

# Proarytmiczne i antyarytmiczne mechanizmy terapii resynchronizującej

Nabil El-Sherif i Gioia Turitto

New York Harbor VA Healthcare System, New York Methodist Hospital,  
State University of New York — Downstate Medical Center, Brooklyn, New York, USA

Przedrukowano za zgodą z: *Folia Cardiologica* 2006; 13: 517–521

## Wstęp

Stymulacja resynchronizująca (CRT, *cardiac resynchronization therapy*) jest obecnie uznana metodą leczenia pacjentów z zaawansowaną zastoinową niewydolnością serca (III/IV klasa wg NYHA) oraz szerokimi zespołami QRS w zapisie EKG [1]. Istnieją doniesienia, że zastosowanie CRT, oprócz zmniejszenia nasilenia objawów, poprawy wydolności wysiłkowej i jakości życia pacjentów, zatrzymuje lub nawet odwraca niekorzystny remodeling mięśnia sercowego [2]. W ostatniej metaanalizie wykazano istotne zmniejszenie śmiertelności z powodu progresji niewydolności serca oraz tendencję w kierunku poprawy przeżywalności w grupie chorych leczonych tą metodą [3]. Zmniejszenie całkowitej śmiertelności w grupie pacjentów poddanych CRT wraz z implantacją kardiowertera-defibrylatora serca (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) wykazano również w większości obserwacji, choć nie we wszystkich przeprowadzonych ostatnio badaniach [4, 5].

Mimo że opóźnienie postępu dysfunkcji mięśnia sercowego lub jego zahamowanie po zastosowaniu CRT może wystarczać w profilaktyce komorowych zaburzeń rytmu, znaczenie samej stymulacji w tym względzie pozostaje nadal niejasne. Ponadto, zarówno w danych eksperymentalnych, jak i w pojedynczych doniesieniach klinicznych wskazano na możliwość niekorzystnego (proarytmicznego) efektu stymulacji lewej komory. Niniejszy

artykuł stanowi podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat anty- i proarytmicznego wpływu CRT oraz próbę ich wyjaśnienia na podstawie mechanizmów elektrofizjologicznych. Ewentualny proarytmiczny efekt CRT ma bowiem bardzo duże znaczenie w kontekście aktualnych rozważań na temat profilaktycznego zabezpieczenia tej grupy chorych za pomocą kardiowertera-defibrylatora [6, 7].

## Proarytmiczny efekt stymulacji lewej komory

### Dane eksperymentalne

Medina-Ravell i wsp. [8] jako pierwsi wskazali, że wiążąca się z CRT jednoczesna stymulacja endokardium prawej komory i epikardium lewej komory powoduje niefizjologiczną sekwencję ich aktywacji. To z kolei może zwiększać śródścienną dyspersję repolaryzacji, a w konsekwencji powodować wydłużenie odstępów QT i JT w powierzchniowym elektrokardiogramie. Mechanizmy komórkowe będące podstawą zależnych od lokalizacji elektrody stymulującej zaburzeń repolaryzacji, z jednoczesną rejestracją epi- i endokardialnych potencjałów błonowych oraz zapisem EKG, opracowano na modelu zwierzęcym perfundowanych włókien mięśniowych lewej komory (LV, *left ventricle*). W tych badaniach śródścienną dyspersję repolaryzacji (TDR, *transmural dispersion of repolarization*) definiowano jako różnicę między najdłuższym i najkrótszym czasem trwania repolaryzacji w obrębie lewej komory. Autorzy eksperymentu wykazali, iż związanej ze zmianą miejsca stymulacji zmianie sekwencji aktywacji z endo- na epikardialną towarzyszy wydłużenie odstępu QT oraz TDR, jednak bez równoległego zwiększenia czasu trwania przezbłonowego potencjału czynnościowego (APD, *action potential duration*).

Adres do korespondencji: Nabil El-Sherif, MD  
New York Harbor VA Healthcare System  
800 Poly Place, Brooklyn, NY 11209, USA  
e-mail: neleherif@aol.com

Nadesłano: 28.08.2006 r. Przyjęto do druku: 31.08.2006 r.

W nowszych badaniach przedstawiono mechanizmy komórkowe odpowiedzialne za wydłużenie odstępu QT po odwróceniu frontu aktywacji w obrębie ściany LV [9]. Na podstawie dotychczasowej wiedzy dotyczącej wpływu komórek przejściowych M na wielkość TDR postuluje się, że opóźnienie ich aktywacji i repolaryzacji w połączeniu z wcześniejszym pobudzeniem komórek epikardialnych może prowadzić do wydłużenia odstępu QT i w następstwie — wystąpienia polimorficznego częstoskurczu komorowego (TdP, *torsade de pointes*). Powyższą hipotezę zweryfikowano zarówno na modelu matematycznym, jak i *in vitro* — na perfundowanych włóknach mięśniowych lewej komory. Wyniki tych badań potwierdziły istnienie śródściennej heterogeniczności elektrycznej w obrębie miokardium oraz możliwość jej zwiększenia w sytuacji odwrócenia prawidłowego frontu aktywacji. Dodatkowo zwolnienie przewodzenia zachodzące podczas stymulacji nasierdziejowej między epikardium a komórkami strefy przejściowej M sprzyja wydłużeniu śródściennej dyspersji repolaryzacji. Opóźniona aktywacja i repolaryzacja komórek M w połączeniu z wcześniejszym rozpoczęciem repolaryzacji komórek w obszarach podnasierdziejowych tworzy potencjalny substrat do powstania fali krążącego pobudzenia (*reentry*).

W innym badaniu analizowano wpływ różnych parametrów (amplituda impulsu stymulującego, wielkość opóźnienia międzykomorowego, lokalizacja elektrody) podczas stymulacji LV i stymulacji dwukomorowej (BiV, *biventricular*) na występowanie arytmii komorowych [10]. W celu zmierzenia czasu aktywacji komór i dokonania oceny wzoru przewodzenia podczas stymulacji wieloogniskowej (trzy lokalizacje w prawej komorze (RV, *right ventricle*) i cztery lokalizacje w lewej komorze, zastosowano kontrast wrażliwy na napięcie w niedokrwionych, perfundowanych roztworem Langerdorffa sercach świnek morskich. Na tej podstawie powstały izochroniczne mapy pobudzenia lewej i prawej komory. Niedokrwienie wywołano przez stopniowe połowiczne zmniejszanie prędkości perfuzji. Stymulacja koniuszka RV oraz podstawnych segmentów ściany przedniej LV wiązała się z najbardziej homogenym i zarazem najmniej arytmogennym sposobem przewodzenia. Natomiast jednoczesne pobudzenie obu komór, zwłaszcza impulsami o dużej energii, wyzwalalo migotanie komór.

### Dane kliniczne

W jednym ze swoich pierwszych doniesień Medina-Ravell i wsp. [8] oceniali czas trwania odstępu QT, JT oraz TDR w grupie 29 pacjentów

z niewydolnością serca podczas stymulacji endokardialnej RV, BiV i epikardialnej LV. Jedynie w dwóch ostatnich wariantach obserwowano istotne wydłużenie QT i JT. Dodatkowo podnasierdziejowa stymulacja LV sprzyjała zwiększeniu śródściennej dyspersji repolaryzacji, liczonej jako różnica między szczytem i końcem załamka T w EKG. U 4 chorych włączenie stymulacji BiV lub też samej LV wyzwalalo liczne przedwczesne pobudzenia komorowe o krótkim czasie sprzężenia („R na T”), które u jednego z nich generowały do licznych nieutrwalonych, polimorficznych częstoskurczów komorowych (VT, *ventricular tachyarrhythmia*), a u drugiego do ustawicznego VT typu TdP. Wyniki tych badań sugerują, że w pewnych przypadkach, zwłaszcza przy wyjściowo wydłużonym odstępie QT — wtórnie do niewydolności serca, zaburzeń elektrolitowych lub stosowanych leków antyarytmicznych klasy III — zastosowanie CRT może zwiększać ryzyko wystąpienia częstoskurczu TdP. Tę możliwość potwierdzono w późniejszych doniesieniach, w których opisywano pojawienie się nowych zaburzeń komorowych po CRT lub nasilenie istniejących wcześniej [11–13]. Efekt proarytmiczny terapii resynchronizującej obserwuje się zwłaszcza w okresie okołozabiegowym, choć brakuje danych pozwalających ocenić możliwość zarówno jego wygaszania, jak i ewentualnego nasilania w dalszej obserwacji. Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że zmiana sekwencji aktywacji powoduje następowy remodeling, również w przebiegu repolaryzacji [14, 15]. Jednak stwierdzenie, czy to korzystne zjawisko zachodzi także podczas stosowania CRT wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

### Antyarytmiczny efekt stymulacji resynchronizującej

#### Dane eksperymentalne

Ocena potencjalnego efektu antyarytmicznego stymulacji resynchronizującej była podstawą licznych badań eksperymentalnych. W jednym z pierwszych doniesień Restivo i wsp. [16] wykazali na modelu niedokrwionego mięśnia sercowego istnienie bezpośredniego działania antyarytmicznego stymulacji dwupunktowej. W badaniu tym autorzy poprzez podwiązanie gałęzi zstępującej lewej tętnicy wieńcowej powodowali wystąpienie strefy zawału serca ograniczonego do obszaru podwiersdziejowej ściany przednioprzegrodowej. Następnie oceniano właściwości elektrofizjologiczne pozostałych włókien mięśnia sercowego (strefa niedokrwienia) oraz rodzaj wyzwalanych zaburzeń rytmu. Stwierdzono, że czas trwania okresu refrakcji niedokrwionych

komórek jest tym dłuższy, im znajdują się one bliżej strefy zawału. Natomiast w miejscu największej dyspersji repolaryzacji (typowo na granicy obu stref) za pomocą programowanej stymulacji wykazano istnienie obszaru zwolnionego przewodzenia sprzyjającego powstawaniu pętli *reentry*. Istniejące różnice czasów refrakcji, a jednocześnie wielkość strefy czynnościowego bloku przewodzenia i prawdopodobieństwo podtrzymania krążącego pobudzenia, przynajmniej częściowo zmniejszało zastosowanie odpowiednio dobranej stymulacji dwupunktowej — z jedną elektrodą umieszczoną w drodze odpływu prawej komory, a drugą w strefie niedokrwienia lewej komory.

### Dane kliniczne

W ciągu ostatnich kilku lat opublikowano liczne doniesienia sugerujące, że odwrócenie niekorzystnego remodelingu mięśnia sercowego wiążące się z zastosowaniem CRT może wywierać efekt antyarytmiczny. Dane kliniczne można pogrupować w dwie główne kategorie: A) donoszące o zmniejszeniu całkowitej liczby samoistnych napadów VT oraz B) donoszące o poprawie w zakresie substratu arytmii wynikającego z pogorszenia czynności skurczowej i niewydolności serca.

**A. Zmniejszenie częstości występowania częstoskurczów komorowych.** W łącznej analizie wyników badań InSync-ICD oraz Contact-CD wykazano, że zastosowanie stymulacji resynchronizującej wiązało się z nieistotnym statystycznie zwiększeniem częstości występowania polimorficznych częstoskurczów komorowych, lecz jednocześnie redukcją liczby monomorficznych częstoskurczów komorowych. Jednakże w innych badaniach stwierdzono zmniejszenie liczby niestabilnych hemodynamicznie częstoskurczów komorowych w grupie chorych leczonych stymulacją resynchronizującą [17]. Wykazane zmniejszenie liczby adekwatnych interwencji ICD sugeruje korzystny wpływ antyarytmiczny terapii resynchronizującej [18, 19]. W literaturze są dostępne również pojedyncze doniesienia o możliwości wytlumienia „burzy elektrycznej” u pacjentów z implantowanym układem CRT-ICD [20, 21]. Istnieją także badania, w których analizowano możliwość wywołania VT u pacjentów leczonych za pomocą stymulacji resynchronizującej [22–24]. W jednym z nich wykazano zmniejszenie możliwości wyzwolenia VT w okresie 6 miesięcy po implantacji CRT jedynie w grupie chorych z wyraźnym odwracalnym remodelingiem LV i zmniejszeniem jej wymiarów echokardiograficznych [24]. Występowała istotna różnica między pacjentami, u których wywołanie VT przestało być

możliwe, a tymi, u których ta możliwość pozostała. Ci pierwsi charakteryzowali się znamienym zmniejszeniem objętości końcoworozkurczowej i końcowoskurczowej lewej komory w porównaniu z pozostałymi pacjentami. A więc w tym przypadku efekt antyarytmiczny CRT wynikał z poprawy morfologii i funkcji skurczowej mięśnia sercowego.

**B. Modyfikacja substratu arytmii.** Na możliwość powstawania arytmii komorowych u chorych z dysfunkcją skurczową LV i niewydolnością serca nakłada się wiele czynników, m.in. istniejąca dyspersja repolaryzacji, zaburzenia neurohumoralne oraz zaburzenia dotyczące homeostazy wapnia, a także niedokrwienie i predyspozycja genetyczna [25]. Dostępne dane wskazują, że przynajmniej 2 z nich mogą być korzystnie zmodyfikowane po zastosowaniu stymulacji resynchronizującej.

1. Zmniejszenie dyspersji repolaryzacji w obrębie miokardium. Berger i wsp. [26] za pomocą EKG wysokiej rozdzielczości wykazali, że stymulacja BiV wiąże się z istotną poprawą parametrów określających zróżnicowanie repolaryzacji komorowej, takich jak dyspersja odstępu QT, wielkość amplitudy oraz nachylenie odcinka od szczytu do końca załamka T. W innym symulacyjnym badaniu elektrokardiograficznym stwierdzono natomiast, że korzystne zmiany okresu repolaryzacji podczas CRT wynikają głównie ze zmiany sekwencji aktywacji komór zależnej od lokalizacji elektrod, a w mniejszym stopniu z redukcji śródciennej dyspersji repolaryzacji [27]. Wielkość TDR podczas stymulacji zarówno BiV, jak i LV była bowiem bardzo zbliżona do zmierzonej przy klasycznej stymulacji prawokomorowej.

Mikropotencjałowa naprzemiennosc załamka T (TWA, *T-wave alternans*) jest uznanym, niezależnym markerem zwiększonej dyspersji repolaryzacji oraz ryzyka wystąpienia groźnych arytmii komorowych i nagłego zgonu sercowego [28]. Turitto i wsp. [29] oceniali obecność TWA w grupie chorych leczonych za pomocą CRT podczas różnych wariantów stymulacji: AAI (110/min) oraz DDD-RV i DDD-BiV przy tej samej częstości i odpowiednio krótkim odstępie przedsionkowo-komorowym. W badaniu tym wykazano poprawę w zakresie parametrów opisujących TWA jedynie podczas pełnej resynchronizacji.

2. Modyfikacja istniejących zaburzeń neurohumoralnych. W bardzo licznych doniesieniach klinicznych wskazano, że zastosowanie CRT poprawia profil neurohumoralny pacjentów. Dowiedziono m.in. zmniejszenia aktywności współczulnej — zarówno podczas bezpośrednich pomiarów przewodzenia nerwowego [30], jak i pośrednio, określając

stopień wychwytu  $^{132}\text{I}$ -MIBG, uważanego za wskaźnik gromadzenia i degradacji noradrenaliny [31]. Istnieją również dane stwierdzające, że resynchronizacja powoduje obniżenie stężenia przedsiolkowego peptydu natiuretycznego, będącego jednym z markerów podwyższonego ciśnienia końcoworozkurczowego w LV [31] oraz poprawia równowagę współczulno-przywspółczulną, określoną zwiększeniem dobowej zmienności rytmu serca [32–34]. W jednym badaniu wykazano brak zmiany lub nawet pogorszenie w zakresie parametrów oceniających zmienność rytmu serca u pacjentów z nieoptymalną lokalizacją elektrody lewokomorowej [34]. Ponadto brak poprawy w zakresie parametrów zmienności rytmu serca w okresie 4 tygodni po implantacji CRT korelował ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych [34]. W ostatnich doniesieniach wykazano, że zastosowanie stymulacji resynchronizującej poprawia również wrażliwość odruchu z baroreceptorów. Niedawno opublikowano opis przypadku dowodzący, że CRT może znamienne poprawić ten parametr [35].

### Wnioski

Dostępne dane mogą potwierdzać hipotezę, że zastosowanie CRT hamuje lub nawet odwraca niekorzystną przebudowę mięśnia sercowego związaną z postępowaniem niewydolności. Odwrócenie remodelingu elektrycznego wynika prawdopodobnie z modyfikacji substratu arytmogennego wskutek poprawy morfologii i funkcji skurczowej mięśnia lewej komory; nie można jednak wykluczyć bezpośrednio efektu antyarytmicznego samej stymulacji. Z kolei istnieją także doniesienia, w których wskazuje się na nasilenie zaburzeń rytmu po implantacji CRT. Ze względu na fakt, że obecnie u większości chorych wszczepia się wyłącznie układ stymulujący (bez elektrody defibrylującej) niezwykle ważne jest precyzyjne określenie wpływu proarytmicznego CRT i jednocześnie znalezienie wskaźników pozwalających zidentyfikować pacjentów z grupy małego ryzyka wystąpienia złośliwych arytmii komorowych.

### Piśmiennictwo

1. Strickberger S.A., Conti J., Daoud E.G. i wsp. Patient selection for cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005; 111: 2146–2150.
2. Sutton M.G.St.J., Plappert T., Hilpisch K.E., Abraham W.T., Hayes D.L., Chinchoy E. Sustained reverse left ventricular structural remodeling with car-

diac resynchronization at one year is a function of etiology. Quantitative doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Circulation* 2006; 113: 266–272.

3. Bradley D.J., Bradley E.A., Baughman K.L. i wsp. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 289: 730–740.
4. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J. i wsp. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2140–2150.
5. Cleland J.G.F., Daubert J.-C., Erdmann E. i wsp. The effect of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1539–1549.
6. Ellenbogen K.A., Wood M.A., Klein H.U. Why should we care about CARE-HF? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 2199–2203.
7. Daubert J.C., Leclercq C., Mabo P. There is plenty of room for cardiac resynchronization therapy devices without back-up defibrillators in the electrical treatment of heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 2204–2207.
8. Medina-Ravell V.A., Lankipalli R.S., Yan G.-X. i wsp. Effect of epicardial or biventricular pacing to prolong QT interval and increase transmural dispersion of repolarization. Does resynchronization therapy pose a risk for patients predisposed to long QT or torsade de pointes? *Circulation* 2003; 107: 740–746.
9. Fish J.M., Di Diego J.M., Nesterenko V. i wsp. Epicardial activation of the left ventricular wall prolongs QT interval and transmural dispersion of repolarization. Implications for biventricular pacing. *Circulation* 2004; 109: 2136–2142.
10. Garrigue S., Reuter S., Efimov I.R. i wsp. Optical mapping technique applied to biventricular pacing: potential mechanisms of ventricular arrhythmias occurrence. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003; 26 (1 część 2): 197–205.
11. Guerra J.M., Wu J., Miller J.M. i wsp. Increase in ventricular tachycardia frequency after biventricular implantable cardioverter defibrillator upgrade. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003; 14: 1245–1247.
12. Cori A.D., Bongiorni M.G., Arena G. i wsp. New-onset ventricular tachycardia after cardiac resynchronization therapy. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2005; 12: 231–235.
13. Turitto G., Haq S., Benson D., El-Sherif N. Torsade de pointes: an electrophysiological effect of cardiac resynchronization? *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2006; 29: 520–522.
14. Geller J.C., Rosen M.R. Persistent T-wave changes after alteration of the ventricular activation sequence:

- new insights into cellular mechanisms of cardiac memory. *Circulation* 1993; 88: 1811–1819.
15. Libbus I., Rosenbaum D.S. Transmural action potential changes underlying ventricular electrical remodeling. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003; 14: 394–402.
  16. Restivo M., Gough W.B., El-Sherif N. Reentrant ventricular rhythms in the late myocardial infarction period: prevention of reentry by dual stimulation during basic rhythm. *Circulation* 1988; 77: 429–444.
  17. McSwain R.L., Schwartz R.A., DeLurgio D.B., Mera F.V., Langberg J.J., Leon A.R. The impact of cardiac resynchronization therapy on ventricular tachycardia/fibrillation: An analysis from the combined Contact-CD and InSync-ICD studies. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2005; 16: 1168–1171.
  18. Higgins S.L., Yong P., Sheck D. i wsp. Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy: Ventak CHF Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 824–827.
  19. Arya A., Haghjoo M., Dehghani M.R., Alasti M., Kazemi B., Sadr-Ameli M.A. Effect of cardiac resynchronization therapy on the incidence of ventricular arrhythmias in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm* 2005; 2: 1094–1098.
  20. Garrigue S., Barold S.S., Hocini M. i wsp. Treatment of drug refractory ventricular tachycardia by biventricular pacing. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2000; 23: 1700–1702.
  21. Tanabe Y., Chinushi M., Washizuka T. i wsp. Suppression of electrical storm by biventricular pacing in a patient with idiopathic dilated cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003; 26 (część 1): 101–104.
  22. Zagrodzky J.D., Ramaswamy K., Page R.L. i wsp. Biventricular pacing decreases the inducibility of ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 1208–1210.
  23. Kowal R.C., Wasmund S.L., Smith M.L. i wsp. Biventricular pacing reduces the induction of monomorphic ventricular tachycardia: a potential mechanism for arrhythmia suppression. *Heart Rhythm* 2004; 1: 295–300.
  24. Kies P., Bax J.J., Molhoek S.G. i wsp. Effects of cardiac resynchronization therapy on inducibility of ventricular tachyarrhythmias in cardiac arrest survivors with either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 1111–1114.
  25. Tomaselli G.F., Zipes D.P. What causes sudden cardiac death in heart failure? *Circ. Res.* 2004; 95: 754–763.
  26. Berger T., Hanser F., Hintringer F. i wsp. Effects of cardiac resynchronization therapy on ventricular repolarization in patients with congestive heart failure. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2005; 16: 611–617.
  27. Huysduynen B.H.V., Swenne C.A., Bax J.J. i wsp. Dispersion of repolarization in cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2005; 2: 1286–1293.
  28. El-Sherif N., Turitto G., Pedalino R., Robotis D. T-wave alternans and arrhythmia risk stratification. *J. Noninvasive Electrocardiol.* 2001; 6: 323–332.
  29. Turitto G., Houy S., Gupta R., Pedalino R., El-Sherif N. Right ventricular but not biventricular pacing increases markers of ventricular electrical instability. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (supl. A): 149A.
  30. Najem B., Preumont N., Unger P. i wsp. Sympathetic nerve activity after thoracoscopic cardiac resynchronization therapy in congestive heart failure. *J. Card. Fail.* 2005; 11: 529–533.
  31. Erol-Yilmaz A., Verberne H.J., Schrama T.A. i wsp. Cardiac resynchronization induces favorable neurohumoral changes. *PACE* 2005; 28: 304–310.
  32. Adamson P.B., Kleckner K.J., VanHout W.L. i wsp. Cardiac resynchronization therapy improves heart rate variability in patients with symptomatic heart failure. *Circulation* 2003; 108: 266–269.
  33. Livanis E.G., Flevari P., Theodorakis G.N. i wsp. Effect of biventricular pacing on heart rate variability in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2003; 5: 175–178.
  34. Fantoni C., Raffa S., Regoli F. i wsp. Cardiac resynchronization therapy improves heart rate profile and heart rate variability of patients with moderate to severe heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 1875–1882.
  35. Braga S.S., La Rovere M.T., Pedretti R.F.E. Baroreflex sensitivity normalization after cardiac resynchronization therapy. *Int. J. Cardiol.* 2006; 109: 118–120.