

心室単腔ペーシング急性期の血栓塞栓症の頻度とリスク因子

Incidence and Risk Indicators of Thromboembolism During the Acute Phase of Single Chamber Ventricular Pacing

林 祐次
池田 宇一
浅井 泰博*
島田 和幸

Yuji HAYASHI, MD
Uichi IKEDA, MD
Yasuhiro ASAI, MD*
Kazuyuki SHIMADA, MD,

Abstract

Background. The incidence of thromboembolism may be higher in single chamber ventricular pacing than in physiological pacing. However, the incidence of thromboembolism during the acute phase of single chamber ventricular pacing (within 14 days) is not known.

Objectives. The incidence and the risk indicators of thromboembolism were investigated during the acute phase of single chamber ventricular pacing.

Methods. Fifty-five consecutive patients (22 males, 33 females, mean age 67 ± 9 years) who required VVI pacemakers due to brady-tachy sick sinus syndrome (42 patients) or brady atrial fibrillation (13 patients) in the period from April 1975 to December 2000 were retrospectively reviewed. The patients were divided into groups with thromboembolism and without thromboembolism, and the risk indicators for thromboembolism were analyzed.

Results. Seven patients (13%) suffered systemic thromboembolism. Three patients had thromboembolic events during temporary ventricular pacing, and four patients had thromboembolic events just after permanent VVI pacemaker implantation. The following risk indicators were identified in the patients with thromboembolism: hyperlipidemia, hypertension, organic heart disease ($p < 0.05$, respectively), and diabetes mellitus ($p < 0.0005$).

Conclusions. Patients with brady-tachy sick sinus syndrome and brady atrial fibrillation have a significant risk of thromboembolism during the acute phase of single chamber ventricular pacing. Effective anticoagulation is needed in these patients.

J Cardiol 2003 Sep; 42(3): 103 - 109

Key Words

■Thromboembolism ■Pacing (ventricular) ■Atrial fibrillation (brady)
■Sinoatrial node (sick sinus syndrome)

はじめに

いくつかの後ろ向きに経過観察した研究で、永久ペースメーカー植え込み後の患者では生理的ペーシングと比較して心室単腔ペーシングのほうが血栓塞栓症の頻度が高いことが報告されてきた¹⁻⁴⁾。とくに Suttonら¹⁾と Curziら⁴⁾は、心室単腔ペーシングにより

治療された洞不全症候群の患者は全身的塞栓症の頻度が高いことを報告した。Sasakiら⁵⁾は、洞不全症候群の患者では生理的ペーシング群より心室ペーシングのほうが血栓塞栓症の頻度が高いことを報告した(26% vs 2%, $p < 0.01$)。Andersenら^{6,7)}は前向きに長期的に洞不全症候群で心房ペーシング群と心室ペーシング群を経過観察した報告を出した。そこでは、洞不全症候

自治医科大学 循環器内科, *地域医療学: 〒329-0498 栃木県河内郡南河内町薬師寺3311

Departments of Cardiology and *Community and Family Medicine, Jichi Medical School, Tochigi

Address correspondence: HAYASHI Y, MD, Department of Cardiology, Jichi Medical School, Yakushiji 3311, Minamikawachi-machi, Kawachi-gun, Tochigi 329-0498

Manuscript received March 6, 2003; revised May 9, 2003; accepted June 3, 2003

群で心房単腔ペースングした患者は心室単腔ペースングした患者群と比較し、心房細動が少なく、血栓塞栓症が少ないことが報告されている。

しかし、心室単腔ペースング急性期、すなわち永久ペースメーカー植え込み手術直前の一時的な心室ペースング中や永久ペースメーカー植え込み直後の血栓塞栓症の頻度やリスク因子に関する報告は見当たらない。また徐脈頻脈型洞不全症候群で一時的な心室ペースングの間、抗凝固療法をどのようにすべきかの推奨は確立されていない。さらに、出血のリスクがあるためペースメーカー植え込み時また植え込み直後は抗凝固療法を一時中止にすることも多く、血栓塞栓症リスクが一時的に高くなることが予想される。

1975年4月 - 2000年12月の25年間、当施設では新規に永久ペースメーカー植え込み手術を405例の患者に施行した。それらの患者群で我々は一時的なVVIペースング中および永久ペースメーカー植え込み直後に7例の血栓塞栓症を経験した。それらの症例は徐脈頻脈型洞不全症候群が徐脈性心房細動であった。徐脈頻脈型洞不全症候群で生理的ペースングにより永久ペースメーカー植え込みを施行した患者では、ペースング急性期に血栓塞栓症は認められなかった。そこで我々は徐脈頻脈型洞不全症候群と徐脈性心房細動の患者で心室単腔ペースング急性期、すなわちVVIモードで一時的なペースング中と永久ペースメーカー植え込み直後14日以内の血栓塞栓症のリスク因子を検討した。

対象と方法

1. 対象

我々は1975年4月 - 2000年12月の25年間で、徐脈性心房細動と徐脈頻脈型洞不全症候群で心内膜電極によるVVIペースメーカーの新規の植え込み対象となり、心室単腔ペースングを施行した連続55例を後ろ向きに検討した。ただし、心血管手術後の患者と心筋電極を植え込んだ永久ペースメーカーの患者を除外してある。我々の施設では発足当時より、永久ペースメーカー植え込み対象の患者には入院中は全員にモニターを装着し、左上大静脈遺残症を除外し心機能を評価するため、全員に入院直後に心エコー図検査を施行していた。病歴により神経学的巣症状が24時間以上持続した症例は脳梗塞の既往ありとした。

2. 徐脈頻脈型洞不全症候群のペースメーカーの選択

徐脈頻脈型洞不全症候群にどのようなペースメーカーを選択すべきかの我々の施設の方針は、時代を経て変化してきた。1975 - 1981年はほとんどすべての徐脈頻脈型洞不全症候群はVVIペースメーカーが植え込まれた。1982年からは症例に応じ生理的ペースングを選択し始めた。1985年からは薬剤に治療抵抗性の心房細動、心房静止の症例、大きな心房で血行動態に貢献しないと考えられる症例を除き、生理的ペースングを選択してきた。

3. 本研究での血栓塞栓症の定義

血栓塞栓症は突然発症する2時間以上持続する腹部や四肢の虚血症状あるいは神経学的巣症状を呈した症例とした。これらの全例がコンピューター断層撮影あるいは血管造影による画像診断で確定診断されている。なお、一過性脳虚血発作やそのほかの一過性の虚血症状を呈した症例は、この研究では血栓塞栓症に含めなかった。

4. 抗凝固療法の術前術後の投与

当施設では以下のように徐脈性心房細動に対しては術前術後に抗凝固療法を施行していた。ヘパリンかワルファリンで抗凝固療法を施行していた症例では、原則として手術日に活性化部分トロンボプラスチン時間か、プロトロンビン時間あるいはトロンボテストを無効域にして手術に臨んだ。これらの抗凝固療法は術後3 - 7日目に治療域に戻している。ヘパリン・ワルファリンによる抗凝固療法の治療域は、おのおの活性化部分トロンボプラスチン時間(患者/対照)が1.5倍以上、トロンボテストが20%以下あるいはプロトロンビン時間International Normalized Ratio(INR)が1.8以上としていた。抗血小板薬が処方されていたときは手術日の2 - 5日前に中止し、ペースメーカー植え込み手術2 - 5日後に再開していた。一時的ペースメーカー挿入時は抗凝固薬や抗血小板薬が使用されていたときは中止せず続行していた。また新たに抗凝固療法を開始した症例もあった。

徐脈頻脈型洞不全症候群に対しては、個々の症例に応じて抗凝固療法を施行していた。血栓塞栓症の既往のある症例、心房細動持続時間の長い症例は、上記の

徐脈性心房細動に準じて抗凝固療法施行をしていた。それら以外の症例は、一時的心室ペースティング中やペースメーカー植え込み後の急性期2週間以内では抗凝固療法を施行していなかった。

5. 統計解析

検査結果データは平均±標準偏差で示した。血栓塞栓症のリスク因子に関しては血栓塞栓症を起こした群と起こさなかった群の間で年齢、性、全身的塞栓症あるいは脳梗塞の既往・心不全歴・糖尿病・高血圧・高脂血症・器質的心疾患・室房伝導の有無、左室拡張終期径、左室駆出率、左房径について検討した。これらの解析にはFisherの直接法およびWilcoxon-Mann-Whitneyの検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

1. 対象患者の特徴

対象患者の特徴はTable 1に示した。平均年齢は67±9歳で、13例が徐脈性心房細動、42例が徐脈頻脈型洞不全症候群であった。11例が器質的心疾患を有していた(心サルコイドーシス1例、弁膜疾患1例、冠動脈疾患2例、高血圧性心疾患4例、非閉塞型肥大型心筋症3例)。平均の左室駆出率は67±10%、平均左房径は40±8mmであった。28例(51%)が高血圧を有し、13例(24%)が糖尿病を合併していた。全身的塞栓症あるいは脳梗塞の既往のある症例は12例(22%)であった。

入院当初より一時的VVIペースティングは27例(49%)に施行していた。

抗凝固療法としてワルファリンかヘパリンを投与されていたのは5例(9%)で、抗血小板薬の処方を受けていたものは19例(35%)であった。

2. 血栓塞栓症の頻度

7例(13%)が血栓塞栓症を起こした(Table 2)。3例(症例1-3; 徐脈性心房細動2例、徐脈頻脈型洞不全症候群1例)がペースメーカー植え込み直前の一時的心室単腔ペースティング中であった。これらの症例では塞栓症は一時的ペースティングの2-11日後に起こった。

症例1には発症時期が不明の下壁心筋梗塞があり、右冠動脈に経皮的冠動脈形成術を施行し、房室伝導の

Table 1 Characteristics of the patient population

Number of patients	55
Brady-tachy sick sinus syndrome	42
Brady atrial fibrillation	13
Temporary pacing	27(49)
Age(yr)	67±9
Men/women	22/33
Past history of systemic embolism or cerebral infarction	12(22)
History of congestive heart failure	9(16)
Organic heart disease	11(20)
Diabetes mellitus	13(24)
Hypertension	28(51)
Hyperlipidemia	11(20)
Echocardiography	
Left ventricular ejection fraction(%)	67±10
Left atrial diameter(mm)	40±8
Anticoagulation therapy	5(9)
Antiplatelet therapy	19(35)

Continuous values are mean ± SD. () %.

改善の経過をみるため一時的ペースティング期間が長期(11日間)となっていた。もとよりヘパリンによる抗凝固療法を施行していたが、消化管出血が疑われ一時中止していたところ腸間膜動脈塞栓症を起こし、緊急手術を施行した。症例2,3は大腿動脈塞栓症を起こし、血栓除去術を施行した。症例3は入院時肺炎があり、その治療のため一時的ペースティング期間が長期(9日間)となっていた。症例3(一時的ペースティング2日間)はヘパリンを持続点滴していたが、治療域ではなかった。

これらの症例はヘパリンによる効果的抗凝固療法を施行し、血栓塞栓症発症後1-3週間後、永久ペースメーカー植え込み術を施行した。

4例(症例4-7; 徐脈頻脈型洞不全症候群3例、徐脈性心房細動1例)は永久ペースメーカー植え込み直後に血栓塞栓症を起こした。この4例のうち3例は永久ペースメーカー植え込み前に一時的ペースティングを施行していた。血栓塞栓症を起こした時期は、永久ペースメーカー植え込み3-9日後であった。この4例はすべて脳梗塞であった。これらの症例のうち症例4,7は脳梗塞で死亡した。症例5はヘパリンを投与されていたが、治療域ではなく、抗血小板薬はいずれの症例も処方されていない。モニター記録により徐脈頻脈

Table 2 Patients with thromboembolism

Patient	Diagnosis	Age (yr)	Sex	OHD	DM	HT	LVEF (%)	LAD (mm)	Embolic events
1	Brady AF	72	Male	CAD	+	+	64	40	MAE
2	B-T SSS	62	Female	HCM	+	+	57	58	FAE
3	Brady AF	70	Female	SAR	+	+	84	43	FAE
4	B-T SSS	66	Male	-	+	+	67	52	CI
5	Brady AF	68	Male	-	+	+	66	55	CI
6	B-T SSS	71	Female	HHD	-	+	50	30	CI
7	B-T SSS	61	Female	-	+	+	52	32	CI

OHD = organic heart disease; DM = diabetes mellitus; HT = hypertension; LVEF = left ventricular ejection fraction; LAD = left atrial diameter; Brady AF = brady atrial fibrillation; B-T SSS = brady-tachy sick sinus syndrome; CAD = coronary artery disease; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; SAR = cardiac sarcoidosis; HHD = hypertensive heart disease; MAE = mesenteric artery embolus; FAE = femoral artery embolus; CI = cerebral infarction.

Patients 1 - 3 had embolic events during temporary ventricular pacing, and Patients 4 - 7 just after pacemaker implantation.

型洞不全症候群で塞栓症を起こす直前に心房細動が12時間以上持続した症例はなかった。

当施設では経食道心エコー図法が整備されたのは1990年以降であり、症例1, 3, 5の3例のみが血栓塞栓症の発症直後に検査を施行されていた。いずれの症例も左房・左心耳内に血栓は認められなかったが、左心耳にはモヤモヤエコーが認められた。いずれの症例も左心耳の血流速度は測定されていなかった。これら血栓塞栓症を起こした患者の特徴をTable 2に総括した。

3. 血栓塞栓症のリスク因子

我々は血栓塞栓症を起こした群と起こさなかった群を比較した(Table 3)。血栓塞栓症を起こした群では起こさなかった群と比較し、高血圧、高脂血症、器質的心疾患(いずれも $p < 0.05$)、糖尿病($p < 0.0005$)を有する割合が有意に高かった。左房径は血栓塞栓症を起こした群で大きい傾向にあったが、統計学的に有意ではなかった。また、徐脈頻脈型洞不全症候群では心臓電気生理検査および体表心電図で6例に室房伝導を認めたが、血栓塞栓症を起こした患者で室房伝導を認めた患者はなかった。

考 察

この研究の目的は徐脈頻脈型洞不全症候群と徐脈性心房細動で心室単腔ペースング急性期の塞栓症のリスクを評価することである。これらの症例で血栓塞栓症は13%に合併し、以下のリスク因子が明らかになっ

た。すなわち、器質的心疾患、糖尿病、高血圧、そして高脂血症である。これらのリスク因子のうち糖尿病、高血圧は、非弁膜性心房細動の脳塞栓症の予測因子とされている⁸⁾。本研究で血栓塞栓症の頻度が比較的高くなった原因は、抗凝固療法を施行されていた症例が少なかった可能性がある。

洞不全症候群でVVIペースメーカーが植え込まれた症例に関しては、いくつかの後ろ向きに経過観察した報告はある^{1, 5, 9, 14)}。Camrら¹⁵⁾はこれらのいくつかを総括・解析し、最初の1年間に血栓塞栓症の頻度が約12%になると報告した。Andersenら⁷⁾は洞不全症候群で前向きに無作為化して、心室ペースングと心房ペースングを比較した。8年間の経過観察で血栓塞栓症の頻度は心室ペースングの群で有意に高かった(心房ペースング群12% vs 心室ペースング群23%)。この報告では多変量解析により無作為化され振り分けられた時点での心室ペースングと徐脈頻脈型洞不全症候群が、経過観察中の血栓塞栓症の増加と有意に関連していた。

心室ペースングがどうして血栓塞栓症を引き起こすかについては、はっきりしたことはわかっていない。以前、Curziら⁴⁾は心室ペースングで血栓塞栓症の頻度が高いことに言及し、心房と心室が順次同調して収縮しないと、閉鎖した房室弁に対して心房が収縮することが多くなり、これが心房内の血栓形成に関与していると考察している。これは1:1の室房伝導が存在する場合はさらに顕著となる。Ebagostiら¹⁶⁾もペースメーカー植え込み患者を長期的に経過観察し、VVI

Table 3 Patients with and without thromboembolism

Characteristics	Patients without embolism (n = 48)	Patients with embolism (n = 7)	p value
Brady-tachy sick sinus syndrome	3(7.9)	4(57.1)	
Ventriculo-atrial conduction	0(0)	0	
Brady atrial fibrillation	1(2.1)	3(43)	
Age(yr)	67 ± 9	67 ± 4	0.88
Men/women	19/29	3/4	> 0.99
History of systemic embolism or cerebral infarction	1(2.1)	2(29)	0.64
History of congestive heart failure	7(15)	2(29)	0.60
Organic heart disease	7(15)	4(57)	0.02
Diabetes mellitus	7(15)	6(86)	0.0004
Hypertension	21(44)	7(100)	0.01
Hyperlipidemia	7(15)	4(57)	0.02
Echocardiography			
Left ventricular ejection fraction(%)	63 ± 12	67 ± 10	0.38
Left atrial diameter(mm)	39 ± 7	44 ± 11	0.19
Anticoagulation therapy	3(6)	2(29)	0.12
Antiplatelet therapy	18(38)	1(14)	0.40

Continuous values are mean ± SD. () %.

ペースメーカーの症例で室房伝導を有する症例は、心房性不整脈・塞栓症が多いことを報告している。本研究の症例では血栓塞栓症を起こした症例で室房伝導が確認された症例はなく、室房伝導の有無は血栓塞栓症のリスク因子となるかは明らかでなかった。徐脈頻脈型洞不全症候群において、左心房内の血栓形成には室房伝導に加え、本研究では解析できなかったが、心室ペースングの比率、ペースングレートが重要な因子であると推察される。心室ペースングの比率が少なければ、室房伝導があっても左心房内の血栓形成に関与しない可能性もある。Ebagostiら¹⁶⁾も室房伝導があっても、ほとんどが心室ペースングの症例と比較して、心室ペースングがまれで少ない症例は心房性不整脈・塞栓症の発症が少ないことを報告している。さらに室房伝導の有無で左心耳内の血流速度が変化することが予想される。しかし、洞不全症候群において室房伝導の有無で左心耳の血流速度を検討した報告は見当たらず、今後検討すべき問題であると思われる。

Hwangら¹⁷⁾はリウマチ性僧帽弁疾患では左房内のモヤモヤエコーが塞栓症の予測因子であることを示した。Leeら¹⁸⁾は心房心室順次ペースングと心室単腔ペースングにおける左心耳の収縮期機能を比較し、心

室単腔ペースングではそれが低下していることを報告している。Tabataら¹⁹⁾は洞調律の心筋疾患症例の肺動脈楔入圧と左心耳の血流速度を比較検討した。それによれば肺動脈楔入圧が高い群は左心耳の血流速度が有意に低下していた。彼らは左房圧の上昇が左心耳の血流速度の低下をもたらし、それが血栓形成に関与していると考察している。最近、Noroら²⁰⁾は洞不全症候群でDDDペースメーカーが植え込まれた患者の経食道心エコー図検査を施行し、左心耳内の血流速度をペースングモードを変え比較検討している。左心耳の血流速度はDDDモード、AAIモードと比較してVVIモードでは有意に低下したことから、左房内血栓の形成に関係していると考察している。我々の研究では血栓塞栓症を発症した限られた症例にのみ経食道心エコー図法を施行していないため、心室単腔ペースングと左心耳のエコー所見の関係は不明である。

本研究の血栓塞栓症を起こした症例で、ペースング直後・血栓塞栓症発症直後の急性期にトロンピンアンチトロンピン複合体・プロトロンピンフラグメント1 + 2などの凝固系の詳細な検査を施行した症例はなかった。Sasakiら²¹⁾は、ペースングリードは生体にとって異物であり、心内挿入は凝固亢進状態を惹起し、

それは植え込み直後が最も強く経時的に変化すると予想した。彼らはいくつかの報告を総括し、ペースメーカー植え込み患者では植え込み直後から3ヵ月にわたって凝固系が亢進し、それに伴い二次線溶活性も亢進していると考察している。

徐脈頻脈型洞不全症候群で塞栓症を起こした患者は、モニター記録により直前に心房細動が12時間以上持続した症例はなかった。一般に心房細動の持続時間が48時間以内のときは、血栓塞栓症のリスクは低いとされている²²⁾。しかし、心室単腔ペースリングは心房細動の持続時間が短くても、上述のように左心耳の血流速度を低下させ左房内血栓の形成を促進し、塞栓症のリスクを高める可能性がある。

徐脈頻脈型洞不全症候群では一時的ペースリング中に抗凝固療法を施行しないことが多いと思われるが、この研究で明らかになったリスク因子を有する症例は抗凝固療法を施行すべきと考えられる。また、徐脈頻脈型洞不全症候群では一時的ペースリングの際にも生理的

ペースリングを考慮すべきかもしれない。

本研究の限界

本研究での脳梗塞の原因のすべてが心原性塞栓症ではない可能性がある。脳梗塞の原因が心原性塞栓症でない場合は、その発症と心室単腔ペースリングとは関連がない可能性が高い。

結 論

徐脈頻脈型洞不全症候群と徐脈性心房細動では、心室単腔ペースリング急性期、すなわち一時的ペースリング中やペースメーカー植え込み急性期の血栓塞栓症のリスクは低くない。リスク因子は器質的心疾患、糖尿病、高血圧、高脂血症である。これらを有する患者は一時的ペースリング中でも効果的抗凝固療法を施行すべきである。またこれらの患者では永久ペースメーカー植え込み直後の急性期でも創部の出血に注意しつつ、効果的抗凝固療法を施行すべきと考えられる。

要 約

背景と目的: 永久ペースメーカーを植え込んだ洞不全症候群を経過観察した報告では、生理的ペースリングより心室ペースリングのほうが血栓塞栓症の頻度が高い。しかし、心室ペースリング急性期(ペースリング後14日以内)の血栓塞栓症の頻度とリスク因子は不明である。この研究の目的は心室単腔ペースリング急性期の血栓塞栓症の頻度とリスク因子を明らかにすることである。

方 法: 対象は1975年4月 - 2000年12月に徐脈性心房細動と徐脈頻脈型洞不全症候群でVVIペースメーカーの植え込み対象となった連続55例(徐脈頻脈型洞不全症候群42例, 徐脈性心房細動13例; 男性22例, 女性33例, 平均年齢 67 ± 9 歳)である。心室単腔ペースリング急性期に血栓塞栓症を起こした群と起こさなかった群に分け、血栓塞栓症のリスク因子を後ろ向きに検討した。

結 果: 7例(13%)が血栓塞栓症を合併した。3例は一時的ペースリング中に、4例は永久ペースメーカー植え込み直後に血栓塞栓症を起こした。血栓塞栓症を起こした群(7例)は起こさなかった群(48例)と比較し、高血圧、高脂血症、器質的心疾患(いずれも $p < 0.05$)、糖尿病($p < 0.0005$)を有する患者が多かった。

結 論: 心室単腔ペースリング急性期において、これらの患者群では血栓塞栓症の頻度は低くなく、効果的な抗凝固療法が必要と考えられた。

文 献

- 1) Sutton R, Kenny RA: VVI versus AAI or dual chamber pacing in sick sinus syndrome. *in* Progress in Clinical Pacing (ed by Santini M, Pistolesse M, Allegro A). CEPI, Roma, 1986; pp 253 - 265
- 2) Rosenqvist M, Vallin H, Edhag O: Clinical and electrophysiologic course of sinus node disease: Five-year follow-up study. *Am Heart J* 1985; **109**: 513 - 522
- 3) Stone JM, Bhakta RD, Lutgen J: Dual chamber sequential pacing management of sinus node dysfunction: Advantages over single-chamber pacing. *Am Heart J* 1982; **104**: 1319 - 1327
- 4) Curzi GF, Mocchegiani R, Ciampani N, Pasetti, L, Berrentini U, Purcaro A: Thromboembolism during VVI permanent pacing in cardiac pacing. *in* Cardiac Pacing and Tachyarrhythmias (ed by Gomez FP). Editorial Grouz, Madrid, 1985; pp 1203 - 1206
- 5) Sasaki Y, Furihata A, Suyama K, Furuhashi Y, Koike S, Kobayashi T, Shimotori M, Akahane K, Furuta S: Comparison between ventricular inhibited pacing and physiologic pacing in sick sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1991; **67**: 771 - 774
- 6) Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, Vesterlund T, Thomsen PEB: Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. *Lancet* 1994; **344**: 1523 - 1528
- 7) Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PEB, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlund T, Pedersen AK: Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997; **350**: 1210 - 1216
- 8) Atrial fibrillation investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; **154**: 1449 - 1457
- 9) Sutton R, Kenny RA: The natural history of sick sinus syndrome. *PACE* 1986; **9**: 1110 - 1114
- 10) Rosenqvist M, Brandt J, Schueller H: Long-term pacing in sinus node disease: Effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *Am Heart J* 1988; **116**: 16 - 22
- 11) Sethi KK, Bajaj V, Mohan JC, Arora R, Khalilullah M: Comparison of atrial and VVI pacing mode in symptomatic sinus node dysfunction without associated tachyarrhythmias. *Indian Heart J* 1990; **42**: 143 - 147
- 12) Stangl K, Seitz K, Wirtzfeld A, Alt E, Blomer H: Differences between atrial single chamber pacing (AAI) and ventricular single chamber pacing (VVI) with respect to prognosis and antiarrhythmic effect in patients with sick sinus syndrome. *PACE* 1990; **13**: 2080 - 2085
- 13) Santini M, Alexidou G, Ansalone G, Cacciatori G, Cini R, Turitto G: Relation of prognosis in sick sinus syndrome to age, conduction defects and modes of permanent cardiac pacing. *Am J Cardiol* 1990; **65**: 729 - 735
- 14) Nürnberg M, Frohner K, Podcezek A, Steinbach K: Is VVI pacing more dangerous than AV- sequential pacing in patients with sick sinus syndrome? *PACE* 1991; **14** (Part): 674 (abstr)
- 15) Camm AJ, Katritsis D: Ventricular pacing for sick sinus syndrome: A risky business? *PACE* 1990; **13**: 695 - 699
- 16) Ebagoosti A, Gueunoun M, Saadjian A, Dolla E, Gabriel M, Levy S, Torresani J: Long-term follow-up of patients treated with VVI pacing and sequential pacing with special reference to VA retrograde conduction. *PACE* 1988; **11**: 1929 - 1934
- 17) Hwang JJ, Kuan P, Chen JJ, Ko YL, Cheng JJ, Lin JL, Tseng YZ, Lien WP: Significance of left atrial spontaneous echo contrast in rheumatic mitral valve disease as a predictor of systemic arterial embolization: A transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J* 1994; **127**: 880 - 885
- 18) Lee TM, Su SF, Chien KL, Lin YJ, Chen WJ, Chen MF, Liao CS, Lee YT: Left atrial spontaneous echo contrast in patients with permanent pacemakers. *Heart* 1997; **78**: 262 - 267
- 19) Tabata T, Oki T, Fukuda N, Iuchi A, Manabe K, Kageji Y, Sasaki M, Yamada H, Ito S: Influence of left atrial pressure on left atrial appendage flow velocity patterns in patients with sinus rhythm. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; **9**: 857 - 864
- 20) Noro M, Sugi K, Enjoji Y, Ikeda T, Suzuki M, Hirai M: The mechanism of cerebral embolism in patients with pacemaker implantation. *J Arrhythmia* 2002; **18**: 565 - 571 (in Jpn with Eng abstr)
- 21) Sasaki Y, Sawaki S, Suyama K, Shiina H, Furuta S: The incidence of chronic atrial fibrillation and thromboembolism in patients with permanent pacing. *Jpn J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1995; **11**: 304 - 309 (in Jpn with Eng atstr)
- 22) Dunn M, Alexander J, de Silva R, Hildner F: Anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1989; **95**: 118S - 127S