

STRESZCZENIE

Wstęp Przewlekła stymulacja serca jest długoletnią, znaną od 1957 roku oraz powszechnie stosowaną i skuteczną metodą leczenia wielu elektrycznych chorób serca, takich jak zaawansowane bloki przedsionkowo-komorowe, choroby węzła zatokowego, arytmie i wiele innych. Stymulacja pomaga pacjentom w poprawie ich jakości życia, szczególnie w grupie chorych z objawami para-MAS i MAS. Z drugiej strony ta metoda terapii niesie ze sobą wiele niekorzystnych implikacji w długoletnim okresie obserwacji. Obok najczęstszych powikłań związanych z samą procedurą implantacji urządzenia, do której należy krwawienie do worka osierdziowego, odma opłucnowa oraz infekcja łoży stymulatora, istnieje szereg patomechanizmów związanych z obecnością elektrod w prawych jamach serca oraz przewlekłą stymulacją. Należą do nich przede wszystkim odelektrodowe zapalenie wsierdzia, skrzepy na elektrodach, włóknienie anatomicznych struktur serca w miejscu przylegania elektrody, pogarszające funkcję zastawki trójdzielnej, czy też dyssynchronia skurczu komór prowadząca do rozwoju niewydolności serca w przyszłości. Dostępne liczne prace wskazujące na korzystny, antyremodelingowy, zmniejszający stopień niedomykalności zastawki trójdzielnej, poprawiający wydolność serca, objawy kliniczne oraz jakość życia i rokowanie wpływ alternatywnych miejsc stymulacji prawej komory nad klasyczną metodą stymulacji koniuszka serca, zwykle nie obejmowały analizy tej lokalizacji w odniesieniu do funkcji zastawki trójdzielnej ani funkcji prawej komory.

Cele pracy Celem mojej pracy jest: 1. Ocena wpływu przewlekłej stymulacji oraz miejsca implantacji elektrody prawokomorowej na parametry echokardiograficzne funkcji prawej i lewej komory serca. 2. Echokardiograficzna ocena wpływu przewlekłej stymulacji oraz

różnego umiejscowienia elektrody w prawych jamach serca na funkcję oraz stopień niedomykalności zastawki trójdzielnej. 3. Ocena różnego położenia elektrody w prawych jamach serca, na jej przebieg względem płatków oraz pierścienia zastawki trójdzielnej. 4. Ocena czynników ryzyka występowania migotania przedsionków u analizowanych grup pacjentów w okresie obserwacji.

Material i Metody Do badania zostało włączonych 75 pacjentów w wieku 60-90 lat poddanych implantacji stymulatora serca w latach 2008-2010 w Oddziale Kardiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Opolu oraz Klinice Kardiologii SPSK we Wrocławiu z powodu zaawansowanego, objawowego bloku przedsionkowo-komorowego, objawowego zespołu chorego węzła zatokowego, zespół tachy-brady lub zespołu wazowagalnego. Pacjenci zostali podzieleni na 2 grupy: badaną z elektrodą implantowaną w sposób aktywny (wkładka) w drogę odpływu prawej komory serca (RVOT) lub przegrodę międzykomorową (RVA) z Kliniki we Wrocławiu, którą stanowiło 39 pacjentów w tym 25 kobiet i 14 mężczyzn w średnim wieku $76,41 \pm 5,83$ lat oraz grupę kontrolną z elektrodą umieszczoną w sposób pasywny w koniuszku prawej komory serca (RVA) z Kliniki w Opolu, którą stanowiło 36 pacjentów w tym 18 kobiet i 18 mężczyzn w średnim wieku $74,33 \pm 7,4$ lat. Po 6-9 letnim okresie przewlekłej stymulacji, w obu badanych grupach ocenione zostały wybrane parametry echokardiograficzne lewej i prawej komory serca oraz funkcji zastawki trójdzielnej. Chorzy biorący udział w badaniu pozostawali pod stałą opieką Poradni Elektrostymulacji i Zaburzeń Rytmu Serca Kliniki Kardiologii SPSK we Wrocławiu oraz Poradni Zaburzeń Rytmu Serca i Kontroli Stymulatorów Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Opolu. Pacjenci zarówno z grupy badanej jak i kontrolnej zostali szczegółowo poinformowani w stosownym formularzu o celach i metodologii badania, korzyściach

i ryzyku z nim związanym, jak również możliwości zadawania pytań oraz odstąpienia od eksperymentu badawczego w dowolnym momencie, po wcześniejszym powiadomieniu o tym fakcie osoby badającej. Każdy z pacjentów wyraził ustną i pisemną zgodę na wzięcie udziału w badaniu. Dla celów badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu w dniu 06 sierpnia 2013 roku o Nr KB – 328/2013. Obliczenia i zależności statystyczne zostały wykonane przy pomocy programu Statistica PL 2013 firmy Statsoft, wykorzystując odpowiednie testy statystyczne. Do stworzenia bazy danych, wykresów oraz tabel został użyty program Microsoft Excel i Word firmy Microsoft.

Wyniki W analizowanych grupach pacjenci nie różnili się istotnie statystycznie pod względem podstawowych danych demograficznych i klinicznych, wskazań do stymulacji, jak i trybów stymulacji. Tym samym wykluczono istotny wpływ tych wartości na oceniane parametry funkcji prawej komory i zastawki trójdzielnej. Analizowane grupy różniły się istotnie statystycznie pod względem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) ($56,21 \pm 7,46$ vs $62,61 \pm 6,54$ %, $p=0,0002$), frakcji skracania lewej komory (LVFS) ($28,59 \pm 8,67$ vs $36,33 \pm 5,97$ %, $p=0,0001$), wskaźnika MV E/A ($0,84 \pm 0,62$ vs $0,86 \pm 0,17$ cm/s, $p=0,01$), MV E/e' ($9,91 \pm 3,09$ vs $7,41 \pm 2,60$ cm/s, $p=0,001$) oraz wymiaru końcowoskurczowego lewej komory (LVEDs) ($35,77 \pm 4,49$ vs $32,20 \pm 3,31$ mm, $p=0,0005$). W grupie kontrolnej stymulowanej na koniuszek udowodniono natomiast istotnie statystycznie większe wymiary prawej komory serca jak RVd basal ($37,95 \pm 5,25$ vs $34,64 \pm 4,13$ mm, $p=0,005$), RVd medial ($29,87 \pm 5,37$ vs $26 \pm 2,33$ mm, $p=0,0001$), RVOT dyst. ($26,33 \pm 4,11$ vs $23,7 \pm 1,9$ mm, $p=0,002$), niższe RAA ($17,39 \pm 3,34$ vs $19,28 \pm 3,20$ cm², $p=0,008$) oraz gorsze parametry funkcji rozkurczowej zarówno TV E/A ($1,79 \pm 0,65$ vs $2,46 \pm 0,63$ cm/s, $p=0,005$) jak i TV E/e'

($8,35 \pm 4,93$ vs $3,74 \pm 1,75$ cm/s, $p=0,0001$). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie stopnia niedomykalności jak i wartości parametrów echokardiograficznych funkcji zastawki trójdzielnej: VC ($0,42 \pm 0,16$ vs $0,43 \pm 0,17$ cm, $p=ns$), PISA TR ($0,83 \pm 0,42$ vs $0,81 \pm 0,43$ cm², $p=ns$), EROA ($0,13 \pm 0,05$ vs $0,13 \pm 0,04$ cm², $p=ns$), TR Vol. ($10,89 \pm 5,05$ vs $9,93 \pm 4,57$ ml, $p=ns$) TRJA/RAA ($27,39 \pm 22,14$ vs $21,59 \pm 7,21$ %, $p=ns$), szerokość TV ($3,24 \pm 0,50$ vs $3,06 \pm 0,23$ cm, $p=ns$) w analizowanych grupach chorych. W żadnej z grup w okresie obserwacji nie wykazano obecności ciężkiej niedomykalności zastawki trójdzielnej. W grupie kontrolnej istotnie statystycznie częściej obserwowano przytwierdzenie elektrody do płatków zastawki trójdzielnej (tzw. „lead adherence”) w stosunku do grupy badanej stymulowanej na przegrodę ($n=28$, 77,78% vs $n=12$, 30,77 %, $p=0,00005$). W mojej pracy doktorskiej wykazano istotnie częstszą obecność migotania przedsionków w grupie pacjentów stymulowanych w trybie VVI w stosunku do stymulacji AAI i DDD ($n=11$, 57,89% vs $n=8$, 42,14%, $p=0,00006$). Z regresji logistycznej wykazano, że najsilniejszym i niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia migotania przedsionków w obserwowanej grupie chorych jest wielkość pola powierzchni lewego przedsionka ($p=0,0002$). Dodatkowo w grupie pacjentów z obecnym migotaniem przedsionków wykazano istotnie statystycznie wyższy wymiar lewego przedsionka (LA) ($45,00 \pm 4,89$ vs $38,43 \pm 2,98$ mm, $p<0,001$) oraz pola powierzchni lewego przedsionka (LAA) ($27,38 \pm 4,69$ vs $19,47 \pm 3,45$ cm², $p<0,001$).

Wnioski Niefizjologiczny tor depolaryzacji mięśnia sercowego związany z stymulacją koniuszkową powoduje niekorzystny remodeling oraz pogorszenie parametrów funkcji rozkurczowej prawej komory serca, bez wpływu na jej funkcję skurczową. Przewlekła stymulacja ani miejsce położenia elektrody prawokomorowej nie wpływa istotnie na stopień niedomykalności zastawki trójdzielnej w ocenie echokardiograficznej w kilkuletnim okresie

obserwacji. „Koniuszkowe” położenie elektrody w prawych jamach serca w sposób istotny zwiększa częstość przytwierdzenia płatków zastawki trójdzielnej do pierścienia, czyli tzw. „lead adherence”. Długotrwała, komorowa stymulacja serca w pozycji „koniuszkowej” wpływa istotnie statystycznie na pogorszenie wymiarów oraz parametrów funkcji skurczowo-rozkurczowej lewej komory serca. Większy wymiar lewego przedsionka (LA) oraz pola powierzchni lewego przedsionka (LAA), jak również wyższy odsetek stymulacji komorowej (VVI) istotnie statystycznie korelują z obecnością migotania przedsionków. Najsilniejszym i niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia migotania przedsionków w analizowanej grupie pacjentów jest wielkość pola powierzchni lewego przedsionka.

ABSTRACT

Background Chronic cardiac stimulation is a long-term, well-known since 1957, and a widely used and effective method of treating many electrical heart diseases such as advanced atrioventricular block, sinus node disease, arrhythmia and many more. Stimulation also helps many patients improve their quality of life, particularly in patients with para-MAS and MAS. On the other hand, this unique method of treatment has many adverse consequences in long-term follow-up. Beside the most common complications associated with the implantation procedure itself, including pericardial hemorrhage, pulmonary oedema, and device infection, there are number of pathomechanisms associated with the presence of electrode in the right ventricle and chronic pacing. These include endocarditis, clots on electrodes, fibrosis of the anatomical structures of the heart at the adhesion site of the electrode, that leads to deterioration of the tricuspid valve function or ventricular dyssynchrony and develop heart failure in future. Numerous of data that indicate beneficial, anti-remodeling, decreasing tricuspid regurgitation, improving cardiac performance, clinical symptoms, quality of life and prognosis effect of alternative right ventricular pacing sites over the classical method of right ventricular apical pacing usually did not include analysis of this location in relation to right ventricular or tricuspid valve function.

Aims of the study The aim of the dissertation is to: 1. Assess the impact of chronic stimulation and the place of right ventricular lead implantation on echocardiographic parameters of right and left ventricular function. 2. Echocardiographic evaluation of the influence of chronic pacing and different localization of the right ventricular electrode on the function and degree of tricuspid regurgitation. 3. Evaluation of the different localization of the

right ventricular electrode in relation to the leaflets and annulus of tricuspid valve.

4. Assessment of risk factors for occurrence of atrial fibrillation in the analyzed patient groups during follow-up.

Material and Methods The study enrolled 75 patients aged 60-90 years who underwent implantation of the pacemaker in 2008-2010 at the Department of Cardiology, University Clinical Hospital in Opole and Clinical Department of Cardiology, SPSK in Wroclaw due to advanced, symptomatic atrioventricular block II or III degree, symptomatic sick sinus syndrome, tachy-brady syndrome or vasovagal syndrome. Patients were divided into 2 groups: Study group with active screw implanted electrode into right ventricular outflow tract (RVOT) or right ventricular septum (RVS) from Clinic of Wroclaw with 39 patients including 25 women and 14 men in average age $76,41 \pm 5,83$ years and Control group with electrode located passively in the right ventricular apex (RVA) from the Clinic of Opole with 36 patients including 18 women and 18 men in the average age $74,33 \pm 7,4$ years. After 6-9 years of chronic pacing in both analyzed groups, selected left and right ventricular echocardiographic parameters and function of the tricuspid valve were evaluated. Patients included in the study were under the permanent supervision of the Clinic of Cardiac Arrhythmia and Electrostimulation in Clinic of Cardiology at the SPSK in Wroclaw and the Clinic of Cardiac Arrhythmia and Control of Stimulators at the University Hospital in Opole. Patients from both the study and control group were informed in detail in the appropriate form about the purpose and methodology of the study, the benefits and risks associated with it, the ability to ask questions, and the abandonment of the research experiment at any time, upon prior notice to the investigator. Each patient gave oral and written consent to participate in the study. The study was approved by the Bioethics Committee of the Medical University

in Wroclaw on 6th August 2013 with number KB - 328/2013. Calculations and statistical data were made by using Statistica PL 2013 program by Statsoft Company. Microsoft Excel and Word program by Microsoft Company were used to create the database, charts and tables.

Results In the analyzed groups the patients did not differ significantly in terms of basic demographic and clinical data, pacing indications and stimulation modes. Thus, the influence of these values on the parameters of right ventricular and tricuspid valve functions was excluded. The analyzed groups were statistically significant different in terms of left ventricular ejection fraction (LVEF) ($56,21 \pm 7,46$ vs $62,61 \pm 6,54$ %, $p=0,0002$), left ventricular fraction shortening (LVFS) ($28,59 \pm 8,67$ vs $36,33 \pm 5,97$ %, $p=0,0001$), MV E/A ratio ($0,84 \pm 0,62$ vs $0,86 \pm 0,17$ cm/s, $p=0,01$), MV E/e' ratio ($9,91 \pm 3,09$ vs $7,41 \pm 2,60$ cm/s, $p=0,001$) and left ventricular endsystolic dimension (LVEDs) ($35,77 \pm 4,49$ vs $32,20 \pm 3,31$ mm, $p=0,0005$). In the control, apical stimulated group, dimensions of the right ventricle were significantly highered - RVd basal ($37,95 \pm 5,25$ vs $34,64 \pm 4,13$ mm, $p=0,005$), RVd medial ($29,87 \pm 5,37$ vs $26 \pm 2,33$ mm, $p=0,0001$), RVOT dyst. ($26,33 \pm 4,11$ vs $23,7 \pm 1,9$ mm, $p=0,002$), RAA lowered ($17,39 \pm 3,34$ vs $19,28 \pm 3,20$ cm², $p=0,008$), and diastolic function parameters worse, both TV E/A ratio ($1,79 \pm 0,65$ vs $2,46 \pm 0,63$ cm/s, $p=0,005$) as well as TV E/e' ratio ($8,35 \pm 4,93$ vs $3,74 \pm 1,75$ cm/s, $p = 0.0001$). There were no statistically significant differences in the degree of regurgitation and echocardiographic parameters of tricuspid valve function: VC ($0,42 \pm 0,16$ vs $0,43 \pm 0,17$ cm, $p=ns$), PISA TR ($0,83 \pm 0,42$ vs $0,81 \pm 0,43$ cm², $p=ns$), EROA ($0,13 \pm 0,05$ vs $0,13 \pm 0,04$ cm², $p=ns$), TR Vol. ($10,89 \pm 5,05$ vs $9,93 \pm 4,57$ ml, $p=ns$) TRJA/RAA ($27,39 \pm 22,14$ vs $21,59 \pm 7,21$ %, $p=ns$), TV dimension ($3,24 \pm 0,50$ vs $3,06 \pm 0,23$ cm, $p=ns$) in the analyzed patient groups. There was no evidence of severe tricuspid regurgitation in any of the study groups during follow-up. In the control group

statistically significant prevalence of the “lead adherence” to the leaflets of tricuspid valves was observed (n=28, 77,78% vs n=12, 30,77%, p=0.00005). In my dissertation, significantly higher occurrence of atrial fibrillation in the VVI-stimulated pacemaker group compared to the AAI and DDD pacing group was observed (n=11, 57,89% vs n=8, 42,14%, p=0,00006). The logistic regression analysis showed, that the strongest and independent risk factor for atrial fibrillation was LAA parameter (p = 0,0002). Additionally, in the atrial fibrillation group statistically significant higher value of LA dimension (45,00±4,89 vs 38,43±2,98 mm, p<0,001) and LAA parameter (27,38±4,69 vs 19,47±3,45 cm², p <0.001) were observed.

Conclusions Non-physiological intraventricular depolarization tract that is associated with apical stimulation results in adverse remodeling and deterioration of the right ventricular diastolic function without affecting its systolic function. Neither chronic stimulation nor right ventricular electrode placement does not significantly affect the degree of tricuspid regurgitation in the echocardiographic assessment during several years of follow-up. The apical position of the electrode in the right heart cavities significantly increases the prevalence of “lead adherence” to the leaflets of tricuspid valve. Prolonged ventricular stimulation in the apical position statistically significant affects the deterioration of the dimensions and parameters of left ventricular systolic and diastolic function. Larger left atrium diameter (LA) and left atrium area parameter (LAA) as well as higher ventricular stimulation rate (VVI) are statistically significant correlated with the presence of atrial fibrillation. The strongest and independent risk factor for occurrence of atrial fibrillation in the analyzed patient groups is the size of the left atrium area (LAA).