu rejestracji,

3) obecność zwężeń w dużych tętnicach wieńcowych $> 50\%$ średnicy światła w badaniu koronarograficznym, przebyte zawały serca lub plastyki tętnicy wieńcowej,

4) brak zgody pacjenta na uczestnictwo w obserwacji klinicznej,

5) obecność innych zaawansowanych chorób rokujących niekorzystnie co do przeżycia.

Metody badawcze

U wszystkich pacjentów przeprowadzono badanie przedmiotowe i podmiotowe, wykonano spoczynkowe badanie echokardiograficzne, standardowy spoczynkowy zapis 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram oraz rejestrację 24-godzinną elektrokardiograficzną metodą Holtera.

Obserwację kliniczną prowadzono przez okres co najmniej 6 miesięcy, o ile zgon nie wystąpił wcześniej.

Metody analizy statystycznej

Analizę statystyczną wykonano wykorzystując oprogramowanie do analizy statystycznej firmy Stata Corporation: Stata SE 8.1 for Windows. Dla zmiennych o charakterze ciągłym spełniających kryterium rozkładu normalnego przedstawiono wartość minimalną, maksymalną, średnią i odchylenie standardowe. Dla zmiennych o charakterze ciągłym, które nie spełniają kryterium rozkładu normalnego przedstawiono wartość minimalną, maksymalną oraz medianę. Dla zmiennych kategorialnych wyliczano wskaźniki struktury, tj. wartość odsetkową. Do porównań zmiennych o charakterze ciągłym spełniających kryterium rozkładu normalnego stosowano test t Studenta. Do porównań zmiennych o charakterze ciągłym, które nie spełniają kryterium rozkładu normalnego stosowano test Mann-Whitney'a. W przypadku zmiennych kategorialnych stosowano test Chi kwadrat lub dokładny test Fishera.

W ocenie ryzyka zgonu lub wystąpienia zdarzenia tachyarytmicznego stosowano krzywe Kaplana-Meyera. Dla porównania krzywych przeżywalności stosowano test logarytmiczno-rangowy. W analizie wartości predykcyjnej ocenianych parametrów dla prawdopodobieństwa występowania zgonów z przyczyn sercowych, tachyarytmii komorowych oraz złożonego zdarzenia (tachyarytmie komorowe, nagłe zgony, hospitalizacje z powodu tachyarytmii komorowych) zastosowano model proporcjonalnego hazardu Coxa. W tej metodzie

wyliczono wartości wskaźników hazardu (HR) wraz z 95% przedziałami ufności. Za kryterium istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Badana grupa pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową obejmowała 154 chorych. Przyczyną kardiomiopatii rozstrzeniowej u 26 osób (16,9 %) było przebyte zapalenie mięśnia sercowego, u 16 osób (10,4%) toksyczne uszkodzenie mięśnia sercowego (w tym u 13 (8,4 %) alkoholowe, a u 3 osób (2 %) po antracyklinach). U 112 pacjentów (72,7 %) rozpoznano kardiomiopatię idiopatyczną poprzez wykluczenie uchwytniej przyczyny. Prawie połowa populacji (76 osób czyli 49,4%) była obciążona co najmniej jedną przewlekłą chorobą. Cukrzycę typu 2 stwierdzono u 18 osób (11,7 %), nadciśnienie tętnicze u 53 osób (34,4 %), przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub astmę oskrzelową u 13 osób (8,4 %), chorobę nowotworową w okresie kilkuletniej remisji u 7 osób (4,5 %) oraz niewydolność nerek (niewymagającą leczenia nerkozastępczego) u 19 osób (12,3 %). U 17 chorych (11 %) współistniała niedomykalność mitralna co najmniej umiarkowana, prawdopodobnie wtórna do kardiomiopatii, a w okresie obserwacji nie leczono jej operacyjnie.

Kliniczne zaawansowanie niewydolności serca oceniano według klasyfikacji NYHA i wynosiło $2,2 \pm 0,6$. W badanej grupie nie było pacjentów zakwalifikowanych wyjściowo do IV klasy NYHA. Do klasy I NYHA było zakwalifikowanych 19 osób (12,3 %), do II klasy NYHA – 89 osób (57,8 %), do III klasy NYHA – 46 osób (29,9 %). Frakcja wyrzutowa lewej komory serca wynosiła $14 \div 45$ % (średnio $31,3 \pm 10$ %). Przed włączeniem do obserwacji omdlenia występowały u 32 osób (20,8 %), nieutralony częstoskurcz komorowy u 58 osób (37,7 %), a napadowe migotanie przedsionków u 40 osób (26%), zaś nagłe zatrzymanie krążenia, migotanie komór lub utrwalony częstoskurcz komorowy wystąpiły u 40 pacjentów (26 %). Stymulator serca był wszczepiony u 2 osób (2,5 %) z powodu przemijających zaburzeń przewodnictwa przedsionkowo – komorowego lub bradykardii zatokowej. U 60 pacjentów (38,3 %) implantowano ICD, w tym przed włączeniem do obserwacji u 23 osób (38,3 %), a po włączeniu do obserwacji u 37 osób (61,7 %). Wszczepienia ICD dokonano w ramach profilaktyki pierwotnej nagłego zgonu sercowego u 34 osób (56,7 %) oraz wtórnej u 26 osób (43,3 %).

Większość pacjentów (151 osób; 98,1%) w chwili włączenia do badania była leczona farmakologicznie z powodu niewydolności krążenia, towarzyszących zaburzeń rytmu

lub innych chorób przewlekłych. Na początku obserwacji stosowano β -adrenolityki u 85,7 % chorych, ACEI i/lub sartany u 89 %, digoksynę u 28,6%, diuretyki pętlowe lub tiazydy u 61%, spironolakton u 53,9 %, leki antyarytmiczne u 31,8%, w tym u 5,8 % sotalol; u 23,4 % amiodaron, u 2,6% inne antyarytmiczne niż amiodaron lub sotalol, ponadto u 46,8 % chorych leki hipolipemizujące, u 55,8 % leki przeciwplatekcyjne, a u 29,2 % leki przeciwkrzepliwe. Nie przeprowadzono oceny wpływu ewentualnej zmiany farmakoterapii dokonanej w okresie obserwacji.

Obserwacja badanej grupy chorych trwała $10 \div 1798$ dni (śr. 843 ± 449 dni) czyli $0,03 \div 4,9$ lat (śr. $2,3 \pm 1,2$ lat). Podczas całej obserwacji zmarło 16,9 % chorych, w tym wskutek zaostrzenia niewydolności krążenia w 11,7 % przypadkach, w 1,3 % zgon był nagły, a w 1,9% wskutek powikłań naczyniowych oraz w 1,9% z innych przyczyn. U 1 chorego dokonano transplantacji serca, ale zmarł on z powodu powikłań narządowych we wczesnym okresie pooperacyjnym. U 18,2 % pacjentów wystąpiło 97 epizodów tachyarytmii komorowej, w tym 94 zarejestrowanych adekwatnych interwencji ICD oraz 3 SCA. Złożony punkt arytmiczny obejmujący MVT, nagłe zgony i hospitalizacje z powodu MVT wystąpił u 20,1 % chorych.

Podsumowanie wyników

1. Obniżona funkcja skurczowa lewej komory ≤ 35 % była najsilniejszym czynnikiem predysponującym do wystąpienia zgonu sercowego.
2. Czynniki ryzyka zwiększającymi ponad 5-krotnie wystąpienie zgonu sercowego były:
 - nasilenie objawów niewydolności serca, zwłaszcza klasa III wg klasyfikacji NYHA,
 - HRT2, HRT1+HRT0 w analizie turbulencji rytmu zatokowego,
 - HRd < 55 /min. w 24 godzinnej rejestracji holterowskiej ECG.
3. W badanej populacji pacjentów z NIDCM wykazano także, że następujące parametry były czynnikami predykcyjnymi wystąpienia zgonów sercowych:
 - parametry turbulencji rytmu zatokowego (HRT): niższa wartość TS oceniana jako zmienna ciągła i dychotomiczna (TS patologiczne) oraz TO jako wartość zmienna dychotomiczna (TO patologiczne),
 - zwiększony LVEDD ≥ 65 mm oraz LVESD ≥ 50 mm,
 - wiek ≥ 49 lat,
 - przewlekła niewydolność nerek,

- $SDNN \leq 90$ ms, czas trwania QTc mean > 441 ms oraz wystąpienie nsVT/sVT w rejestracji ECG metodą Holtera,
 - częstość rytmu zatokowego $> 90/\text{min.}$ oraz czas trwania odstępu PR > 200 ms w spoczynkowym ECG,
 - wystąpienie sVT/VF oraz adekwatnych interwencji ICD w czasie obserwacji prospektywnej (VTS).
4. Nie posiadały wartości predykcyjnej wystąpienia zgonu sercowego w badanej populacji pacjentów z NIDCM następujące czynniki:
- parametr HRT – TO oceniany jako zmienna ciągła,
 - płeć żeńska,
 - etiologia NIDCM,
 - choroby współistniejące: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, czynnościowa niedomykalność mitralna, przewlekła choroba płuc (COPD lub astma), choroba nowotworowa w wywiadzie,
 - występowanie omdleń przed włączeniem do obserwacji,
 - obciążenie epizodem nagłego zatrzymania krążenia, częstoskurczu komorowego utrwalonego lub migotania komór przed włączeniem do obserwacji,
 - wywiad wszczepienia ICD, w tym także czas wszczepienia i wskazania do jego implantacji,
 - liczba VPBs oraz charakterystyka częstoskurczów komorowych (liczba pobudzeń w salwie, częstość rytmu, czas trwania, liczba epizodów) w badaniu holterowskim ECG,
 - zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego ocenianego jako wydłużenie czasu trwania zespołu QRS > 120 ms lub obecność LBBB w spoczynkowym ECG.
5. Najsilniejszymi czynnikami predysponującymi do wystąpienia epizodów arytmicznych (VTS) oraz złożonego arytmicznego punktu końcowego (VTE) w analizie jednoczynnikowej były:
- wszczepienie ICD,
 - epizod nagłego zatrzymania krążenia, częstoskurczu komorowego utrwalonego lub migotania komór przed włączeniem do obserwacji prospektywnej
6. Czynniki mające wartość predykcyjną w przewidywaniu VTS oraz VTE w badanej populacji pacjentów z NIDCM okazały się także:

- częstość rytmu zatokowego w spoczynkowym ECG > 80 /min. (jako jedyny parametr zmniejszał 5-krotnie ryzyko wystąpienia VTS i VTE),
 - spośród parametrów turbulencji rytmu zatokowego (HRT) : HRT2 vs. HRT0 jedynie dla VTS,
 - ponadto następujące czynniki predysponowały do wystąpienia VTS i VTE:
 - ✓ występowanie omdleń przed włączeniem do obserwacji,
 - ✓ wiek ≥ 49 lat,
 - ✓ HRd < 55 /min. oraz czas trwania QTc mean > 441 ms w holterowskiej rejestracji ECG,
 - ✓ czas trwania odstępu PR > 200 ms oraz czas trwania zespołu QRS > 120 ms w spoczynkowym ECG,
 - ✓ typ wskazania do implantacji ICD (profilaktyka pierwotna vs. wtórna SCA),
 - ✓ wystąpienie VT/VF oraz adekwatnych interwencji ICD w czasie obserwacji.
7. W analizie jednoczynnikowej nie stwierdzono wartości predykcyjnej w przewidywaniu wystąpienia VTS oraz VTE dla następujących czynników:
- parametry turbulencji rytmu zatokowego:
 - ✓ TO, TS, TO patol, TS patol – dla VTS i VTE,
 - ✓ łącznie oceniane i porównywane TO patol i TS patol czyli HRT dla VTS i VTE z wyjątkiem istotnie statystycznie niekorzystnego znaczenia HRT2 vs. HRT0 dla VTS,
 - płeć żeńska,
 - etiologia NIDCM,
 - choroby współistniejące: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek, czynnościowa niedomykalność mitralna, przewlekła choroba płuc (COPD lub astma), choroba nowotworowa w wywiadzie,
 - obniżona LVEF ≤ 35 %, zwiększony LVEDD ≥ 65 mm oraz LVESD ≥ 50 mm,
 - nasilenie objawów klinicznych niewydolności serca ocenianych według klasyfikacji NYHA,
 - SDNN ≤ 90 ms,
 - liczba VPBs, wystąpienie nsVT/sVT oraz charakterystyka częstoskurczów komorowych w rejestracji ECG metodą holterowską,
 - obecność LBBB w spoczynkowym elektrokardigramie.

8. Spośród parametrów turbulencji rytmu zatokowego wartość predykcyjną w przewidywaniu wystąpienia zgonów sercowych, epizodów arytmicznych (VTS) oraz złożonego arytmicznego punktu końcowego (VTE) w badanej populacji pacjentów z NIDCM wykazano dla:
 - TO ocenianej jako zmienna ciągła oraz dla HRT1,
 - niższej wartości TS ocenianej jako zmienna ciągła, TO patol, TS patol, łącznie ocenianych TO patol z TS patol tj. HRT, w tym HRT2 vs. HRT0, HRT2 vs. HRT1, HRT1+HRT2 vs. HRT0 oraz HRT2 vs. HRT0+HRT1.
9. Żaden z analizowanych parametrów turbulencji rytmu zatokowego nie był czynnikiem predykcyjnym wystąpienia złożonego arytmicznego punktu końcowego, tj. VTE.
10. Większość czynników predykcyjnych dla zgonu sercowego była odmienna niż dla wystąpienia epizodów komorowych tachyarytmii oraz złożonego arytmicznego punktu końcowego dla badanej populacji chorych z NIDCM.

Wnioski końcowe

1. Badanie parametrów HRT jest nieinwazyjną metodą diagnostyczną, którą można zastosować do oceny ryzyka wystąpienia zgonu sercowego oraz złośliwych komorowych epizodów tachyarytmicznych u chorych z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.
2. Dla optymalnego określenia ryzyka wystąpienia zgonu sercowego oraz złośliwych komorowych epizodów tachyarytmicznych u chorych z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową należy uwzględniać także parametry echokardiograficzne, elektrokardiograficzne pochodzące z badania spoczynkowego i 24-godzinnego oraz wywiadu klinicznego.
3. Większość czynników predykcyjnych dla zgonu sercowego różni się od czynników ryzyka wystąpienia komorowych epizodów tachyarytmicznych u chorych z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.

13. SUMMARY

Predictive value of heart rate turbulence on malignant ventricular tachyarrhythmic events and cardiac death in nonischaemic dilated cardiomyopathy.

Aims of this study:

1/ Evaluation of predictive value of heart rate turbulence (HRT) in nonischaemic dilated cardiomyopathy (NIDCM) for

- Ventricular tachyarrhythmias (VTS): appropriative interventions of ICD or sustained ventricular tachycardia (sVT) or ventricular fibrillation (VF) without ICD intervention or sudden cardiac arrest (SCA),
- Cardiac death (CD) (sudden death or due to decompensation of heart failure),
- Composed end point (VTE) included ventricular tachyarrhythmias (VTS) or sudden death (SD) or hospitalisations due to VTS,

Predictive value of HRT were establish for TO (turbulence onset), TS (turbulence slope), TO patol ($TO \geq 0\%$), TS patol ($TS \leq 2.5 \text{ ms/RR}$), HRT0 (TO and TS normal), HRT1 (TO patol or TS patol), HRT2 (TO patol and TS patol).

2/ Assessment of predictive value of the following non-invasive risk factors for CD, VTS and VTE:

- Epidemiological parameters: age, sex, aetiology of NIDCM, coexisting chronic diseases (arterial hypertension, mellitus diabetes, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma),
- History of sVT/VF, SCA and syncope before including to this research,
- NYHA classification of chronic heart failure,
- Pharmacotherapy and implantation of ICD,
- Echocardiographic parameters: left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic and end-systolic diameter (LVEDD, LVESD), mitral regurgitation (MR),
- Electrocardiographic parameters in 12 lead ECG: rate of sinus rhythm, time of QRS, time of PQ / PR, presence of intraventricular conduction delay,
- Electrocardiographic parameters in 24-hour holter ECG: heart rate dispersion: difference between maximum and minimum sinus rate (HRd), time of corrected mean QT interval (QTc mean), type of ventricular arrhythmia, eg. ventricular tachycardia and

its morphology (rate and longevity of episode, number of beats in episode, numbers of episodes), HRT parameters - TO and TS and standard deviation of normal intervals (SDNN).

Material

154 patients (37 women, 24%) in age 16-77 years (mean 49.9 ± 14.1 y.) with NICDM in stable stage of CHF lasted at least 1 month were included into 6 month (or longer) prospective observation from December 2003 to March 2007.

Including criteria:

- 1) NIDCM with LVEF $\leq 45\%$ after excluding ischaemic, hypertensive and decompensated valve disease aetiology;
- 2) sinus rhythm and premature ventricular beats in 24-hour holter ECG;
- 3) patient's written consent.

Excluding criteria:

- 1) decompensation of chronic heart failure during 1 month, acute coronary syndrome during 3 months, infection during 4 weeks before including into thus research;
- 2) chronic atrial fibrillation, sick sinus syndrome, stimulation lasted longer than 10% of recording, absence of VPBs, atrioventricular block II or III during 24-hour ECG holter recording,
- 3) presence of stenosis $> 50\%$ in coronary artery, previous myocardial infarction or percutaneous coronary intervention (PCI),
- 4) absence of written patient's consent,
- 5) presence of other advanced chronic diseases with short predictive life expectancy.

Methods

12-lead electrocardiography, 24-hour holter electrocardiography, echocardiography and physical examination were performed. Prospective follow up lasted at least 6 month.

Methods of statistical analysis

Statistical analysis was performed using Stata Corporation SE 8.1 for Windows. Minimal, maximal, mean value and standard deviation were calculated for continuous variables with normal distribution. Minimal, maximal value and median were calculated for continuous variables without normal distribution. Percentage structure was calculated for categorical variables. T Student's test was used for comparison for continuous variables with normal distribution. Mann-Whitney's test was used for comparison for continuous variables without normal distribution. χ^2 test or Fisher's exact test was used for categorical variables.

Kaplan-Meyer estimator was used for calculation survival (cardiac death) and VTS. Long-rang test was used to compare survival curve. Proportional hazards Cox model was used to estimate predictive value analysed parameters for CD, VTS and VTE. Hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) were calculated using Cox proportional hazard model. The value was considered significant, if P was < 0.05.

Results

Evaluated population included 154 patients (pts) with NIDCM. Aetiology of dilated cardiomyopathy was post-inflammatory in 26 pts (16.9 %), toxic in 16 pts (10.4%) (in 13 pts (8.4 %) alcoholic, in 3 pts (2 %) anthracyclines). 112 pts (72.7 %) had idiopathic cardiomyopathy.

Almost half of evaluated population (76 pts; 49.4%) had other chronic diseases, e.g. diabetes mellitus (18 pts; 11.7 %), arterial hypertension (53 pts.; 34.4 %), chronic obstructive pulmonary disease or bronchial asthma (13 pts; 8.4 %), neoplastic disease with a few year remission (7 pts; 4.5 %) and chronic kidney failure without dialysis (19 pts; 12.3 %), secondary moderate or severe mitral regurgitation, which didn't need surgical treatment during follow up (17 pts; 11 %).

Assessment of heart failure was established using NYHA classification. There were not patients in NYHA IV. 19 pts (12.3 %) were classified into NYHA I class, 89 pts (57.8 %)

into NYHA II class and 46 pts (29.9 %) into NYHA III class. Mean NYHA was 2.2 ± 0.6 . The value of LVEF was 14-45 % (mean 31.3 ± 10 %).

Syncope occurred in 32 pts (20.8 %), nonsustained ventricular tachycardia in 58 pts (37.7 %), paroxysmal atrial fibrillation in 40 pts (26%), SCA, sVT or VF in 40 pts (26 %) before including into this study. Pacemaker was implanted in 2 pts (2.5 %) because of transient sinus bradycardia or atrioventricular disturbance and ICD in 60 pts (38.3 %). ICD had been implanted before follow up in 23 pts (38.3 %) and in 37 pts (61.7 %) during follow up. 34 pts (56.7 %) had implanted ICD due to primary prevention and 26 pts (43.3 %) because of secondary prevention of SCA.

Most of patients (151; 98.1%) were treated because heart failure, cardiac arrhythmias or other chronic diseases. At the beginning of evaluation 85.7 % patients used β -blockers, 89 % ACEI or/and sartans, 28.6% digoxin, 61% loop diuretics or thiazids, 53.9 % spironolactone, 31.8% antiarrhythmics (5.8 % sotalol; 23.4 % amiodaron, 2.6% other), 46.8 % hipolipemic drugs, 55.8 % antiplatelet drugs, in 29.2 % anticoagulation drugs. Influence of changing of pharmacotherapy had been not evaluated during this study.

During prospective observation lasted 10 – 1798 days (mean 843 ± 449 days) 16.9 % patients died (11.7 % due to CHF, 1.3 % sudden death, 1.9% vascular reasons, 1.9% other aetiology). Heart transplantation procedure was done in one patient, who died because of complications in early postoperative period. 18.2 % patients had 97 episodes of ventricular tachyarrhythmias (94 appropriate ICD interventions and 3 SCA). Composed end point (VTE) occurred in 20.1% pts.

Summary of results

1. LVEF ≤ 35 % was the strongest single risk factor of cardiac death.
2. Risk factors which increased more than 5 times probability of cardiac death were:
 - presence of symptoms of heart failure, especially NYHA class $\geq$ III,
 - HRT2, HRT1+HRT0,
 - HRd < 55 /min.
3. Other parameters which significantly increased risk of cardiac death:
 - TS, TO patol, TS patol and HRT,
 - LVEDD ≥ 65 mm and LVESD ≥ 50 mm,
 - age ≥ 49 years,

- chronic renal failure,
 - $SDNN \leq 90$ ms, mean $QTc > 441$ ms and nsVT/sVT in 24 hour Holter ECG,
 - Sinus rate > 90 /min. and $PR > 200$ ms in 12 lead ECG,
 - VTS during follow - up.
 - advanced CHF in NYHA classification,
4. Following parameters didn't increase risk of cardiac death:
- TO,
 - female sex, aetiology of NIDCM, coexisting chronic diseases: arterial hypertension, diabetes, mitral regurgitation, COPD and asthma, neoplasmatic disease,
 - syncope before follow up,
 - SCA, sVT or VF before follow up,
 - implantation of ICD, as well as time (before and during follow up) and indication (primary and secondary prevention of SCA),
 - numbers of VPBs and morphology of VT (number of beats, rate and longevity of episode, number of episodes) in 24 hour holter ECG,
 - intraventricular disturbances: widened QRS > 120 ms or LBBB in 12 lead ECG.
5. The strongest risk factors for VTS and VTE were:
- Implantation of ICD,
 - SCA or sVT/VF before follow up
6. Following parameters significantly increased risk of VTS and VTE:
- sinus rate > 80 /min. in 12 lead ECG –single parameter, which decrease hazard ratio of VTS and VTE,
 - From many parameters of HRT - only HRT2 vs. HRT0 significantly increase risk of VTS,
 - Other parameters which had been established as risk factors of VTS and VTE:
 - ✓ syncope before follow up,
 - ✓ SCA, sVT or VF before follow up,
 - ✓ age ≥ 49 years,
 - ✓ $HRd < 55$ /min. and mean $QTc > 441$ ms in 24 hour holter ECG,
 - ✓ $PR > 200$ ms and QRS complex > 120 ms in 12 lead ECG,
 - ✓ Implantation of ICD as well time and indication of implantation,
 - ✓ VTS during follow up.
7. Following parameters didn't increase risk of VTS and VTE:

- HRT parameters:
 - ✓ TO, TS, TO patol, TS patol – for VTS and VTE,
 - ✓ TO patol analysed together with TS patol, e.g. HRT for VTS and VTE except HRT2 vs. HRT0, which increased statistically significantly risk of VTS,
 - female sex, aetiology of NIDCM, coexisted chronic diseases: arterial hypertension, diabetes, chronic kidney insufficiency, mitral regurgitation, COPD or asthma, neoplasmatic disease,
 - $LVEF \leq 35\%$, $LVEDD \geq 65$ mm and $LVESD \geq 50$ mm,
 - advanced CHF in NYHA classification,
 - $SDNN \leq 90$ ms, numbers of VPBs, nsVT/sVT and its morphology in 24-hour Holter ECG,
 - LBBB in 12 lead ECG.
8. Statistical significant predictive value of HRT for CD, MVT and VTE in NIDCM was establish for:
- TO and HRT1 (TO patol or TS patol),
 - Lower TS, TO patol, TS patol, HRT (TO patol analyses with TS patol), e.g. HRT2 vs. HRT0, HRT2 vs. HRT1, HRT1+HRT2 vs. HRT0 and HRT2 vs. HRT0+HRT1.
9. None analysed parameter of HRT increased risk of composed end point (VTE).
10. Most predictive factors of cardiac death were different than for VTS and VTE for analysed population with NIDCM.

Conclusions

1. Heart rate turbulence is (HRT) a non-invasive method which is useful for evaluation of risk of cardiac death (CD) and episodes of malignant ventricular tachyarrhythmias (MVT) in nonischaemic dilated cardiomyopathy (NIDCM).
2. The optimum evaluation of CD and MVT in NIDCM includes parameters from echocardiographic examination, standard and Holter recording of ECG and clinical data.
3. Most risk factors of CD and MVT in NIDCM are different.

14. SPIS TABEL

Tabela 1.	Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanej populacji pacjentów z niewieńcopochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	63
Tabela 2.	Zestawienie wybranych parametrów echokardiograficznych w badanej populacji pacjentów z niewieńcopochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	64
Tabela 3.	Charakterystyka zaburzeń rytmu w badanej populacji pacjentów z niewieńcopochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	65
Tabela 4.	Charakterystyka zastosowanej terapii w badanej populacji pacjentów z niewieńcopochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	65
Tabela 5.	Zestawienie wybranych parametrów w spoczynkowym elektrokardiogramie w badanej populacji pacjentów z niewieńcopochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	67
Tabela 6.	Zestawienie wybranych parametrów w 24 godzinnym badaniu elektrokardiograficznym metodą holterowską w badanej populacji pacjentów z niewieńcopochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	68
Tabela 7.	Zestawienie epizodów związanych z tachyarytmiami komorowymi w badanej populacji pacjentów z niewieńcopochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	72
Tabela 8.	Zestawienie hospitalizacji i zgonów z przyczyn sercowo – naczyniowych w badanej populacji pacjentów z niewieńcopochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	72
Tabela 9.	Wpływ wieku i płci żeńskiej na wystąpienie analizowanych zdarzeń w badanej populacji pacjentów z niewieńcopochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	77
Tabela 10.	Wpływ towarzyszących przewlekłych schorzeń na wystąpienie analizowanych zdarzeń w badanej populacji pacjentów z niewieńcopochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	78
Tabela 11.	Wpływ etiologii niewieńcopochodnej kardiomiopatii rozstrzeniowej na wystąpienie analizowanych zdarzeń w badanej populacji pacjentów.	78
Tabela 12.	Wpływ typu komorowych zaburzeń rytmu na wystąpienie analizowanych zdarzeń w badanej populacji pacjentów z niewieńcopochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	80
Tabela 13.	Wpływ typu komorowych zaburzeń rytmu w badaniu holterowskim na wystąpienie analizowanych zdarzeń w badanej populacji pacjentów z niewieńcopochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	81

Tabela 14.	Wpływ klinicznego zaawansowania niewydolności serca na wystąpienie analizowanych zdarzeń w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	83
Tabela 15.	Wpływ frakcji wyrzutowej lewej komory oraz wymiarów lewej komory na wystąpienie analizowanych zdarzeń w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	83
Tabela 16.	Wpływ turbulencji rytmu zatokowego na wystąpienie analizowanych zdarzeń w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	85
Tabela 17.	Wpływ wybranych parametrów elektrokardiogramu spoczynkowego na wystąpienie analizowanych zdarzeń w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	92
Tabela 18.	Wpływ wybranych parametrów rejestracji holterowskiej na wystąpienie analizowanych zdarzeń w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	93
Tabela 19.	Wyniki testu korelacji liniowej dla poszczególnych analizowanych parametrów rejestracji holterowskiej przeprowadzonej dwoma systemami rejestrującymi i analizującymi jednoczasowe zapisy w grupie 24 osób.	95

15. SPIS RYCIN

Rycina 1.	Bezwzględne liczby i procentowy udział nagłych zgonów sercowych w ogólnej populacji i w poszczególnych podgrupach w czasie 1 roku.	25
Rycina 2.	Rodzaj zgonu w zależności od zaawansowania klinicznego niewydolności serca ocenianej według klasyfikacji niewydolności serca wg NYHA.	26
Rycina 3.	Wpływ antagonistów enzymu konwertujących angiotensynę II, blokerów receptora angiotensyny II, β -adrenolityków, antagonistów aldosteronu, digoksyny na wystąpienie nagłego zgonu sercowego.	26
Rycina 4.	Turbulencja rytmu zatokowego. Fizjologiczna reakcja węzła zatokowego oraz ciśnienia tętniczego (fali tętna w aorcie).	31
Rycina 5.	Graficzne zobrazowanie dwóch podstawowych parametrów turbulencji rytmu zatokowego - początku turbulencji oraz nachylenia turbulencji.	35
Rycina 6.	Turbulencja rytmu zatokowego. Dwufazowa odpowiedź węzła zatokowego na przedwczesny skurcz komorowy.	35
Rycina 7.	Turbulencja rytmu zatokowego. Prawidłowy i patologiczny "lokalny tachogram" odstępów RR występujących po przedwczesnym pobudzeniu komorowym.	36
Rycina 8.	Turbulencja rytmu zatokowego. Tachogram odstępów RR uzyskany z uśrednienia analizy wszystkich ektopii komorowych.	36
Rycina 9.	Etiologia kardiomiopatii rozstrzeniowej w badanej populacji pacjentów.	62
Rycina 10.	Przyczyny zgonów w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	70
Rycina 11.	Przyczyny hospitalizacji w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	71
Rycina 12.	Ryzyko wystąpienia zgonu sercowego w zależności od wartości TO (turbulence onset) w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	86
Rycina 13.	Ryzyko wystąpienia zgonu sercowego w zależności od wartości TS (turbulence slope) w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	86
Rycina 14.	Ryzyko wystąpienia zgonu sercowego w zależności od wartości parametrów TO i TS ocenianych łącznie w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową. Porównanie HRT2 vs. HRT1 oraz HRT2 vs. HRT0.	87

Rycina 15.	Ryzyko wystąpienia zgonu sercowego w zależności od wartości parametrów TO i TS ocenianych łącznie w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową. Porównanie HRT1+HRT2 vs. HRT0 oraz HRT2 vs. HRT0+HRT1.	87
Rycina 16.	Ryzyko wystąpienia tachyarytmii komorowych w zależności od wartości TO (turbulence onset) w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	88
Rycina 17.	Ryzyko wystąpienia tachyarytmii komorowych w zależności od wartości TS (turbulence slope) w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	88
Rycina 18.	Ryzyko wystąpienia tachyarytmii komorowych w zależności od wartości parametrów TO i TS ocenianych łącznie w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową. Porównanie HRT2 vs. HRT1 oraz HRT2 vs. HRT0.	89
Rycina 19.	Ryzyko wystąpienia tachyarytmii komorowych w zależności od wartości parametrów TO i TS ocenianych łącznie w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową. Porównanie HRT1+HRT2 vs. HRT0 oraz HRT2 vs. HRT0+HRT1.	89
Rycina 20.	Ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego tachyarytmie komorowe oraz ich następstwa w zależności od wartości TO (turbulence onset) w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	90
Rycina 21.	Ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego tachyarytmie komorowe oraz ich następstwa w zależności od wartości TS (turbulence slope) w badanej populacji z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową.	90
Rycina 22.	Ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego tachyarytmie komorowe oraz ich następstwa w zależności od wartości parametrów TO i TS ocenianych łącznie w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową. Porównanie HRT2 vs. HRT1 oraz HRT2 vs. HRT0.	91
Rycina 23.	Ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego tachyarytmie komorowe oraz ich następstwa w zależności od wartości parametrów TO i TS ocenianych łącznie w badanej populacji pacjentów z niewieńc pochodną kardiomiopatią rozstrzeniową. Porównanie HRT1+HRT2 vs. HRT0 oraz HRT2 vs. HRT0+HRT1.	91
Rycina 24.	Przykłady graficznego przedstawienia wyników analizy zmienności rytmu zatokowego.	94