

Czy niedokrwienie jest czynnikiem predykcyjnym arytmii komorowych u chorych ze skurczową niewydolnością serca?

Is myocardial ischemia a prognostic factor of ventricular arrhythmia occurrence among patients with chronic heart failure?

Agnieszka Jaguś-Jamiola, Aleksandra Winkler, Marek Kiliszek, Paweł Krześciński

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Paweł Krześciński

Streszczenie. Rokowanie w przewlekłej niewydolności serca (HF) jest niepomyślne. Wszczepialne kardiowertery-defibrylatory (ICD) mają udowodnioną skuteczność w zapobieganiu nagłym zgonom sercowym (SCD) u chorych z ciężką skurczową HF ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) $\leq 35\%$. Pomimo ponad 30-letnich doświadczeń wciąż poszukiwane są bardziej precyzyjne czynniki predysponujące do występowania złośliwych arytmii komorowych. Adekwatnych interwencji urządzeń doświadczają zaledwie 30–40% pacjentów zakwalifikowanych do terapii zgodnie z obowiązującymi kryteriami; pozostali nie odnoszą korzyści, są natomiast narażeni na powikłania. Dotychczasowe badania mające na celu identyfikację predyktorów wystąpienia częstoskurczów i migotania komór (VT, VF) nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Najczęstszą przyczyną CHF jest kardiomiopatia niedokrwienna, ale związek niedokrwienia, morfologii zmian w tętnicach wieńcowych i wpływu rewaskularyzacji naczyń przewlekłe zamkniętych na potencjał arytmiczny pozostaje nieznany. Wydaje się, że obiecującym czynnikiem prognostycznym wystąpienia VT/VF jest obecność przewlekłej niedrożności tętnicy wieńcowej (CTO), ale konieczne jest potwierdzenie tego w dalszych badaniach.

Słowa kluczowe: przewlekła niewydolność serca (CHF), wszczepialne kardiowertery-defibrylatory (ICD), migotanie komór (VF), częstoskurcz komorowy (VT), kardiomiopatia niedokrwienna, przewlekła całkowita niedrożność (CTO) tętnicy wieńcowej

Abstract. Chronic heart failure (HF) remains a condition with a very poor life prognosis. Implantable cardioverters defibrillators (ICD) are effective in sudden cardiac death (SCD) prevention in patients with reduced left ventricle ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$. Despite of over 30-year clinical experience, more precise prognostic factors of malignant ventricular arrhythmias are still to be found. Only 30–40% of patients with ICD experience appropriate interventions; others do not benefit from the therapy but are prone to complications. Previous researches examining possible ventricular tachycardia and ventricular fibrillation prediction factors have not shown effective. Coronary artery disease is the most frequent cause of CHF, but still the relation of myocardial ischemia, coronary arteries angiographic morphology and the impact of chronic occlusion revascularization on ventricular arrhythmias is uncertain. Coronary artery total occlusion (CTO) seems to be a promising predictor of VT/VF, however further research is necessary to prove this thesis.

Key words: Chronic heart failure (CHF), chronic total occlusion (CTO), implantable cardioverter defibrillator (ICD), ischemic cardiomyopathy, ventricular fibrillation (VF), ventricular tachycardia (VT)

Nadesłano: 29.04.2019. Przyjęto do druku: 13.12.2019

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2020; 98 (1): 42–47

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

lek. Agnieszka Jaguś-Jamiola

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych CSK MOM WIM

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

tel. +48 261 816 383

e-mail: ajagus-jamiola@wim.mil.pl

Niewydolność serca – definicja, epidemiologia, rokowanie

Niewydolność serca (*heart failure* – HF) to zespół objawów, do których prowadzą różne stany patologiczne, a ich istotą jest niedostateczne zaopatrzenie metaboliczne tkanek lub ich zaopatrywanie przy zwiększonym ciśnieniu napełniania lewej komory serca. Częstość występowania HF ocenia się na około 1–2% dorosłej populacji, ale zapadalność i chorobowość zwiększają się z wiekiem i dotyczą już około 10% osób >70. roku życia. Rokowanie w HF jest niepomyślne. Śmiertelność całkowita w obserwacji rocznej wynosi 7–17% (odpowiednio: chorzy stabilni i hospitalizowani z powodu zaostrzeń choroby). Przyczyny zgonu są zróżnicowane – są to zgony nagłe albo następstwo naturalnego przebiegu i dekomensacji HF. Zgony nagłe i nieprzewidywalne mają podłoże naczyniowe lub są wynikiem zaburzeń elektrycznych (komorowe zaburzenia rytmu serca, bradykardia, asystolia) i często zdarzają się u osób bez istotnego nasilenia objawów. Natomiast naturalna progresja choroby jest podstawową przyczyną zgonu w grupie największego zaawansowania (klasa IV wg NYHA) [1].

Kardiowertery-defibrylatory u chorych z niewydolnością serca – wskazania, ograniczenia

U przynajmniej połowy chorych z przewlekłą niewydolnością serca stwierdza się zmniejszoną frakcję wyrzutową lewej komory (*left ventricle ejection fraction* – LVEF). Ta grupa pacjentów jest szczególnie narażona na występowanie zaburzeń rytmu serca. Dzięki przerywaniu złożonych arytmii komorowych wszczepialne kardiowertery-defibrylatory (*implantable cardioverter defibrillator* – ICD) mają udowodnioną skuteczność w zapobieganiu nagłym zgonom sercowym (*sudden cardiac death* – SCD). Podstawą kwalifikacji do tej terapii jest wartość LVEF $\leq 35\%$, choć nie jest to ani najbardziej dokładny, ani powtarzalny parametr. Pomimo około 30-letnich doświadczeń stosowania ICD nie zidentyfikowano doskonalszych wskaźników, a LVEF pozostaje jedynym, który wykazuje związek ze zwiększonym ryzykiem SCD [2]. Około 30–40% chorych z ICD doświadcza adekwatnych interwencji urządzenia (tj. kardiowersji, defibrylacji lub stymulacji antytachyarytmicznej [*antitachycardia pacing* – ATP]) [3]. Zdarzenia te nie są notowane u 2/3 pacjentów. Tacy chorzy nie odnoszą korzyści z ICD, a jednocześnie narażeni są na ryzyko wystąpienia powikłań wszczepienia urządzenia, takich jak infekcje, interwencje nieadekwatne, dysfunkcje urządzenia, powikłania miejscowe itd. W perspektywie 12-letniej niekorzystnych efektów w postaci nieuzasadnionych wyładowań doświadcza do 20% pacjentów z urządzeniem, dysfunkcji elektrody do 17%,

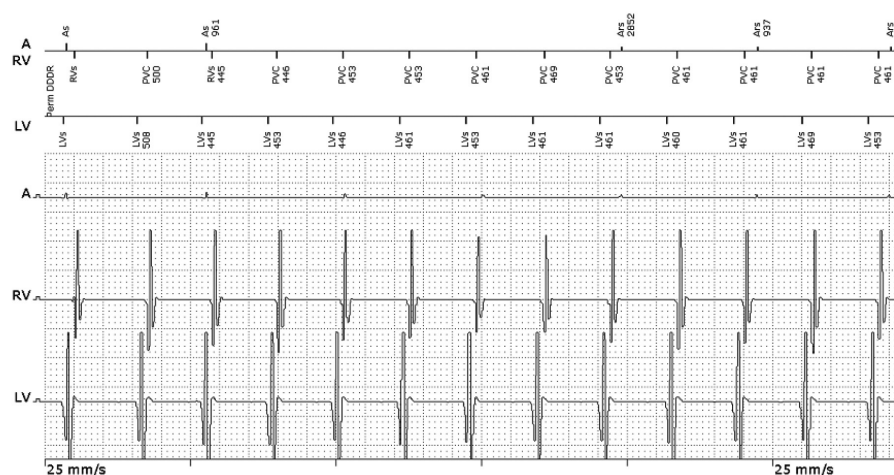
zaś 6% grozi zakażenie związane z ICD [2]. Należy również pamiętać o psychospołecznych następstwach leczenia ICD, w praktyce często nierozpoznanych i nieleczonych. 8–63% pacjentów doświadcza lęku związanego z zastosowanym urządzeniem, a 5–41% depresji. Najczęściej wynikają one z interwencji ICD, w tym również nieuzasadnionych. Skrajną postacią może być zespół stresu pourazowego (*posttraumatic stress disorder* – PTSD) związany z wyładowaniami. U wszystkich pacjentów należy brać pod uwagę wpływ świadomości posiadania ICD na psychikę, np. niepokój związany z sytuacjami życia codziennego, w relacjach międzyludzkich, zwłaszcza intymnych, ograniczenia w pracy zawodowej, prowadzeniu samochodu czy uprawianiu sportu (ryc. 1.) [2].

Czynniki prognostyczne interwencji ICD

Zasadność implantacji ICD w prewencji pierwotnej SCD u chorych z kardiomiopatią niedokrwienną i ciężkim uszkodzeniem lewej komory serca potwierdzono w dużych randomizowanych badaniach – wszczepienie ICD istotnie zmniejsza ryzyko zgonu [3]. Tym niemniej pojawia się coraz więcej dowodów na to, że choć LVEF jest markerem zaawansowania HF, to w przewidywaniu zdarzeń arytmicznych jest mało czuła i mało swoista. Trwają poszukiwania bardziej precyzyjnych predyktorów i czynników ryzyka wystąpienia arytmii komorowych w postaci migotania komór/częstoskurczu komorowego (*ventricular fibrillation* – VT, *ventricular tachycardia* – VT) oraz adekwatnych interwencji ICD, ale dotychczasowe próby ich identyfikacji nie przyniosły wystarczających ani jednoznacznych rezultatów. W badaniach oceniano między innymi wpływ: czynników demograficznych (płeć, wiek), występowania chorób współistniejących (nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, przewlekłej choroby nerek, migotania przedsionków), zaawansowania HF (klasa NYHA), wybranych parametrów laboratoryjnych (m.in. wskaźników zapalnych, np. białka C-reaktywnego) i stosowanych leków (przede wszystkim beta-adrenolityków). Poszukiwano również związku z paleniem papierosów. To tylko niektóre czynniki, które mogłyby mieć wpływ na potencjał arytmogenny, jednak wyniki badań są nieśpójne i ze względu na liczne ograniczenia wymagają potwierdzenia w dalszych opracowaniach (ryc. 2.) [4-7].

Kardiomiopatia niedokrwienna i możliwości rewaskularyzacji

Główną przyczyną wystąpienia dysfunkcji lewej komory serca i złożonych arytmii komorowych jest choroba wieńcowa. Związek niedokrwienia z terapią ICD i zgonami arytmicznymi – poza udokumentowanym świeżym niedokrwieniem kwalifikującym się



Rycina 1. Zapis wewnątrzsercowy (IEGM) w pamięci kardiowertera defibrylatora z funkcją resynchronizacji (CRT-D) – częstoskurcz komorowy (ventricular tachycardia in CRT-D memory)

Figure 1. IEGM – ventricular tachycardia in cardiac resynchronization therapy defibrillator (CRT-D) memory

Recordings - IEGM

Episode: 96



Rycina 2. Zapis IEGM – częstoskurcz komorowy; interwencja adekwatna 40 J

Figure 2. Ventricular tachycardia IEGM; appropriate intervention 40 J

do rewaskularyzacji – pozostaje niezny [8]. Dotychczas nie określono korelacji stopnia zaawansowania choroby wieńcowej z ryzykiem zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca [4]. Wielu chorych z HF przeżyło zawał serca lub było poddanych rewaskularyzacji, niemniej jednak prawidłowy obraz naczyń wieńcowych nie wyklucza obecności blizny ani zaburzeń mikrokrążenia wieńcowego i tym samym nie wpływa na zmniejszenie ryzyka zdarzeń arytmicznych [1]. Pełna rewaskularyzacja wieńcowa

przed implantacją ICD nie eliminuje możliwości wystąpienia późniejszych incydentów ze względu na progresję choroby w czasie, restenozę w stencie po angioplastyce czy okluzję pomostu aortalno-wieńcowego [8].

W przypadku udowodnionego niedokrwienia dążenie do rewaskularyzacji nie budzi wątpliwości. W prewencji pierwotnej implantację ICD odradza się co najmniej o 6 tygodni od przebytego zawału serca, ponieważ uzyskanie odtworzenia przepływu wieńcowego

może prowadzić do zwiększenia LVEF średnio o ponad 5–6% [2]. W prewencji wtórnej, tj. u chorych, którzy przeżyli nagłe zatrzymanie krążenia, skuteczna rewaskularyzacja ogranicza występowanie zagrażających życiu arytmii i SCD. Warunkiem jest istnienie potencjalnie odwracalnego niedokrwienia – u pacjentów z rozległą blizną w mięśniu serca i małą LVEF efekt antyarytmiczny jest mało prawdopodobny [2]. Stąd przed zabezpieczeniem pacjenta ICD w prewencji pierwotnej SCD niezbędna jest ocena w kierunku występowania niedokrwienia i możliwości leczenia zabiegowego [9]. Brakuje zaleceń odnośnie do weryfikacji tła niedokrwiennego po wystąpieniu adekwatnych terapii. Poza sytuacją burzy elektrycznej, tj. nawracających częstoskurczów i migotania komór, kiedy pilna koronarografia i leczenie interwencyjne są ujęte w wytycznych [9], postępowanie opiera się na praktyce i doświadczeniach danego ośrodka.

Przewlekła całkowita niedrożność tętnicy wieńcowej

Wydaje się, że obiecującym predyktorem wystąpienia arytmii komorowych jest obecność przewlekłej całkowitej niedrożności tętnicy wieńcowej (*chronic total occlusion* – CTO). Definiuje się ją jako całkowite zamknięcie jednej z głównych tętnic nasierdziowych przez blaszkę miażdżycową. W koronarografii może to oznaczać trwający co najmniej 3 miesiące całkowity brak przepływu w tętnicy, tj. TIMI 0 (*thrombolysis in myocardial infarction*) lub funkcjonalny brak przepływu (TIMI 1), z uwidocznieniem przechodzenia minimalnej ilości kontrastu w trakcie badania, które nie powoduje zakontrastowania dystalnego odcinka [10]. Wśród pacjentów z kardiomiopatią niedokrwinną około 30% ma przewlekłe zamkniętą co najmniej jedną główną tętnicę wieńcową [6]. CTO ma niekorzystny wpływ na przebieg choroby, związana jest z długoterminową śmiertelnością u chorych po przeżytym zawale serca, bardziej zaawansowaną, częściej wielonaczyniową chorobą wieńcową oraz z gorszym rokowaniem, zwłaszcza w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego [6,11].

Duże obszary niedokrwienia (także rezydualnego bądź niemego) związane z przewlekłą niedrożnością głównej tętnicy nasierdziejowej mogą być przyczyną wystąpienia częstoskurczów i migotania komór nawet przy dobrze rozwiniętym krążeniu obocznym. Nie każda przewlekłe zamknięta tętnica wieńcowa jest powiązana z przebyciem zawalu, a tym samym z obecnością martwicy. Za wystąpienie VT/VF odpowiadają dwa możliwe mechanizmy – obecność blizny w dorzeczu niedrożnej tętnicy dozawałowej (*infarct related artery* – IRA) jako substratu arytmii oraz indukowane niedokrwienie miokardium prowadzące do niestabilności elektrycznej wywołującej arytmie [12].

Znaczenie CTO w przewidywaniu interwencji ICD

Próby określenia wpływu CTO na częstość występowania złożonych komorowych zaburzeń rytmu serca dotychczas nie przyniosły spójnych wyników. W 2018 r. opublikowano pierwszą metaanalizę oceniającą ryzyko u pacjentów z CTO tętnicy wieńcowej i implantowanym ICD. Analizie poddano sześć badań i łącznie 1423 pacjentów. Wywnioskowano, że CTO jest niezależnym predyktorem wystąpienia VT/VF, ale jedynie w podgrupie prewencji wtórnej SCD; nie wykazano wpływu CTO na śmiertelność ogólną w żadnej podgrupie. W badaniu nie różnicowano, czy CTO dotyczyło tętnicy dozawałowej (IRA-CTO), czy też nie [13].

Analiza nakierowana na porównanie wpływu CTO na śmiertelność i częstość występowania VT/VF u chorych z implantowanym ICD w prewencji pierwotnej również nie wykazała różnic w śmiertelności ogólnej ani w częstości występowania VT/VF. Porównano pacjentów bez CTO z pacjentami z CTO poddanym rewaskularyzacji (przezskórnej bądź kardiochirurgicznej) oraz z pacjentami z CTO niezrewaskularyzowanym. Oceny angiograficznej dokonywano tylko przed implantacją ICD – nie ma danych, jaki był wynik koronarografii po stwierdzeniu adekwatnych interwencji urządzenia [11].

W 2018 r. opublikowano największą jak dotychczas metaanalizę, do której włączono 17 badań (ponad 55 tys. pacjentów). W tym badaniu potwierdzono związek CTO z większym ryzykiem występowania VT/VF i adekwatnych interwencji urządzenia, ale podobnie jak w cytowanych powyżej pracach nie stwierdzono związku CTO ze zwiększeniem śmiertelności (z przyczyn kardiologicznych czy ogólnej) [10].

Być może tylko IRA CTO (tj. przewlekłe niedrożna tętnica odpowiedzialna za zawał serca w przeszłości) – w odróżnieniu od nie-IRA CTO – wiąże się z efektem arytmogennym [14]. IRA CTO może wynikać z braku szybkiej reperfuzji w zawale serca (pierwotnej angioplastyki czy leczenia fibrynolitycznego), a także rzadszej rewaskularyzacji w ogóle. Obecność IRA CTO prawdopodobnie wiąże się z większą częstością występowania choroby wielonaczyniowej i zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza szybkich VT i VF oraz adekwatnych interwencji ICD, a także istotnie zwiększa ryzyko śmiertelności całkowitej [10,14].

Znaczenie może mieć również to, która z głównych tętnic nasierdziowych jest przewlekłe niedrożna. Największe ryzyko wykazano dotychczas dla przewlekłego zamknięcia gałęzi przedniej zstępującej (*left anterior descending* – LAD), w drugiej kolejności dla prawej tętnicy wieńcowej (*right coronary artery* – RCA) – zapewne w związku z wielkością obszaru unaczynienia [14]. Anatomia zmian w krążeniu wieńcowym jest kwestią bardzo złożoną, a przebieg choroby wieńcowej dynamiczny.

Dodatkowo dobrze wykształcone krążenie oboczne nie pozostaje bez wpływu na stabilność elektryczną miokardium. CTO tętnicy niepowiązanej z zawałem serca nawet przy braku bezpośredniego wpływu na pojawienie się VT/VF w trakcie możliwego kolejnego ostrego zespołu wieńcowego zwiększa śmiertelność, a także wiąże się z mniejszą LVEF i dalszym jej zmniejszeniem w czasie, a to jest już czynnikiem proarytmicznym [14,15].

Długotrwałe niedokrwienie obszaru zaopatrywanego przez niedrożną tętnicę prowadzi do hibernacji miokardium, czyli przetrwałego, ale potencjalnie odwracalnego, upośledzenia funkcji. Dotyczy to także czynności elektrycznej i może prowadzić do niekorzystnego remodelingu. W dorzeczu IRA CTO mięsień sercowy jest zastępowany włóknującą blizną, w obrębie której łatwo o strefy zwolnionego przewodzenia (kluczowe dla związania pętli reentry – najczęstszego mechanizmu złożonych komorowych zaburzeń rytmu u chorych z niewydolnością serca). Granica prawidłowego i martwego miokardium jest szczególnie wrażliwym obszarem. Rewaskularyzacja niesie nadzieję na poprawę stabilności elektrycznej, ale złożona patofizjologia nie wyklucza uaktywnienia w jej wyniku ognisk arytmogennych. Nie jest jasne, czy optymalna terapia przywracająca przepływ wieńcowy może zmniejszać śmiertelność z powodu zdarzeń arytmicznych – nie potwierdzono wpływu skutecznej rewaskularyzacji CTO na ryzyko występowania VT/VF [10].

W piśmiennictwie brak też danych na temat wpływu rodzaju ostrego zespołu wieńcowego (STEMI [*ST-elevation myocardial infarction*] – zawał z przetrwałym uniesieniem odcinka ST, w porównaniu z NSTEMI [*non-ST-elevation myocardial infarction*] – bez przetrwałego uniesienia), liczby przebytych incydentów ani rodzaju stosowanego leczenia (interwencje naczyniowe, kardiochirurgiczne czy postępowanie zachowawcze) na późniejszą częstość występowania adekwatnych interwencji ICD.

Podsumowanie

Przewlekła HF jest epidemią dzisiejszych czasów. Opieka nad chorymi powinna być optymalna, dostosowana do sytuacji klinicznej. Interwencje lekarskie – począwszy od prewencji choroby wieńcowej, a na optymalnym podejściu do jej powikłań (tj. zaawansowanej niedokrwiennej HF i związanych z jej przebiegiem arytmii) kończąc – muszą być nie tylko skuteczne, ale również bezpieczne i w pełni uzasadnione.

Skuteczność ICD w zakresie redukcji ryzyka SCD i poprawy przeżycia u chorych z pozawałową HF została udowodniona w dużych badaniach, ale przeprowadzono je kilkanaście lat temu [3,16]. Leczenie w badaniu SCD-HeFT (2005 r.) istotnie odbiegało od współczesnej

terapii HF – tylko 69% pacjentów było leczonych beta-adrenolitykiem i zaledwie 20% otrzymywało antagonistę aldosteronu [16]. Optymalna farmakoterapia, tj. zastosowanie leków modyfikujących przebieg choroby w odpowiednich dawkach, skutkuje stopniowym zmniejszaniem umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z HF ze zmniejszoną EF [17]. Najefektywniejsze połączenie leków (tj. inhibitor neprylizyny [*angiotensin receptor-nephtrilysin inhibitor* – ARNI] – sakubitryl z walsartanem z beta-adrenolitykiem i antagonistą aldosteronu oraz inhibitor konwertazy angiotensyny z beta-adrenolitykiem z antagonistą aldosteronu i iwabradyną) prowadzi do zmniejszenia umieralności z jakiegokolwiek przyczyny (w porównaniu z placebo) o odpowiednio 62% i 59% [17].

Właściwa kwalifikacja do ICD jest wyzwaniem w terapii niewydolności serca. U pacjentów małego ryzyka powikłania związane z implantowanym urządzeniem mogą przewyższać korzyści z jego zastosowania. W dążeniu do zwiększania skuteczności leczenia, jego indywidualizacji, redukcji liczby powikłań, a także do poprawy jakości życia konieczne są dalsze badania, przeprowadzane na dużych, reprezentatywnych grupach pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Eur Heart J, 2016; 37 (27): 14 12
2. Priori S, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J, 2015; 36 (41): 2793–2867
3. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med, 2002; 346: 877–883
4. Blumer J, Wolber T., Hellermann J, et al. Predictors of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy during long-term follow-up of patients with coronary artery disease. Int Heart J, 2009; 50 (3): 313–321
5. Gracieux J, Sanders GD, Pokorney SD, et al. Incidence and predictors of appropriate therapies delivered by the implantable cardioverter defibrillator in patients with ischemic cardiomyopathy: A systematic review. Int J Cardiol, 2014; 177 (3): 990–994
6. Nombela-Franco L, Mitroiu C, Fernández-Lozano I, et al. Ventricular arrhythmias among implantable cardioverter-defibrillator recipients for primary prevention: impact of chronic total coronary occlusion (VACTO Primary Study). Circ Arrhythm Electrophysiol, 2012; 5 (1): 147–154
7. Feng T, Zhang S, Chen K, et al. Prediction of ventricular arrhythmia events in ischemic heart disease patients with implantable cardioverter-defibrillators. J Mater Sci Mater Med, 2015; 26 (10): 240
8. Elhendy A, Chapman S, Porter T. Association of myocardial ischemia with mortality and implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with coronary artery disease at risk of arrhythmic death. J Am Coll Cardiol, 2005; 46 (9): 1721–1726
9. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J, 2019; 40 (2): 87–165

10. Chi WK, Gong M, Bazoukis G, et al. Impact of Coronary Artery Chronic Total Occlusion on Arrhythmic and Mortality Outcomes: A systematic review and meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018; 4 (9): 1214–1223
11. Raja V, Wiegner P, Obel O, et al. Impact of chronic total occlusions and coronary revascularization on all-cause mortality and the incidence of ventricular arrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiol*, 2015; 116 (9): 1358–1362
12. Werner G, Fritzenwanger M, Prochnau D, et al. Determinants of coronary steal in chronic total coronary occlusions donor artery, collateral, and microvascular resistance. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48 (1): 51–58
13. Wang Z-Q, Qiang H, Luo X, et al. Meta-analysis of risk of ventricular arrhythmias and all-cause mortality in patients with chronic total occlusion of a coronary artery and/or implantable cardioverter-defibrillator. 2018; 121 (10): 1149–1154
14. Di Marco A, Anguera I, Teruel L, et al. Chronic total occlusion in an infarct-related coronary artery and the risk of appropriate ICD therapies. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2017; 28 (10): 1169–1178
15. Claessen B, van der Schaaf R, Verouden N, et al. Evaluation of the effect of a concurrent chronic total occlusion on long-term mortality and left ventricular function in patients after primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009; 2 (11): 1128–1134
16. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005; 352: 225–237
17. Komajda M, Böhm M, Borer J, et al. Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Eur J Heart Fail*, 2018; 20 (9): 1315–1322