

Lekarz Monika Lisicka

**Znaczenie elektrokardiografii oraz rejestracji holterowskiej
z uwzględnieniem zmienności rytmu serca
w ocenie ciężkości i rokowania u pacjentów
z ostrą zatorowością płucną niewysokiego ryzyka**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Piotr Bienias

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2024 r.

Piotr Bienias

Słowa kluczowe: ostra zatorowość płucna, elektrokardiografia, monitorowanie metodą Holtera, zmienność rytmu serca, przeciążenie prawej komory, ryzyko wczesnego zgonu

Key words: acute pulmonary embolism, electrocardiography, Holter monitoring, heart rate variability, right ventricle overload, risk of early death

WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PRACĘ DOKTORSKĄ

1. **Lisicka M.**, Radochońska J., Bienias P. Zaburzenia rytmu i funkcji układu autonomicznego w przebiegu ostrych i przewlekłych chorób z zajęciem prawej komory serca.
Folia Cardiologica 2019;14(5):445-455. DOI: 10.5603/FC.2019.0101
IF = 0, punktacja MNiSW: 40
2. Radochońska J., **Lisicka M.**, Bienias P. Zastosowanie elektrokardiografii w ostrych i przewlekłych chorobach z zajęciem prawej komory serca.
Folia Cardiologica 2019;14(6):572-582. DOI: 10.5603/FC.a2019.0089
IF = 0, punktacja MNiSW: 40
3. **Lisicka M.**, Skowrońska M., Karolak B., Wójcik J., Pruszczyk P., Bienias P. Heart rate variability impairment is associated with right ventricular overload and early mortality risk in patients with acute pulmonary embolism.
Journal of Clinical Medicine 2023;12(3):753. DOI: 10.3390/jcm12030753
IF= 3,0, punktacja MNiSW: 140
4. **Lisicka M.**, Cader T., Skowrońska M., Karolak B., Pruszczyk P., Bienias P. The role of short- and long-term electrocardiography in the additional assessment of severity and prognosis in patients with non-high risk acute pulmonary embolism.
Folia Cardiologica 2024;19:177-187. DOI: 10.5603/fc.98566
IF = 0, punktacja MNiSW: 40

SUMARYCZNA PUNKTACJA WSZYSTKICH PUBLIKACJI:

Impact Factor = 3,0

Punktacja MNiSW: 260

SPIS TREŚCI

1. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW (w porządku alfabetycznym):	6
2. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM	8
3. SUMMARY (STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM)	11
4. WPROWADZENIE	14
4.1 Ostra zatorowość płucna – epidemiologia i społeczny wymiar choroby	14
4.2 Ostra zatorowość płucna – patofizjologia i obraz kliniczny	15
4.3 Ostra zatorowość płucna – diagnostyka	16
4.4 Ostra zatorowość płucna – ocena ryzyka wczesnego zgonu	17
4.5 Rola rejestracji elektrokardiograficznej z uwzględnieniem funkcji układu autonomicznego serca w diagnostyce i wstępnej ocenie rokowania u pacjentów z ostrą zatorowością płucną	18
4.6 Uzasadnienie wyboru tematu pracy i połączenia przedstawionych publikacji w cykl	20
5. ZAŁOŻENIA, CELE I HIPOTEZY BADAWCZE PRACY	21
6. KOPIE OPUBLIKOWANYCH PRAC	22
6.1 Lisicka M. i wsp. Zaburzenia rytmu i funkcji układu autonomicznego w przebiegu ostrych i przewlekłych chorób z zajęciem prawej komory serca.	22
6.2 Radochońska J i wsp. Zastosowanie elektrokardiografii w ostrych i przewlekłych chorobach z zajęciem prawej komory serca.	33
6.3 Lisicka M i wsp. Heart rate variability impairment is associated with right ventricular overload and early mortality risk in patients with acute pulmonary embolism.	44
6.4 Lisicka M i wsp. The role of short- and long-term electrocardiography in the additional assessment of severity and prognosis in patients with non-high risk acute pulmonary embolism.	53
7. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I OGRANICZENIA BADANIA	64
7.1 Podsumowanie wyników i ich znaczenie kliniczne	64
7.2 Znaczenie kliniczne uzyskanych wyników i kierunki dalszych badań	65
7.3 Ograniczenia	67

8. WNIOSKI	68
9. PIŚMIENNICTWO	69
9.1. Piśmiennictwo zawarte w Publikacjach Nr 1 – Nr 4	69
9.2. Piśmiennictwo w zakresie tekstu bieżącej rozprawy doktorskiej	69
10. OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ	72
11. OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW OKREŚLAJĄCE WKŁAD W POWSTANIE PRACY	73

1. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW (w porządku alfabetycznym):

AcT	czas akceleracji przepływu przez zastawkę tętnicy płucnej (ang. <i>right ventricular outflow Doppler acceleration time</i>)
AF	migotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i>)
APE	ostra zatorowość płucna (ang. <i>acute pulmonary embolism</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
cANS	autonomiczny układ nerwowy serca (ang. <i>cardiac autonomic nervous system</i>)
CTEPH	przewlekłe zakrzepowo zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i>)
CTPA	angiografia płucna metodą tomografii komputerowej (ang. <i>computed tomography pulmonary angiogram</i>)
EKG	standardowy 12-odprowadzeniowy zapis elektrokardiograficzny
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
HR	częstość rytmu serca (ang. <i>heart rate</i>)
HRV	zmienność rytmu serca (ang. <i>heart rate variability</i>)
IVC	wymiar żyły głównej dolnej (ang. <i>inferior vena cava diameter</i>)
LVDD	wymiar rozkurczowy lewej komory (ang. <i>left ventricle diastolic diameter</i>)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricle ejection fraction</i>)
ns-SVT	nieutrwalony częstoskurcz nadkomorowy (ang. <i>non-sustained supraventricular tachycardia</i>)
ns-VT	nieutrwalony częstoskurcz komorowy (ang. <i>non-sustained ventricular tachycardia</i>)
NT-proBNP	N-końcowy peptyd natriuretyczny B (ang. <i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i>)
pNN50	odsetek kolejnych odstępów N-N różniących się od odstępów poprzedzającego o ponad 50 ms (ang. <i>percentage of intervals that are more than 50 ms different from previous interval</i>)

RBBB	blok prawej odnogi pęczka Hisa (ang. <i>right bundle branch block</i>)
RMSSD	pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami NN (ang. <i>root mean square standard deviation of successive differences</i>)
RV	prawa komora (ang. <i>right ventricle</i>)
RVD	wymiar prawej komory (ang. <i>right ventricle diameter</i>)
RVSP	ciśnienie skurczowe w prawej komorze (ang. <i>right ventricular systolic pressure</i>)
SBP	ciśnienie skurczowe krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SDANN	standardowe odchylenie kolejnych 5-min. odcinków z 24-godz. zapisu (ang. <i>standard deviation of five-minute mean N-N interval</i>)
SDNN	standardowe odchylenie wszystkich odstępów NN (ang. <i>standard deviation of intervals of all normal beats</i>)
SDNN-I	indeks odchylenia standardowego wszystkich odstępów NN rytmu zatokowego (ang. <i>the average of the standard deviations of N-N intervals for each 5-min</i>)
SVA	arytmia nadkomorowa (ang. <i>supraventricular arrhythmia</i>)
SVEB	liczba dodatkowych pobudzeń nadkomorowych (ang. <i>number of supraventricular premature beats</i>)
TAPSE	amplituda skurczowego przemieszczenia pierścienia zastawki trójdzielnej (ang. <i>tricuspid annulus plane systolic excursion</i>)
TINN	iloraz całkowitej liczby odstępów NN i wysokości histogramu utworzonego z szeregu rozdzielczego o rozdzielczości 7,8125 ms, odpowiadającej 1/128 sekundy (ang. <i>triangular interpolation of NN interval</i>)
TRPG	maksymalny gradient niedomykalności trójdzielnej (ang. <i>tricuspid regurgitation peak gradient</i>)
VEB	liczba dodatkowych pobudzeń komorowych (ang. <i>number of ventricular premature beats</i>)

2. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Tytuł: Znaczenie elektrokardiografii oraz rejestracji holterowskiej z uwzględnieniem zmienności rytmu serca w ocenie ciężkości i rokowania u pacjentów z ostrą zatorowością płucną niewysokiego ryzyka.

Wprowadzenie: Ostra zatorowość płucna (APE) jest jedną z manifestacji klinicznych żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) i jest trzecią pod względem częstości chorobą sercowo-naczyniową na świecie. Roczna zapadalność na APE wynosi od 39 do 115 przypadków na 100 tys. osób. Pomimo wyraźnego postępu w rozpoznawaniu APE, wczesna diagnostyka oraz optymalizacja postępowania w pierwszych dobach po rozpoznaniu pozostają dużym wyzwaniem klinicznym. Zapis EKG jest tanim i szeroko stosowanym narzędziem diagnostycznym, a monitorowanie elektrokardiograficzne w formie rejestracji ciągłej lub seryjnie powtarzanych EKG pozostaje standardem postępowania w oddziałach intensywnego nadzoru kardiologicznego. Dotychczas w literaturze opisywano występowanie różnych nieprawidłowości elektrokardiograficznych w przebiegu APE, jednak ich związek z przebiegiem klinicznym oraz ryzykiem wczesnego zgonu nie został w pełni ustalony. Ponadto, dane z piśmiennictwa wskazują na częstsze występowanie określonych zaburzeń rytmu serca w przebiegu APE, jak również pośrednich wykładników dysfunkcji sercowo-naczyniowego układu autonomicznego, w tym zasłabnięć i omdleń. Aktualny stan wiedzy na temat nieprawidłowości w zapisie elektrokardiograficznym, zaburzeń rytmu serca oraz dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego serca (cANS) w schorzeniach przebiegających z dominującym zajęciem prawej komory (w tym APE), omówiono w części poglądowej pracy, którą stanowią publikacje Nr 1 i Nr 2 cyklu.

Cele: Za cel pracy przyjęto określenie znaczenia rejestracji elektrokardiograficznej, zarówno krótkotrwałej (standardowe EKG), jak i wydłużonej (wykonywanej metodą Holtera z uwzględnieniem zmienności rytmu serca), jako dodatkowych narzędzi w diagnostyce oraz ocenie rokowania pacjentów z APE w odniesieniu do rutynowo stosowanych metod.

Metody: Do przeprowadzonego badania prospektywnego kwalifikowano kolejnych pacjentów z potwierdzoną radiologicznie APE niewysokiego ryzyka, których bezpośrednio po przyjęciu objęto standardowym postępowaniem diagnostyczno-terapeutycznym w ramach intensywnej opieki kardiologicznej. U wszystkich pacjentów wykonano 12-odprowadzeniowe EKG, rutynowe badania laboratoryjne (w tym ocenę stężenia

NT-proBNP i troponin sercowych) oraz echokardiografię przezklatkową ze szczegółową oceną funkcji prawej komory. W trakcie pierwszych 48 godzin hospitalizacji wykonywano 24-godzinną rejestrację elektrokardiograficzną metodą Holtera, poszerzoną o analizę parametrów czasowych zmienności rytmu serca (HRV), które zostały uwzględnione z uwagi na ich znaczenie w opisywaniu funkcji cANS. Na podstawie uzyskanych wyników ustalono ryzyko wczesnego ryzyka zgonu w przebiegu APE wg aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC). Następnie przeprowadzono szczegółową analizę statystyczną zależności pomiędzy uzyskanymi wynikami elektrokardiograficznymi a echokardiograficznymi wykładnikami dysfunkcji prawej komory i stężeniem NT-proBNP. Ponadto, oceniono częstość występowania określonych zmian elektrokardiograficznych związanych z APE, z uwzględnieniem podziału na podgrupy ryzyka wczesnego zgonu w przebiegu APE. Szczegółowy zakres stosowanych metod badawczych opisano w pracach oryginalnych prezentowanego cyklu, które stanowią Publikacje Nr 3 i Nr 4.

Wyniki: Prezentowane wyniki dotyczą dwóch grup chorych o różnej liczebności. Pierwsza grupa badana (przedstawiona w Publikacji Nr 3) składała się ze 166 pacjentów w średnim wieku 56,3 lat, natomiast druga grupa (przedstawiona w Publikacji Nr 4) składała się z 197 pacjentów w średnim wieku 59,0 lat. W obu grupach kobiety stanowiły 54%. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC, APE niskiego ryzyka stwierdzono u odpowiednio 20% i 30% pacjentów z pierwszej i drugiej grupy. APE pośredniego-niskiego ryzyka rozpoznano u 40% i 34% uczestników, natomiast do APE pośredniego-wysokiego ryzyka zakwalifikowano odpowiednio 40% i 36% osób badanych kohort.

W grupie chorych przedstawionej w Publikacji Nr 3 wykazano nasilającą się dysfunkcję cANS wraz z narastającym przeciążeniem prawej komory serca wykazany echokardiograficznie lub stężeniem NT-proBNP. Stwierdzono niższe wartości parametrów HRV takich jak RMSSD ($p=0,02$) i pNN50 ($p=0,03$) oraz niższe, na granicy istotności statystycznej wartości SDNN ($p=0,05$) w grupie pacjentów z APE pośredniego ryzyka w porównaniu z grupą niskiego ryzyka zgonu. W analizie regresji w ocenie jednoczynnikowej wykazano znamienne zależności pomiędzy SDNN a wszystkimi ocenianymi echokardiograficznie wykładnikami przeciążenia prawej komory oraz stężeniem NT-proBNP. Przeprowadzona analiza wieloczynnikowa potwierdziła związek między wartością SDNN a wymiarem żyły głównej dolnej (OR 0,91, 95% CI 0,21-0,92; $p=0,014$) oraz między wartością SDNN a stężeniem NT-proBNP (OR 0,83, 95% CI 0,04-0,91; $p=0,041$).

W grupie chorych przedstawionej w Publikacji Nr 4 wykazano, że wraz ze wzrastającym ryzykiem zgonu w przebiegu APE, istotnie częściej występują określone, charakterystyczne nieprawidłowości elektrokardiograficzne takie jak: zespoły S1Q3T3 ($p=0,02$), odwrócone załamki T w odpr. V1-V4 ($p=0,0002$) i inne. EKG bez jakichkolwiek nieprawidłowości wiązało się natomiast z dobrym rokowaniem, ponieważ zapisy takie występowały u aż 24% chorych w grupie niskiego ryzyka, a jedynie u 1% chorych w grupie pośredniego-wysokiego ryzyka ($p=0,0005$). Wykazano również, że wraz z gorszą kategorią ryzyka obserwuje się znamienne pogorszenie SDNN ($p=0,001$), SDANN ($p=0,01$) i indeksu trójkątnego ($p=0,02$). Ponadto, stwierdzono znamienne korelacje pomiędzy powyższymi parametrami HRV a ocenianymi echokardiograficznie parametrami wskazującymi na przeciążenie prawej komory oraz stężeniem NT-proBNP (m. in. wartość współczynnika korelacji r między SDNN a NT-proBNP wyniosła $-0,38$, $p<0,000001$).

Wnioski:

1. U pacjentów z APE pośredniego-wysokiego ryzyka w stosunku do chorych niskiego ryzyka zgonu istotnie częściej stwierdzono występowanie charakterystycznych i wskazujących na ostre przeciążenie i/lub niedokrwienie prawej komory serca nieprawidłowości w standardowym zapisie EKG, takich jak: obecność zespołów S1Q3T3, zmniejszenie woltażu zespołów QRS w odprowadzeniach kończynowych <5 mm, odwrócone załamki T w odprowadzeniach V1-V4 i obniżenia odcinków ST w odprowadzeniach V4-V6.
2. U pacjentów z APE niskiego ryzyka w porównaniu do pacjentów z APE pośredniego-niskiego oraz pośredniego-wysokiego ryzyka zgonu stwierdzono istotnie częstsze występowanie standardowego EKG bez jakichkolwiek znamiennych nieprawidłowości.
3. U pacjentów z APE niezależnie od określonego ryzyka zgonu stwierdzono istotny związek między stopniem przeciążenia prawej komory serca a nasileniem dysfunkcji układu autonomicznego serca. Wykazano również, że u pacjentów z APE pośredniego-niskiego oraz pośredniego-wysokiego ryzyka w stosunku do osób niskiego ryzyka zgonu występują bardziej nasilone zaburzenia funkcji układu autonomicznego serca, czego jednym z przejawów są istotnie niższe wartości SDNN w tych grupach chorych.
4. Znaczenie rejestracji elektrokardiograficznej krótko- i długoterminowej w diagnostyce i ocenie ryzyka wczesnego zgonu u pacjentów z APE niewysokiego ryzyka wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

3. SUMMARY (STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM)

Title: The role of short- and long-term electrocardiography, extended by the heart rate variability analysis, in the assessment of severity and prognosis in patients with non-high risk acute pulmonary embolism.

Background: Acute pulmonary embolism (APE) is one of the main manifestations of venous thromboembolism (VTE) and is the third most common cardiovascular disease in the world. The annual incidence of APE ranges from 39 to 115 cases per 100,000 inhabitants. Despite advances in early recognition of APE, early diagnosis and optimal management in the acute phase still remain major clinical challenge. The ECG is a cheap, widely available and frequently used diagnostic device, remaining, in the form of long-term monitoring or serially repeated recordings, the standard of care in intensive cardiac care units. The occurrence of various electrocardiographic abnormalities in the course of APE has been described in the literature, but their relationship with the clinical course and the risk of early death has not yet been fully established. Moreover, data from the literature indicate a more frequent occurrence of specific cardiac arrhythmias, along with some indicators of dysfunction of the cardiac autonomic system (cANS), including fainting and syncope, in the course of APE. The current state of knowledge on electrocardiographic abnormalities, cardiac arrhythmias and dysfunction of the cardiac autonomic nervous system in diseases with dominant involvement of the right ventricle (including APE) is discussed in the review part of the work, which are publications No. 1 and No. 2 of the series.

Aim: The aim of the study was to determine the importance of electrocardiographic recording, both short-term (standard ECG) and prolonged (performed using the Holter method, taking into account heart rate variability), as an additional tool in the diagnosis and assessment of the prognosis of patients with APE, in relation to routinely used methods.

Methods: Consecutive patients with radiologically confirmed non-high risk APE were qualified for this prospective study and immediately after admission, subjected to standard diagnostic and therapeutic procedures as a part of intensive cardiac care. All patients underwent the 12-lead ECG, routine laboratory tests (including assessment of NT-proBNP and cardiac troponins), along with transthoracic echocardiography with a detailed assessment of right ventricular function. During the first 48 hours of hospitalization, 24-hour

Holter electrocardiographic recording was performed, extended by the analysis of time-domain parameters of heart rate variability (HRV), which were included due to their importance in describing the functions of cANS. Based on the results obtained, the risk of early death in the course of APE was determined according to the current guidelines of the European Society of Cardiology (ESC). Then, a detailed statistical analysis of the relationship between the obtained electrocardiographic results and echocardiographic indicators of right ventricular dysfunction and NT-proBNP concentration was performed. In addition, the incidence of specific electrocardiographic abnormalities associated with APE was assessed, including the division into subgroups of the risk of early death in the course of APE. The detailed scope of the research methods used is described in the original works of the presented series, which constitute Publications No. 3 and No. 4.

Results: The presented results concern two groups of patients with different sizes. The first study group (presented in Publication No. 3) consisted of 166 patients with an average age of 56.3 years, while the second group (presented in Publication No. 4) consisted of 197 patients with an average age of 59.0 years. In both groups women constituted 54%. According to the current ESC guidelines, low risk APE was detected in 20% and 30% of patients in the first and second groups, respectively. Intermediate-low risk APE was diagnosed in 40% and 34% of participants, respectively, while intermediate-high risk APE was classified in 40% and 36% of the study cohorts, respectively.

In the group of patients presented in Publication No. 3, increasing cANS dysfunction was demonstrated along with increasing overload of the right ventricle demonstrated by echocardiography or NT-proBNP concentration. Lower values of HRV parameters such as RMSSD ($p=0.02$) and pNN50 ($p=0.03$) as well as lower, bordering on statistical significance values of SDNN ($p=0.05$) were found in the group of patients with intermediate risk APE compared to the group with low risk of death. The univariate regression analysis showed significant relationships between SDNN and all echocardiographically assessed indicators of right ventricular overload and NT-proBNP concentration. The multivariate analysis confirmed the relationship between the SDNN value and the size of the inferior vena cava (OR 0.91, 95% CI 0.21-0.92; $p=0.014$) and between the SDNN value and the NT-proBNP concentration (OR 0.83, 95% CI 0.04-0.91; $p=0.041$).

In the group of patients presented in Publication No. 4, it was shown, that with the increasing risk of death in the course of APE, specific and typical electrocardiographic abnormalities such as S1Q3T3 complexes ($p=0.02$), inverted T waves in the V1-V4 ($p=0.0002$) and others occurred more frequently. The finding of the ECG without any abnormalities was associated with a good prognosis, because such recordings were present in as many as 24% of patients

in the low risk group, and only in 1% of patients in the intermediate-high risk group ($p=0.0005$). It was also shown that with a worse risk category, a significant deterioration of SDNN ($p=0.001$), SDANN ($p=0.01$) and triangular index ($p=0.02$) was observed. Moreover, significant correlations were found between the above HRV parameters and echocardiographic parameters indicating right ventricular overload and NT-proBNP concentration (for instance, correlation coefficient r value between SDNN and NT-proBNP stood at -0.38 , $p<0.000001$).

Conclusions:

1. In patients with intermediate-high risk APE, compared to patients with low risk of death, there was a significantly more frequent occurrence of typical abnormalities in the standard ECG indicating acute overload and/or ischemia of the right ventricle, such as: the presence of S1Q3T3 complexes, decreased QRS voltage in the limb leads <5 mm, inverted T waves in leads V1-V4 and ST segment depressions in leads V4-V6.
2. In patients with low risk APE compared to patients with intermediate-low and intermediate-high risk of death, a significantly higher incidence of the standard ECG without any significant abnormalities was found.
3. In patients with APE, regardless of the risk of death, a significant relationship was found between the degree of right ventricular overload and the severity of cardiac autonomic dysfunction. It was also showed that patients with intermediate-low risk and intermediate-high risk APE had more severe dysfunction of the cardiac autonomic system than those with low risk of death, and one of the manifestations of which were significantly lower SDNN values in those groups of patients.
4. The importance of short- and long-term electrocardiographic recording in the diagnosis and assessment of the risk of early death in patients with non-high risk APE requires further researches.

4. WPROWADZENIE

4.1 Ostra zatorowość płucna – epidemiologia i społeczny wymiar choroby

Ostra zatorowość płucna (APE) jest jedną z manifestacji klinicznych żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) i pozostaje trzecią najczęstszą przyczyną zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych na świecie, ustępując jedynie zawałom serca oraz udarom mózgu. [1] Aktualnie w badaniach epidemiologicznych roczna zapadalność na APE waha się pomiędzy 39 a 115 przypadkami na 100 tys. mieszkańców populacji. [2,3] W ostatnich latach obserwowany jest wzrost częstości rozpoznawania APE, jednak dotychczas nie zostało jednoznacznie wyjaśnione czy wynika to ze wzrostu zapadalności czy też z udoskonalenia metod diagnostycznych. [4-6] Całkowite koszty leczenia VTE uwzględniając opłaty za procedury przedszpitalne, hospitalizacje oraz późniejsze wydatki związane z opieką nad tą grupą pacjentów szacowane są na 8,5 biliona euro w obrębie Unii Europejskiej, a ich znaczącą większość stanowią koszty leczenia APE. [7]

Istotne są również koszty społeczne występowania i przebiegu klinicznego APE. Podobnie jak wiele innych chorób, APE ma całłościowy wpływ na wiele aspektów funkcjonowania pacjentów, zmieniając postrzeganie własnej osoby, swojej roli społecznej oraz wpływając na nastrój. Okazuje się, że około 20% osób po przebytej APE cierpi z powodu zaburzeń lękowych i depresji, a częstość występowania tych zaburzeń narasta u osób starszych, z większym nasileniem objawów klinicznych podczas hospitalizacji, dłuższym pobytem w szpitalu oraz wywiadem epizodów depresji w przeszłości. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że objawy takie jak dyskomfort przy oddychaniu czy różne ograniczenia w codziennym funkcjonowaniu, mogą utrzymywać się nawet przez 2 lata od ustalenia diagnozy APE, pomimo jej właściwego leczenia. [8]

Uwzględniając zmianę struktury współczesnych społeczeństw i przesunięcie demograficzne w kierunku zwiększenia odsetka osób w zaawansowanym wieku, a także rosnące koszty opieki medycznej i hospitalizacji, optymalizacja procedur diagnostycznych, także w zakresie ich czasowej organizacji, staje się coraz bardziej istotną kwestią, nie tylko medyczną, ale także społeczną oraz ekonomiczną. [9] Przyspieszenie diagnostyki APE, umożliwiające wcześniejsze włączenie leczenia, zapobieganie ewentualnym powikłaniom oraz wdrożenie wczesnej rehabilitacji będzie miało wpływ nie tylko na poprawę przeżywalności, ale również umożliwi obniżenie kosztów. [10]

4.2 Ostra zatorowość płucna – patofizjologia i obraz kliniczny

W ujęciu patofizjologicznym VTE polega na pojawieniu się zakrzepu/skrzepliny w obrębie układu żył głębokich, czyli pod powięzią głęboką kończyn dolnych (rzadziej górnych), a także w obrębie miednicy mniejszej. Czynniki predysponujące do wystąpienia zakrzepu historycznie zostały zidentyfikowane jako triada przez Rudolfa Virchowa, do której należą:

- zwolnienie przepływu krwi w obrębie naczynia,
- zaburzenie równowagi pomiędzy czynnikami pro- i przeciwzakrzepowymi, na korzyść czynników prozakrzepowych
- uszkodzenie ściany naczyń.

Zidentyfikowano dużo czynników ryzyka VTE, o różnej sile predysponującej do wystąpienia choroby. Do najważniejszych z nich należą: przebyta uprzednio VTE, urazy (zwłaszcza te wielonarządowe oraz dotyczące obręczy miednicy i długich kości kończyn oraz rdzenia kręgowego), długotrwałe unieruchomienie, udar mózgu powodujący niedowłady, obecność nowotworu złośliwego i stosowanie chemioterapii, niewydolność serca z objawami w klasie czynnościowej III lub IV wg NYHA, niewydolność oddechowa, ucisk na naczynia żyłne, wrodzone lub nabyte trombofilie, VTE w wywiadzie rodzinnym, wysokie stężenie estrogenów, odwodnienie, sepsa, choroby autoimmunologiczne, zespół nerczycowy, duże zabiegi operacyjne (szczególnie w obrębie kończyn dolnych, miednicy i jamy brzusznej), obecność cewnika w dużych żyłach (zwłaszcza w żyłę udową), stosowanie leków stymulujących erytropoezę, długotrwały lot samolotem, otyłość, wiek >40 r.ż. i inne. [11,12] Należy podkreślić, że w około 1/3 przypadków nie udaje się zidentyfikować uchwytnych czynników predysponujących do wystąpienia choroby – taki stan jest nazywany APE samoistną, idiopatyczną lub niesprowokowaną. [13]

Istotnymi następstwami klinicznymi APE jest pogorszenie wymiany gazowej wskutek zaburzenia stosunku wentylacji do perfuzji oraz zmniejszenie rzutu serca. W dalszej kolejności następuje zwiększenie płucnego oporu naczyniowego, a także zwiększenie obciążenia następczego prawej komory, co prowadzi do jej rozstrzeni, zmniejszenia napełniania lewej komory, redukcji pojemności minutowej, a w ostateczności w części przypadków również do hipotensji i wstrząsu. Konsekwencją opisywanych procesów może być upośledzenie krążenia wieńcowego, a następnie ostre niedokrwienie i uszkodzenie prawej komory. Zaburzenia krążenia wieńcowego mogą powodować zawały serca, z następczym niedokrwinnym uszkodzeniem lewej komory, nawet przy prawidłowych tętnicach wieńcowych. W przypadku zatorów zlokalizowanych obwodowo w obrębie

łożyska płucnego mogą również wystąpić krwotoczne zawały płuca, a w konsekwencji ogniska niedodmy. Co więcej, wzrost ciśnienia w prawym przedsionku może skutkować otwarciem otworu owalnego, a w efekcie przedostaniem skrzeplin z systemowego układu żylnego do lewego przedsionka i wystąpieniem tzw. skrzyżowanych zatorów tętniczych, w tym do ośrodkowego układu nerwowego. [14]

W niepowikłanym przebiegu choroby dochodzi do stopniowej rekanalizacji naczyń. W nieczęstych przypadkach, pomimo optymalnego leczenia lub w konsekwencji niewłaściwej terapii, skrzepliny nie ulegają całkowitemu rozpuszczeniu, a ich stopniowa organizacja powoduje rozwój przewlekłego nadciśnienia płucnego o etiologii zakrzepowo-zatorowej. Taka sytuacja ma miejsce u około 3 % pacjentów po przebytych epizodzie APE. [15]

Objawy podmiotowe APE najczęściej mają nagły początek, a wśród najczęstszych dolegliwości obserwuje się duszność, ból w klatce piersiowej (zwykle o charakterze opłucnowym), kaszel, zasłabnięcie, omdlenie oraz krwioplucie. Najczęstsze objawy przedmiotowe APE to tachykardia i tachypnoe, które są obecne u większości chorych. W przypadku przeciążenia i dysfunkcji prawej komory stwierdzane mogą być ponadto poszerzenie żył szyjnych, zwiększenie głośności składowej płucnej II tonu, a niekiedy szmer niedomykalności zastawki trójdzielnej, hipotensja czy inne objawy wstrząsu. Śmiertelność zależy od szybkości postawienia rozpoznania oraz ciężkości przebiegu klinicznego (w tym od masywności materiału zatorowego) i wynosi >30% w APE wysokiego ryzyka, pomiędzy 3 a 15% w APE pośredniego ryzyka i <1% przypadków w APE niskiego ryzyka zgonu. [16]

4.3 Ostra zatorowość płucna - diagnostyka

Aktualnie schemat postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia APE zależy od jej klinicznego prawdopodobieństwa. O ile prawdopodobieństwo APE jest niewysokie, diagnostykę należy rozpocząć od oznaczenia w surowicy stężenia dimeru D, optymalnie testem o dużej czułości. Uzyskanie wartości w zakresie normy pozwala na wykluczenie APE oraz zaprzestanie dalszych badań w tym kierunku. W przypadku zwiększonego stężenia dimeru D, należy wykonać badanie obrazowe, a metodą z wyboru jest angiografia tomografii komputerowej tętnic płucnych (CTPA). Jest to także pierwsza zalecana metoda w przypadku dużego prawdopodobieństwa klinicznego APE.

Podstawowymi narzędziami w toku diagnostyki APE pozostają badania obrazowe umożliwiające uwidocznienie skrzeplin w obrębie krążenia płucnego lub wynikających

z niego zaburzeń stosunku wentylacji i perfuzji. W praktyce klinicznej badaniem najczęściej wykorzystywanym w toku stawiania rozpoznania APE jest CTPA. Badanie to jest uznawane za złoty standard diagnostyki APE, z czułością 96-100% i swoistością 89-98%. [17] U pacjentów z niskim lub pośrednim klinicznym prawdopodobieństwem APE, CTPA pozwala na postawienie diagnozy lub wykluczenie APE i wg wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) otrzymało najwyższy stopień rekomendacji (klasa I, poziom dowodów A). Co więcej, wykonanie CTPA jest zalecane także u pacjentów z wysokim klinicznym prawdopodobieństwem APE, nawet jeśli pozostają oni niestabilni hemodynamicznie (klasa I, poziom dowodów C). Należy jednak zwrócić uwagę na ważny aspekt prawidłowej kwalifikacji do CTPA przy podejrzeniu APE. Dane z literatury wskazują, że około 9,4% tych badań można było uniknąć, ponieważ zostały wykonane z niejasnych wskazań klinicznych, a ich pominięcie mogłoby wpłynąć na obniżenie ryzyka powikłań, takich jak pokontrastowe uszkodzenie nerek, ostra dysfunkcja tarczycy czy wstrząs anafilaktyczny, a także obniżyłoby całkowite koszty hospitalizacji. [18]

4.4 Ostra zatorowość płucna - ocena ryzyka wczesnego zgonu

Ocena ryzyka wczesnego zgonu jest niezwykle istotna, ponieważ umożliwia indywidualne dostosowanie opieki i terapii do klinicznych potrzeb określonego chorego. W efekcie można uniknąć niedostatecznego monitorowania pacjentów, którzy są obciążeni dużym ryzykiem destabilizacji klinicznej i zgonu, pomimo stabilnego stanu podczas wstępnej oceny i niekiedy pozornie dobrego stanu ogólnego. Z drugiej strony, ocena ryzyka ułatwia decyzję o skróceniu hospitalizacji u pacjentów z niskim ryzykiem powikłanego przebiegu.

Jeszcze do niedawna funkcjonował podział APE na postać kliniczną masywną, submasywną i niemasywną. Zgodnie z aktualnymi standardami ESC dotyczącymi diagnostyki i leczenia tej choroby, obowiązuje podział na APE wysokiego ryzyka zgonu (przebiegającą z objawami wstrząsu lub przedłużonej hipotensji) oraz na APE niewysokiego ryzyka zgonu, na którą składają się pozostałe przypadki. W obrębie APE niewysokiego ryzyka wyróżniamy APE pośredniego i niskiego ryzyka, a ostatnie wytyczne z 2019 r. wprowadziły dodatkowy podział grupy pośredniego ryzyka na podgrupy pośredniego-wysokiego i pośredniego-niskiego ryzyka. W pierwszej z podgrup stwierdzane są cechy dysfunkcji prawej komory, zarówno w badaniach obrazowych (najczęściej echokardiograficznym), jak i w badaniach laboratoryjnych (brane pod uwagę jest głównie stężenie troponin sercowych, ale ważnym dodatkowym markerem pozostaje peptyd natriuretyczny typu B lub jego pochodne, np. NT-proBNP). W podgrupie

pośredniego-niskiego ryzyka pośrednie objawy przeciążenia/dysfunkcji prawej komory serca obserwuje się natomiast tylko w jednym z powyższych rodzajów badań. Jako APE niskiego ryzyka kwalifikowane są przypadki, w których nie stwierdzono cech uszkodzenia prawej komory w żadnym z rutynowych badań diagnostycznych a wartość punktacji w skali sPESI wynosi 0 (w skali PESI <85 punktów). Skala sPESI, która jest dedykowana ocenie ryzyka w APE, uwzględnia częstość tętna, wartość skurczowego ciśnienia tętniczego, mierzoną przezskórnie saturację krwi, a także współwystępowanie nowotworu złośliwego i niewydolności serca. Z kolei w rozszerzonej i rzadziej stosowanej skali PESI dodatkowo brane pod uwagę są wiek, płeć, obecność przewlekłej choroby płuc, częstość oddechów, temperatura ciała oraz zmiana stanu psychicznego. [19]

4.5 Rola rejestracji elektrokardiograficznej z uwzględnieniem funkcji układu autonomicznego serca w diagnostyce i wstępnej ocenie rokowania u pacjentów z ostrą zatorowością płucną

Standardowa opieka nad pacjentami z APE obejmuje różne formy monitorowania elektrokardiograficznego. Rutynowo u każdego pacjenta wykonane jest 12-odprowadzeniowe EKG, które w zależności od potrzeb powtarzane jest seryjnie lub poszerzane jest o rejestrację odprowadzeń przedsercowych prawokomorowych V3R-V6R. U większości pacjentów przeprowadzane jest również elektrokardiograficzne monitorowanie przyłóżkowe w zakresie 2-3 kanałów o zróżnicowanym czasie trwania (zwykle do kilku dni).

Pomimo, iż ocena zapisu elektrokardiograficznego nie ma swojego miejsca w oficjalnych wytycznych postępowania diagnostycznego i ocenie rokowania u chorych z APE, na przestrzeni lat powstało wiele analiz dotyczących występowania charakterystycznych zmian elektrokardiograficznych w tej jednostce chorobowej. Warto podkreślić, że różne odchylenia w EKG są stwierdzane u aż 80-90% pacjentów z grup pośredniego i wysokiego ryzyka. [20] Pomimo obligatoryjnego w pierwszych dobach hospitalizacji standardowego i przyłóżkowego monitorowania elektrokardiograficznego pacjentów z APE z grup pośredniego i wysokiego ryzyka, dostępność wyników opracowań naukowych dotyczących tego zagadnienia jest bardzo ograniczona i nie pozwala na wyciągnięcie konkluzyjnych, potencjalnie użytecznych klinicznie wniosków. [21-23]

Wybór w naszym badaniu rejestracji elektrokardiograficznej przy użyciu metody Holtera uwarunkowany jest również faktem, że badanie to pozwala nie tylko na dokładną ocenę rytmu serca, jego częstości, czy występowania arytmii, ale również przy użyciu

odpowiedniego oprogramowania, umożliwia pośrednią ocenę funkcji cANS, co w grupie chorych z APE nie było to tej pory przedstawione w opracowaniach w piśmiennictwie światowym. Dotychczas podjęto jedynie nieliczne próby zbadania tego zagadnienia w przebiegu schorzeń z dominującym zajęciem prawej komory serca. Próba określenia znaczenia funkcji cANS w patofizjologii APE, podobnie jak to ma miejsce w przypadku innych ostrych i przewlekłych chorób sercowo-naczyniowych, jest niezwykle interesującym i niezbadanym w pełni zagadnieniem. Dotychczas wykazano występowanie istotnej dysfunkcji cANS u pacjentów po przebytym zawale serca czy z przewlekłą niewydolnością serca oraz udowodniono wpływ nasilenia obserwowanych zaburzeń na rokowanie w tych grupach chorych. (Publikacja Nr 1)

W praktyce klinicznej i opracowaniach naukowych do oceny funkcji cANS najczęściej wykorzystujemy analizę HRV, rzadziej pomiar turbulencji rytmu serca (HRT), ocenę aktywności baroreceptorów tętniczych i inne. Dwie pierwsze spośród wymienionych metod można zastosować podczas pogłębionej analizy zapisu holterowskiego przy użyciu odpowiedniego oprogramowania. W opisie HRV używa się oceny parametrów analizy czasowej i/lub częstotliwościowej (inaczej widmowej, spektralnej). Do najczęściej ocenianych parametrów analizy czasowej HRV zalicza się SDNN, SDANN, SDNN-I, RMSSD, pNN50 oraz uzyskiwanych za pomocą metod graficznych wskaźników takich jak indeks trójkątny HRV oraz TINN. Z kolei parametry analizy częstotliwościowej to zarówno całkowita moc widma, jak i poszczególne jego składowe (zwłaszcza moc widma niskich i wysokich częstotliwości). [24,25]

W toku przeprowadzonych w przeszłości licznych badań wykazano określone korelacje pomiędzy poszczególnymi parametrami analizy czasowej i częstotliwościowej, jak również pomiędzy różnymi parametrami analizy czasowej, tym samym uwzględniając tę wiedzę w pewnym przybliżeniu można używać stosowania określonych parametrów poszczególnych analiz zamiennie. W obrębie stosowanej w prezentowanej pracy analizy czasowej HRV parametry takie jak SDNN, SDANN, SDNN-I i indeks trójkątny określają szacunkowo długotrwałe komponenty HRV, zaś RMSSD i pNN50 komponenty krótkotrwałe. Wykazano również, że parametry takie jak SDNN, SDANN oraz SDNN-I w większym stopniu opisują funkcję części współczulnej, zaś RMSSD oraz pNN50 odzwierciedlają głównie funkcję składowej przywspółczulnej cANS. Podstawowym parametrem analizy czasowej HRV wydaje się SDNN, który w największym stopniu odzwierciedla całościową, współczulno-przywspółczulną równowagę obu układów cANS. [26]

Bardziej szczegółowe omówienie powyższych zagadnień zostało przedstawione zarówno w Publikacjach Nr 1 i Nr 2, jak również w Publikacjach Nr 3 i Nr 4 prezentowanego cyklu prac.

4.6 Uzasadnienie wyboru tematu pracy i połączenia przedstawionych publikacji w cykl

Publikacje Nr 1 oraz Nr 2 stanowią część pogładową pracy doktorskiej i prezentują APE w kontekście innych jednostek chorobowych, które dotyczą głównie prawej komory serca. Publikacja Nr 1 omawia występowanie zaburzeń rytmu i dysfunkcji cANS w tych schorzeniach. Uwzględniono w niej także wykazany w dotychczas ogłoszonych badaniach wpływ opisywanych nieprawidłowości na rokowanie. Z kolei Publikacja Nr 2 prezentuje dane z piśmiennictwa na temat zwiększonej częstości występowania określonych zmian w EKG w jednostkach chorobowych przebiegających z dominującym zajęciem prawej komory, wśród których omówiono również APE.

Od czasu ukazania się Publikacji Nr 1 i Nr 2 w dostępnym piśmiennictwie nie pojawiły się nowe prace wnoszące znaczący wkład w prezentowane tematy. Tym istotniejsze wydają się poruszone w Publikacji Nr 3 i Nr 4 zagadnienia oraz wyciągnięte na ich podstawie wnioski. W Publikacji Nr 3 podjęto temat znaczenia i przydatności rejestracji holterowskiej, ze szczególnym uwzględnieniem analizy HRV, w dodatkowej diagnostyce i ocenie ryzyka wczesnego zgonu u pacjentów z APE niewysokiego ryzyka. W tym celu, w badanej grupie chorych oceniono zależności pomiędzy poszczególnymi parametrami analizy holterowskiej, a uznanymi predyktorami oceny ciężkości i rokowania u chorych z APE, takimi jak echokardiograficzne wykładniki przeciążenia prawej komory oraz stężenie NT-proBNP. Publikacja Nr 4 przedstawia wyniki, które dotyczą powiększonej populacji pacjentów z APE niewysokiego ryzyka, co wynikało z dłuższego czasu trwania rekrutacji do badania. W pracy tej przeprowadzono analizę występowania różnych nieprawidłowości standardowego 12-odprowadzeniowego EKG u pacjentów z APE, a także dokonano dodatkowych analiz dotyczących rejestracji holterowskiej, w tym częstości występowania zaburzeń rytmu serca oraz wartości wybranych parametrów HRV. W publikacji Nr 4 ocenę wyników przeprowadzono uwzględniając podział APE na podgrupy niskiego, pośredniego-niskiego i pośredniego-wysokiego ryzyka.

5. ZAŁOŻENIA, CELE I HIPOTEZY BADAWCZE PRACY

Uwzględniając przedstawione wyżej zagadnienia, za cel przedstawionej pracy doktorskiej przyjęto określenie znaczenia szczegółowej analizy krótko- i długoterminowego zapisu elektrokardiograficznego jako metod wspierających rutynową diagnostykę i ocenę ryzyka wczesnego zgonu u pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną APE, w odniesieniu do rutynowo stosowanych metod.

Z uwagi na wzrastającą częstość występowania APE oraz poważne konsekwencje kliniczne opóźnień diagnostyki i włączenia odpowiedniego leczenia, szczególnie istotna jest możliwość szybkiego postawienia rozpoznania i natychmiastowej stratyfikacji ryzyka groźnych powikłań. Pomimo szerokiej dostępności badań obrazowych, takich jak CTPA i echokardiografii, należy stale dążyć do poprawy diagnostyki a tym samym do całościowego wzrostu jakości opieki nad chorymi z APE. Patofizjologia i przebieg choroby, z możliwością wystąpienia kolejnych dorzutów zatorowości, nawet po wstępnej stabilizacji klinicznej, wskazują na ważną rolę ścisłego monitorowania wybranych pacjentów w pierwszych dobach choroby oraz otwierają pole dla weryfikacji przydatności diagnostyki elektrokardiograficznej wspierającej tę ocenę.

HIPOTEZY BADAWCZE:

1. U pacjentów z APE pośredniego ryzyka w porównaniu do pacjentów niskiego ryzyka zgonu istotnie częściej występują charakterystyczne nieprawidłowości w standardowym zapisie elektrokardiograficznym wskazujące na ostre przeciążenie i/lub niedokrwienie prawej komory serca.
2. U pacjentów z APE niskiego ryzyka w porównaniu do pacjentów z APE pośredniego ryzyka zgonu istotnie częściej stwierdzany jest standardowy elektrokardiogram bez jakichkolwiek znamienych nieprawidłowości.
3. U pacjentów z APE niewysokiego ryzyka zgonu występuje istotny związek między stopniem przeciążenia prawej komory, a nasileniem upośledzenia funkcji układu autonomicznego serca, przy czym nasilenie zaburzeń funkcji układu autonomicznego serca jest większe w grupie pacjentów z APE pośredniego ryzyka w stosunku do pacjentów niskiego ryzyka zgonu.
4. Rejestracja i monitorowanie elektrokardiograficzne mogą odgrywać pomocniczą rolę w diagnostyce i ocenie ryzyka wczesnego zgonu u pacjentów z APE niewysokiego ryzyka.

6. KOPIE OPUBLIKOWANYCH PRAC

6.1 Lisicka M. i wsp. Zaburzenia rytmu i funkcji układu autonomicznego w przebiegu ostrych i przewlekłych chorób z zajęciem prawej komory serca.

PRACA POGLĄDOWA

Folia Cardiologica 2019
tom 14, nr 5, strony 445–455
DOI: 10.5603/FC.2019.0101
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2353-7752

Zaburzenia rytmu i funkcji układu autonomicznego w przebiegu ostrych i przewlekłych chorób z zajęciem prawej komory serca

Arrhythmias and autonomic nervous system dysfunction
in acute and chronic diseases with right ventricle involvement

Monika Lisicka  Joanna Radochońska  Piotr Bienias 

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Prawa i lewa komora różnią się w swojej anatomii i funkcji, co ma swój wyraz w odmiennej budowie miokardium, zawartości elementów układu bódźoprzewodzącego oraz dystrybucji receptorów autonomicznego układu nerwowego. Wymienione różnice sprawiają, że choroby przebiegające głównie z zajęciem prawych jam serca, takie jak: ostra zatorowość płucna, przewlekłe nadciśnienie płucne, zawał prawej komory serca czy arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa, a także wybrane wrodzone wady serca czy niektóre choroby układowe tkanki łącznej, odróżniają się na tle innych schorzeń swoją patofizjologią, przebiegiem klinicznym oraz potencjalnymi komplikacjami. Prowadzi to również do zwiększonej częstości wywoływania zaburzeń rytmu serca, przy czym dla poszczególnych jednostek charakterystyczne są inne rodzaje arytmii. W celu ułatwienia klinicyście wyboru metod diagnostycznych i leczniczych w poniższym opracowaniu zebrano aktualną wiedzę na temat zaburzeń rytmu oraz funkcji autonomicznego układu nerwowego serca w schorzeniach przebiegających z zajęciem prawej komory.

Słowa kluczowe: zaburzenia rytmu serca, układ autonomiczny serca, ostra zatorowość płucna, nadciśnienie płucne, zajęcie prawej komory serca

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 445–455

Wstęp

Prawa i lewa komora różnią się w swojej anatomii i funkcji, co ma wyraz w odmiennej budowie miokardium, zawartości elementów układu bódźoprzewodzącego oraz dystrybucji receptorów autonomicznego układu nerwowego. Uwzględniając szerokie spektrum ostrych i przewlekłych chorób przebiegających głównie z zajęciem prawej komory serca, w poniższym podsumowaniu zebrano aktualną wiedzę na temat zaburzeń rytmu serca oraz funkcji autonomicznego układu nerwowego w takich schorzeniach, jak: ostra

zatorowość płucna (APE, *acute pulmonary embolism*), przewlekłe nadciśnienie płucne (CPH, *chronic pulmonary hypertension*), zawał prawej komory serca (RVI, *right ventricular infarction*), arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa (ARVC, *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*) oraz wrodzone wady serca i choroby układowe tkanki łącznej przebiegające z dominującym zajęciem prawej komory.

W praktyce klinicznej i pod względem naukowym do dyspozycji jest kilka nieinwazyjnych lub minimalnie inwazyjnych metod oceny funkcji autonomicznego układu nerwowego, spośród których najczęściej wykorzystuje się:

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Piotr Bienias, Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa, tel. 22 502 11 44, e-mail: pbienias@mp.pl

ocenę zmienności rytmu serca (HRV, *heart rate variability*), pomiar turbulencji rytmu serca (HRT, *heart rate turbulence*), ocenę aktywności baroreceptorów tętniczych oraz próbę ortostatyczną lub test pochyleniowy. Szczegółowe omówienie metodyki powyższych pomiarów oraz ich znaczenie w codziennej praktyce, a zwłaszcza w predykcji ryzyka wystąpienia zdarzeń arytmicznych, jest zawarte w dostępnym piśmiennictwie [1, 2]. Znaczenie nieadekwatnie zwiększonej aktywności układu sympatycznego w promowaniu wystąpienia arytmii nie budzi obecnie wątpliwości. Mimo że tradycyjnie ocenę funkcji układu autonomicznego wykorzystywano głównie u chorych po zawale serca lub z jego przewlekłą niewydolnością z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory (zwłaszcza za pomocą HRV i HRT) [1, 2], to jest coraz więcej danych ich potencjalnego wykorzystania również w chorobach z dominującym zajęciem prawej komory, na co zwrócono uwagę w poniższym opracowaniu.

Ostra zatorowość płucna

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE, *venous thromboembolism*) jest trzecim najczęstszym schorzeniem układu sercowo-naczyniowego, a jej najgroźniejszą manifestacją pozostaje APE — najczęstsza przyczyna hospitalizacji, chorobowości i śmiertelności na terenie Europy. W trakcie postępowania z pacjentem z nowo rozpoznaną APE nieczęsto przykłada się właściwą uwagę do potencjalnego występowania różnych arytmii oraz ich znaczenia prognostycznego, a jeszcze rzadziej do możliwej dysregulacji układu autonomicznego skutkującej nieprawidłowymi reakcjami układu krążenia. Przebieg APE z ostrym przecięciem ciśnieniowym prawych jam serca często jest jednak powikłany zaburzeniami rytmu serca. Wystąpieniu arytmii dodatkowo mogą sprzyjać niedokrwienie miokardium oraz hipoksemia krwi [3].

Arytmie nadkomorowe

Istotnie zwiększone ryzyko migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) w przebiegu APE wykazali między innymi badacze australijscy. Częstość AF w grupie 1142 chorych z APE wyniosła aż 13%, a ryzyko wystąpienia tej arytmii było ponad 9-krotnie większe w odniesieniu do skorygowanej względem wieku populacji ogólnej. Co więcej, dowiedziono, że u pacjentów z APE i AF występowało więcej schorzeń współistniejących, a niezależnymi czynnikami ryzyka tej arytmii okazały się między innymi wiek ($p < 0,001$), wywiad zastoinowej niewydolności serca ($p = 0,02$), cukrzyca ($p = 0,02$) oraz obturacyjny bezdech podczas snu ($p = 0,009$) [4].

Występowanie AF (*de novo*, przetrwałego lub utrwalonego) w przebiegu APE może również skutkować nieoptymalną oceną wstępną w trakcie procesu diagnostycznego w przypadku podejrzenia tej choroby. Chociaż raportowana częstość tachykardii w 1. dobie w przebiegu APE wynosi

24–39%, to nie są znane szczegółowe dane określające udział AF w tych statystykach [3]. W jednym z badań okazało się, że chorzy z tachyarytmiami nadkomorowymi częściej są przypisywani do grupy wysokiego prawdopodobieństwa rozwoju VTE na podstawie zmodyfikowanej skali genewskiej ($p = 0,04$), a także grupa ta uzyskała wyższą punktację w skali *Pulmonary Embolism Severity Index* (sPESI) ($p < 0,001$), co można przypisać uzyskaniu dodatkowych punktów za tachykardię przekraczającą 110/min [5]. Inne warte podkreślenia spostrzeżenie wynikające z tego badania jest takie, że u pacjentów z napadowym AF (w porównaniu z chorymi z arytmia utrwaloną lub rytmem zatokowym) częściej obserwowano pośrednie echokardiograficzne cechy przecięcia prawej komory, tj. podwyższone kalkulewane ciśnienie w pniu płucnym ($p = 0,01$) lub skrócony czas akceleracji przez zastawkę pnia płucnego ($p = 0,04$). Jednakże w badaniu tym nie stwierdzono istotnego związku między AF a śmiertelnością wewnątrzszpitalną ($p = 0,067$), tym samym nierozstrzygnięte pozostaje pytanie o wpływ tej arytmii na APE na ryzyko zgonu [5].

Na związek między APE a występowaniem arytmii nadkomorowej wskazuje również analiza Hayiroğlu i wsp. [6] opisująca relację między występowaniem określonych arytmii zależnie od zastosowanej lub nie terapii trombolitycznej. Z jednej strony, w badaniu tym brak konieczności leczenia fibrynolitycznego istotnie częściej skutkowało obserwowaną liczbą różnych arytmii przedsionkowych ($p < 0,001$), mimo braku wyraźnych odmienności w strukturze i objętości przedsionków między ocenianymi grupami [6]. Pogłębiona analiza uzyskanych wyników jest złożona i niejednoznaczna, ponieważ pacjenci, którzy wymagali leczenia trombolitycznego, wyjściowo byli w cięższym stanie klinicznym (arytmie nadkomorowe występowały u nich rzadziej), a dodatkowo nie obserwowano różnic w zakresie częstości występowania komorowych zaburzeń rytmu między ocenianymi grupami. Z drugiej strony, rozpuszczenie skrzepin w przebiegu terapii fibrynolitycznej nie tylko poprawia wydolność układu krążenia i oddechową, ale także zmniejsza ładunek skrzepin, a w konsekwencji uwalnianie z nich prozapalnych cytokin, które również są postrzegane jako potencjalne czynniki nasilające występowanie różnych arytmii [6].

Arytmie komorowe

Obecnie w piśmiennictwie brakuje szczegółowych danych dotyczących występowania, przebiegu i implikacji klinicznych komorowych zaburzeń rytmu serca w przebiegu APE.

Wartość prognostyczna

Warto podkreślić, że wystąpienie lub nasilenie zaburzeń rytmu serca (jak również innych nieprawidłowości elektrokardiograficznych [EKG]) może być także pierwszą manifestacją rozpoczynającego się pogorszenia stanu klinicznego w przebiegu APE — niewyjaśniona bradykardia, pozornie nieadekwatna tachykardia z epizodami tachyarytmii, jak

również wystąpienie zaburzeń przewodzenia śródkomorowego to najczęstsze oprócz postępującego obniżenia ciśnienia tętniczego symptomy wskazujące na rozwijający się wstrząs. Znaczenie określonych nieprawidłowości w standardowym 12-odprowadzeniowym EKG wskazujących na niekorzystne rokowanie zarówno wewnątrzszpitalne, jak i odległe u chorych z APE szczegółowo omówiono w innych opracowaniach [7].

Omdlenia i ich związek z zaburzeniami rytmu serca

Według danych z różnych badań zasłabnięcia i omdlenia u pacjentów z APE obserwuje się nawet w 10% przypadków, a ponadto udowodniono niekorzystnych wpływ tych zdarzeń na rokowanie [8]. Wydaje się, że zasłabnięcia i omdlenia mają najczęściej charakter odruchowy, ale nie można również wykluczyć, że krótkotrwała niestabilność hemodynamiczna jest skutkiem brady- lub tachyarytmii. Wykazano, że omdlenia w przebiegu APE częściej występują u osób z wcześniej występującym blokiem lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB, *left bundle branch block*) oraz u chorych z nowo rozpoznany blokiem prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB, *right bundle branch block*) RBBB (duże prawdopodobieństwo krótkotrwałej bradyarytmii) [9].

Układ autonomiczny serca

Pomijana w stratyfikacji ryzyka ewentualność występowania bradyarytmii w przebiegu APE ma również częściowe uzasadnienie w aspekcie występujących w przebiegu APE zaburzeń w regulacji autonomicznej układu sercowo-naczyniowego. W zdrowych tętnicach płucnych napięcie naczyniowe jest niskie, co sprawia, że w spoczynku są one maksymalnie poszerzone. Naczynia krążenia płucnego są zaopatrzone w noradrenergiczne receptory ze zmienną gęstością, zależną od wymiarów poszczególnych tętniczek, i nie występują w naczyniach poniżej 700 μm średnicy. Stwierdzono, że stymulacja układu współczulnego przebiega z odmiennym efektem zależnie od tego, czy w tętnicach płucnych jest prawidłowe, czy podwyższone ciśnienie. W przebiegu ostrego nadciśnienia płucnego (PH, *pulmonary hypertension*) adrenalina działa rozszerzająco na naczynia zaopatrzone w wychwytyjące ją receptory, a efekt wazodylatacyjny powodują także noradrenalina i epinefryna (oprócz wazokonstrykcyjnego). Ostatecznie aktywacja układu współczulnego w warunkach PH powoduje wazokonstrykcję z następczą wazodylatacją. Ponadto stymulacja współczulna zwiększa napięcie płucnego układu żylnego, co dodatkowo przyczynia się do podwyższenia ciśnienia w układzie tętniczym i nasilenia omówionych wyżej mechanizmów [10]. Zaobserwowano również, że na stopień nasilenia aktywności układu współczulnego, a także zależnej od tego układu osi renina-angiotensyna-aldosteron, wpływają też ładunek i dystrybucja skrzeplin oraz czas trwania okluzji naczyń. Przypuszcza się również, że

w zaburzeniach neurohormonalnych istotną rolę odgrywają odruchy Bezolda-Jarisha, a wywoływane w ich przebiegu bezdechy, bradykardia i hipotensja mogą się dodatkowo przyczyniać do powikłanego przebiegu klinicznego [10].

Nie ulega więc wątpliwości, że u chorych z APE nasilenie zaburzeń układu autonomicznego może mieć istotne znaczenie w przebiegu choroby, w tym na występowanie określonych zaburzeń rytmu serca lub zasłabnięć i omdleń. Zaskoczeniem należy więc przyjąć brak w piśmiennictwie światowym badań, w których w sposób nieinwazyjny oceniono by funkcję układu autonomicznego serca u chorych z APE, na przykład z zastosowaniem HRV lub HRT.

Leczenie

Należy również pamiętać o tym, że ze względu na brak specyficznych zaleceń dotyczących leczenia zaburzeń rytmu serca wnikających APE stosuje się schematy postępowania antyarytmicznego właściwe dla populacji ogólnej, a leczenie przyczynowe ma w tej sytuacji znaczenie nadrzędne [3].

Nadciśnienie płucne

Nadciśnienie płucne rozpoznaje się, gdy średnie ciśnienie w tętnicy płucnej wynosi co najmniej 25 mm Hg w bezpośrednim inwazyjnym pomiarze w czasie cewnikowania prawego serca [11]. Nadciśnienie płucne może być schorzeniem pierwotnym bądź następstwem innych stanów chorobowych, w tym przetrwałych w naczyniach płucnych skrzeplin po przebytej APE (tzw. przewlekłe zakrzepowozatorowe PH). Przewlekłe PH wiąże się z postępującą niewydolnością serca, a w konsekwencji dysfunkcją układu autonomicznego, skutkującą między innymi dysregulacją receptorów beta-adrenergicznych w miokardium. Typowe dla niewydolności serca złożone mechanizmy uszkodzenia organicznego i dysfunkcji czynnościowej mogą skutkować występowaniem różnych zaburzeń rytmu serca u tych chorych. Podobnie jak w przypadku ostrego PH w przebiegu APE zagadnienia związane z zaburzeniami rytmu serca u chorych z przewlekłym PH nie są dostatecznie znane wśród lekarzy praktyków.

Arytmie nadkomorowe

Wyniki dostępnych opracowań wskazują, że w przebiegu PH stosunkowo często obserwuje się różnego rodzaju nadkomorowe zaburzenia rytmu serca. W jednym z badań, przeprowadzonym w populacji 231 osób z tętniczym PH, skumulowane ryzyko wystąpienia istotnych arytmii wynosiło 11,7%, zaś ryzyko roczne 2,8%/pacjenta, a obecność zaburzeń rytmu wiązała się z gorszym rokowaniem. W ocenianej w tym badaniu populacji najczęściej stwierdzanymi zaburzeniami rytmu były: trzepotanie przedsionków (AFL, *atrial flutter*) (u 6,5%), AF (u 5,6%) oraz nawrotny częstoskurcz w węźle przedsionkowo-komorowym (AV, *atrioventricular*) (u 1,3%) [12]. Co ważne z praktycznego punktu widzenia,

u osób z PH oraz z AF istotnie częściej dochodziło do zgonów (w aż 82% przypadków) niż u chorych, u których przywrócono rytm zatokowy (w 6,3% przypadków) [12]. W innym, przeprowadzonym prospektywnie w czasie 5 lat, badaniu w grupie 239 pacjentów z PH Olsson i wsp. [13] stwierdzili co najmniej jeden epizod AFL lub AF *de novo* u 25% osób. Ponadto obłe te arytmie nadkomorowe występowały z podobną częstością, a ich obecność wiązała się ze znacznym pogorszeniem stanu klinicznego (u 80%) oraz nasileniem niewydolności serca (u 30% pacjentów). Dodatkowo wykazano, że nieumiarowane AF skutkowało istotnym zwiększeniem ryzyka zgonu w tej grupie ($p = 0,01$) [13]. Znacznie mniejszą, bo wynoszącą około 3% rocznie, częstość występowania arytmii nadkomorowych u pacjentów z PH raportują w swoim przeglądzie systematycznym Handoko i wsp. [14], potwierdzając jednocześnie niekorzystną wartość rokowniczą przetrwałego AF.

Arytmie komorowe

Dostępne w literaturze dane dotyczące komorowych zaburzeń rytmu serca w przebiegu przewlekłego PH są bardzo ograniczone. Choć w przytoczonym wyżej przeglądzie Handoko i wsp. [14] podają, że ryzyko zgonu z powodu arytmii komorowych u pacjentów z PH szacuje się na 8–26%, to ocena częstości występowania i wpływu arytmii komorowych na przebieg kliniczny i rokowanie u pacjentów z PH wymagają dalszych badań.

W jednym z nielicznych badań Witte i wsp. [15] w 64-osobowej grupie uczestników z PH stwierdzili ponad 2-krotne zwiększenie liczby ekstrasystoli w stosunku do grupy kontrolnej ($p < 0,01$), jak również zaobserwowali zwiększone ryzyko występowania złośliwych arytmii komorowych w tej populacji. W przeprowadzonej w ośrodku autorów niniejszej pracy holterskiej ocenie obejmującej 22 chorych z tętniczym i 11 z zakrzepowo-zatorowym PH wykazano, że nieutrwalone częstoskurcze komorowe występują u tych chorych odpowiednio w 13,6% i 27,3% ($p = 0,63$) [16].

Układ autonomiczny serca

Coraz więcej danych z piśmiennictwa wskazuje na istotną dysregulację układu autonomicznego serca u osób z PH, niezależnie od jego przyczyny oraz wieku chorych [17]. U tych pacjentów stwierdza się istotnie pogorszenie parametrów HRV i HRT, wskazujących na przewlekłą nadmierną stymulację części współczulnej. W pracy z ośrodka autorów niniejszej pracy dowiedziono również, że osoby z PH i nieprawidłową HRT charakteryzują się istotnym pogorszeniem różnych parametrów czynnościowych, biochemicznych i hemodynamicznych, takich jak dystans testu 6-minutowego marszu ($p = 0,05$), saturacja spoczynkowa ($p = 0,05$), desaturacja powysiłkowa ($p = 0,03$) czy stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) ($p = 0,02$) [18]. Wyniki te wskazują, że istnieje wyraźna

zależność między stopniem zaawansowania PH a funkcją układu autonomicznego, tym samym łatwy do interpretacji wynik HRT jest potencjalnie przydatny w prognozowaniu zwiększonego ryzyka pogorszenia stanu klinicznego i być może również zgonu. Co interesujące, w trakcie kontynuacji wcześniejszych badań w ośrodku autorów niniejszej pracy wykazano, że nasilenie ocenianych metodą holterską zaburzeń funkcji układu autonomicznego jest potencjalnie większe w przypadku etiologii zakrzepowo-zatorowej niż tętniczej PH oraz w bardziej zaawansowanych postaciach klinicznych (klasy 3–4 vs. 1–2 wg Światowej Organizacji Zdrowia [WHO, *World Health Organization*]) [16]. Przeciwnie do wyżej opisanych obserwacji są wyniki Witte i wsp. [15], którzy potwierdzili obniżenie HRV w tętniczym PH, ale już nie w przypadku postaci zakrzepowo-zatorowej. Potencjalnym wyjaśnieniem obserwowanych między badaniami różnic jest inny dobór badanych grup. Uwzględniając obecny stan wiedzy, możliwe różnice w funkcji układu autonomicznego i ich znaczenie w przebiegu tętniczym i zakrzepowo-zatorowego PH wymagają dalszej oceny.

Ciekawą analizę porównawczą przeprowadzono również w ośrodku łódzkim, gdzie zaobserwowano wyższe ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych związane ze zwiększeniem liczby późnych potencjałów komorowych w grupie pacjentów z tętniczym PH w porównaniu z osobami z niewydolnością serca w przebiegu dysfunkcji lewej komory ($p = 0,024$). U obu grupach rozkład klas czynnościowych według WHO był podobny, nie stwierdzano także różnic statystycznych dotyczących większości ocenianych parametrów HRV. Implikacje prognostyczne stwierdzanych nieprawidłowości wymagają jednak dalszej obserwacji [19].

Prawokomorowa niewydolność serca

Jak wspomniano wcześniej, wystąpienie lub nasilenie zaburzeń rytmu serca u chorych z PH przyspiesza wręcz pojawienie się niewydolności serca [20]. Najczęstszą arytmia w grupie osób z prawokomorową niewydolnością serca (RVHF, *right ventricular heart failure*) jest AF. Szacuje się, że występuje ono u nawet 50% pacjentów i częstość ta się zwiększa wraz z klasą czynnościową [20]. Komorowe zaburzenia rytmu serca także są powszechne, zwłaszcza u osób, u których obniżona jest również frakcja wyrzutowa lewej komory. Uszkodzenie miokardium oraz nasilone procesy włóknienia dostarczają substratu do powstania pętli *reentry*, a mechanizm ten jest traktowany jako odpowiedzialny za większość złośliwych i potencjalnie złośliwych arytmii komorowych.

Leczenie

Leczenie nadkomorowych zaburzeń rytmu serca w przewlekłym PH nie odbiega istotnie od leczenia zaburzeń rytmu serca w innych sytuacjach klinicznych. W przypadku AF i AFL oraz częstoskurczów stosuje się kardiowersję elektryczną oraz ablację ognisk arytmii. Farmakoterapia obejmuje

stosowanie beta-adrenolityków, niedihydropirydynowych antagonistów wapnia, digoksyny i amiodaronu [12]. Ujemny inotropowy efekt dwóch pierwszych wymienionych powyżej grup leków może być niepożądany u pacjentów z wysokim obciążeniem następczym prawej komory, dlatego stosowanie tych leków musi być poprzedzone oceną korzyści i poddawane regularnej kontroli klinicznej. Warto pamiętać, że stosowanie amiodaronu u pacjentów z pierwotnym PH wiąże się ze znacznie częstszym występowaniem zaburzeń funkcji tarczycy niż w populacji ogólnej (19–24% vs. 2,5–9,5%) [21]. Jednym z powikłań amiodaronu może być również jego potencjalnie negatywny wpływ na układ oddechowy z rozwojem włókienia płuc włócznie, a tym samym dalszym podwyższeniem ciśnienia w tętnicach płucnych [22].

Zawał prawej komory serca

Zawał prawej komory serca (RVI) najczęściej współistnieje z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST ściany dolnej lewej komory, co ma miejsce w 30–50% przypadków. Termin „zawał” prawej komory jest w istocie określeniem nieprecyzyjnym, ponieważ, oprócz stanów z typową martwicą, w części przypadków ostra niedokrwienność dysfunkcja prawej komory, skutkująca rozpoznaniem RVI, dotyczy w przeważającym stopniu żywotnego miokardium [23, 24].

Znaczenie rokownicze

W przeprowadzonej we wczesnych latach 90. ubiegłego wieku ocenie wykazano, że RVI jest niezależnym czynnikiem wystąpienia poważnych powikłań, w tym wstrząsu kardiogennego, migotania komór, bloku AV III stopnia oraz konieczności stosowania czasowej stymulacji. Co więcej, objęcie strefą zawałową prawej komory skutkowało wzrostem śmiertelności wewnątrzszpitalnej z 5% do 31% ($p < 0,001$) oraz odsetka poważnych powikłań z 28% do 64% ($p < 0,001$) [25]. Oprócz zwiększonego ryzyka wystąpienia wczesnych powikłań okołozawałowych w przebiegu RVI stan ten skutkuje również zwiększonym ryzykiem zgonów odległych. Grupą najbardziej obciążoną złym rokowaniem są pacjenci z RVI bez poprawy funkcji hemodynamicznej prawej komory oraz z towarzyszącym PH, co dowiedli w trakcie trwającej 8 lat obserwacji Shahar i wsp. [26].

Bradyarytmie

W niedawno opublikowanym badaniu przeprowadzonym przez Kumara i wsp. [24] u 573 pacjentów z populacji indyjskiej z zawałem ściany dolnej leczonym trombolitycznie współistniejący RVI stwierdzono w 32,9% przypadków. Co istotne, w podgrupie chorych z towarzyszącym RVI znacząco częściej dochodziło do wstrząsu kardiogennego (22,2 vs. 1,8%) oraz zgonu (14,3 vs. 2,34%). U pacjentów ze współistniejącym RVI stwierdzono również częstsze występowanie całkowitego bloku AV (30,2 vs. 16,4%), natomiast rzadziej obserwowano blok AV II stopnia (4,8 vs. 11,7%). Fakt

występowania bloków AV (zwłaszcza całkowitego) skutkowało też istotnie częstszym występowaniem zgonów okołozawałowych ($p < 0,03$) [24]. Najnowsze dane sugerują, że w populacjach krajów wysokorozwiniętych, w których w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych powszechnie stosuje się rewaskularyzację przezskórną, częstość istotnych klinicznie bloków AV zmniejszyła się do około 3% i zazwyczaj ustępują one samoistnie w 2–7 dni. Dłużej utrzymujące się bloki AV mogą wymagać zastosowania przedłużonej lub wręcz stałej elektrostymulacji serca, co dotyczy około 9% przypadków. Pacjenci z blokami AV wiktającymi zawał serca, niezależnie od jego lokalizacji, są obciążeni wyższym ryzykiem zgonu wewnątrzszpitalnego i w obserwacji 30-dniowej, jednak obecność okołozawałowych zaburzeń przewodzenia AV nie wpływa na rokowanie odległe definiowane jako zgon w okresie ponad 30 dni od zawału. Wskazaniami do stałej stymulacji AV są zawsze utrzymujące się całkowity blok AV (zwłaszcza w przypadku współistnienia RVI) oraz niestabilność hemodynamiczna [27].

Na ryzyko wystąpienia potencjalnie groźnych zaburzeń rytmu serca w przebiegu zawału serca najbardziej narażeni są pacjenci z przedłużonym niedokrwieniem i długotrwałym bólem w klatce piersiowej, u których rewaskularyzacja wieńcowa była niepełna oraz chorzy z obecnym wcześniej substratem arytmii [28]. Warto pamiętać, że większość zaburzeń rytmu serca pojawiających się w pierwszych godzinach zawału serca mija po skutecznym leczeniu inwazyjnym, tym samym należy dążyć do jak najszybszej terapii reperfuzyjnej.

Bradykardia zatokowa

Częstym powikłaniem w przebiegu RVI jest bradykardia zatokowa, która zazwyczaj nie wymaga specjalnego leczenia (jeśli jednak skutkuje hipotensją, to należy zastosować atropinę). Dowiedziono, że obecność bradykardii zatokowej (bez bloku AV) oraz hipotensji zwiększa ryzyko aktywacji kardiodepresyjnych odruchów z sercowych gałęzi nerwu błędnego zlokalizowanych w ścianie dolnej oraz prawej komory (tzw. odruchów Bezolda-Jarisha) [29]. Ponadto stwierdzono, że ostry zawał serca wywołuje morfologiczne oraz fenotypowe zmiany w wewnątrzsercowej komponente układu autonomicznego, nieprawidłowo zmniejszając potencjał neuronów w odpowiedzi na określone bodźce [30].

Układ autonomiczny

W dostępnym piśmiennictwie dostępne są bardzo liczne dowody wskazujące, że u chorych z ostrym zawałem serca nadmierna aktywność układu współczulnego skutkuje zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, w tym arytmicznych zgonów nagłych. Wykazano również w tym zakresie protekcyjny wpływ układu przywspółczulnego u tych chorych. W ostatnich latach przeprowadzono bardzo liczne oceny, w tym obejmujące bardzo duże grupy chorych, w których udowodniono niewątpliwą rolę

układu autonomicznego serca na rokowanie po zawale serca. Najczęściej do oceny funkcji balansu współczulno-przywspółczulnego wykorzystuje się nieinwazyjny pomiar HRV i HRT (obniżone wartości tych parametrów wskazują na zwiększone ryzyko) [31]. Dotychczas nie przeprowadzono jednak szerokich oraz ukierunkowanych na znaczenie nierównowagi układu autonomicznego badań służących ocenie przebiegu i rokowania pacjentów ze współistniejącym RVI.

Leczenie

Leczenie zaburzeń rytmu serca w przebiegu RVI nie odbiega od standardowego postępowania w przypadku arytmii okołozawałowych. Szczegółowe postępowanie podano w aktualnych wytycznych towarzystw naukowych, w tym Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa

Arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa jest wrodzoną chorobą serca o dziedziczeniu autosomalnym dominującym spowodowaną mutacjami genów kodujących desmosomy lub białka związane z desmosomami. W przebiegu ARVC dochodzi do włóknisto-tłuszczowej przebudowy miokardium, co klinicznie objawia się występowaniem zaburzeń rytmu serca (najczęściej komorowych) oraz postępującym upośledzeniem funkcji skurczowej prawej, a u części chorych również lewej komory serca [32]. Mimo dziedziczenia niezwiązanego z płcią manifestacje kliniczne ARVC są trzy razy częstsze u mężczyzn niż u kobiet. Ponadto u mężczyzn częstsze są objawowe arytmie ($p < 0,01$), a zaburzenia rytmu serca pojawiają się u nich wcześniej i są groźniejsze niż u kobiet [33, 34].

Wyróżnia się trzy fazy progresji ARVC: 1) bezobjawową, w której pacjenci nie odczuwają symptomów choroby, mogą jednak u nich wystąpić komorowe zaburzenia rytmu serca oraz nagłe zgony sercowe; 2) faza dysfunkcji elektrycznej serca, manifestująca się objawowymi zaburzeniami rytmu i morfologicznymi nieprawidłowościami w obrębie prawej komory niewykrywalnymi tradycyjnymi metodami obrazowania; 3) stadium końcowe charakteryzujące się objawami niewydolności serca oraz częstymi arytmiami komorowymi pod postacią nieutrwalonych lub utrwalonych częstoskurczów komorowych. Niezależnie od stopnia zaawansowania ARVC należy brać pod uwagę niebezpieczeństwo wystąpienia nagłego zatrzymania krążenia w przebiegu tej choroby.

Tkanka włóknisto-tłuszczowa zastępująca prawidłowe miokardium u pacjentów z ARVC powoduje opóźnienie aktywacji prawej komory. Zmiany te w pierwszej kolejności obserwuje się w obrębie ściany wolnej i drogi odpływu z prawej komory, co sprzyja powstawaniu pętli reentry i przyczynia się do powstawania arytmii komorowych o morfologii LBBB [35]. Znacznie rzadziej w przebiegu ARVC występują

natomiast częstoskurcze komorowe o typowej morfologii z drogi odpływu prawej komory [32].

Ryzyko arytmii komorowej

W swojej metaanalizie Bosman i wsp. [36] zaobserwowali, że głównym predyktorem wystąpienia arytmii komorowych w tej grupie pacjentów jest dysfunkcja prawej komory. Opłana przez nich częstość arytmii komorowych u pacjentów z ARVC wynosiła 3,7–10,6% i zależała od badanej grupy, a więc pośrednio od etapu zaawansowania oraz typu genetycznego choroby podstawowej [36]. Warto podkreślić, że oprócz funkcji i morfologii prawej komory w ocenie rokowania ma znaczenie określony genotyp chorobowy. W wieloosrodkowym badaniu w grupie 577 osób z ARVC wykazano, że typ mutacji oraz ich liczba miała znaczenie w populacji ocenianej w tym badaniu, ponieważ wykazano (co było pewnym zaskoczeniem), że osoby u, których stwierdzano migotanie komór i nagłe zgony sercowe, były młodsze od tych, u których rozpoznawano tylko utrwalone częstoskurcze komorowe (mediana wieku 23 vs. 36 lat; $p < 0,001$) [34].

Arytmie nadkomorowe

Niewiele jest doniesień literaturowych dotyczących występowania arytmii nadkomorowych w przebiegu ARVC. W poświęconym temu zagadnieniu niedawnym badaniu Camma i wsp. [37] wykazano, że istotne arytmie nadkomorowe (zwłaszcza AF) w przebiegu ARVC występują u około 14% pacjentów. Czynniki związane z występowaniem arytmii nadkomorowych u pacjentów z ARVC okazały się płeć męska, starszy wiek oraz powiększenie lewego przedsionka [37].

Układ autonomiczny

W ostatnich latach zaobserwowano, że ARVC wiąże się również z dysfunkcją układu adrenergicznego, co manifestuje się obniżeniem stężenia noradrenaliny oraz cyklicznej adenozy-3',5'-monofosfatazy w miokardium. Zmniejszenie stężenia noradrenaliny w przebiegu ARVC prowadzi niekiedy do nieprawidłowej stymulacji beta-adrenergicznych ścieżek sygnałowych, a to może skutkować nasileniem włóknienia miokardium oraz zwiększoną arytmogenezą. Porównując biopsje endomiokardialne pacjentów z ARVC oraz osób z arytmia komorową z drogi odpływu prawej komory bez strukturalnej choroby serca, stwierdzono istotnie niższe stężenie noradrenaliny u chorych na ARVC ($p < 0,04$), co wskazuje na obniżoną aktywność układu współczulnego w tej grupie oraz potencjalne nieprawidłowości w funkcjonowaniu receptorów beta-adrenergicznych [38]. W innym badaniu, przeprowadzonym u chorych z ARVC nieprzyjmujących leków antyarytmicznych, obserwowano istotnie niższe wartości HRV odzwierciedlających część sympatyczną układu autonomicznego serca. W badaniach Paula i wsp.

[39] wykazano ponadto, że stwierdzane u 59% pacjentów z ARVC nieprawidłowości układu współczulnego są niezależne od genotypu oraz stopnia dysfunkcji prawej komory, a także istotnie zwiększają ryzyko potencjalnie groźnej dla życia tachyarytmii komorowej ($p < 0,0005$). W badaniach, w których dokonywano holterowskiej oceny funkcji układu autonomicznego, również potwierdzono dysfunkcje tego układu u chorych z ARVC, a obniżenie parametrów HRV wiąże się nie tylko z częstszym występowaniem arytmii komorowych ($p = 0,009$), ale również z niższą frakcją wyrzutową zarówno prawej, jak i lewej komory [40].

Leczenie

Znacząca liczba epizodów nagłego zatrzymania krążenia w przebiegu ARVC sprawiła, że implantacja kardiowerterów-defibrylatorów stała się terapią z wyboru w tej grupie chorych. W jednym z rejestrów ARVC w grupie 137 pacjentów aż 108 wszczepiono kardiowerter-defibrylator. Analiza wewnątrzsercowych zapisów EKG tych pacjentów potwierdza, że przeważająca większość obserwowanych arytmii komorowych była monomorficzna. Podobnie jak wspomniano wyżej, również w tym opracowaniu wykazano, że jedynym istotnym statystycznie predyktorem wystąpienia groźnych dla życia tachyarytmii (utrwalone częstoskurcze komorowe ≥ 240 /min lub migotanie komór) okazał się młodszy wiek w momencie rozpoznania ARVC ($p = 0,036$). Udowodniono również, że wyładowania wysokoenergetyczne były najskuteczniejszą formą terapii w tej grupie chorych (w 92%), co wskazuje na celowość właściwego programowania [41].

Wrodzone wady serca

Każda wrodzona wada serca może skutkować zaburzeniami rytmu serca, a w części przypadków arytmie te mogą być również groźne dla życia. Spośród licznych wad wrodzonych przebiegających z dominującym zajęciem prawej komory i częstym występowaniem zaburzeń rytmu serca należy wyróżnić anomalię Ebsteina i zespół Fallota. Natomiast konsekwencją niewłaściwie rozpoznanych i leczonych wrodzonych wad przebiegających z lewo-prawym przeciekiem z wtórnym rozwojem nieodwracalnego PH jest zespół Eisenmengera (naczyniowa choroba płuc).

Anomalia Ebsteina

Anomalia Ebsteina jest rzadką chorobą o szacowanej częstości około 5 na 100 tys. żywych urodzeń. Choć jest to schorzenie wrodzone, to nierzadko bywa rozpoznawane dopiero w wieku dorosłym. Anomalia Ebsteina polega na wadzie embrionalnej powodującej przemieszczenie płatków zastawki trójdzielnej w głąb prawej komory, z towarzyszącą jej atrializacją oraz możliwym przeciekiem

na poziomie przedsionków. Typowe dla tej jednostki jest również występowanie dodatkowych, prawostronnych szlaków przewodzenia AV, co powoduje znacznie większą niż w populacji ogólnej liczbę epizodów arytmii. Powstający w mechanizmie makroreentry częstoskurcz nawrotny przedsionkowo-komorowy bywa źle tolerowany, manifestując się omdleniami u nawet 30% chorych, a także znane są przypadki jego przechodzenia w migotanie komór [42]. Natomiast u osób po operacjach naprawczych najczęściej występuje AFL lub AF (u odpowiednio 64% i 23% pacjentów) [43]. Częstość występowania AF zwiększa się z wiekiem pacjentów, skutkując nawet 100-procentowym zwiększeniem 5-letniej śmiertelności. Z kolei utrwalone częstoskurcze komorowe, choć można je wywołać w badaniu elektrofizjologicznym, stosunkowo rzadko pojawiają się spontanicznie [42].

W jednej z największych grup chorych z anomalią Ebsteina z jednego ośrodka (143 pacjentów *Mayo Clinic*) wykazano, że istotne zaburzenia rytmu serca przed operacyjną korekcją wady występowały w 31% przypadków. Najczęściej były to częstoskurcze nadkomorowe niezwiązane ze szlakami dodatkowymi (17%) oraz zespół Wolffa-Parkinsona-White'a (zarówno z obecnością tachyarytmii nadkomorowych, jak i bez nich; po 10%). Pozostałe zaburzenia rytmu w anomalii Ebsteina, w tym częstoskurcz przedsionkowy, AFL, a także częstoskurcz komorowy i migotanie komór, występowały rzadko (po 1%) [44]. W dostępnej literaturze brakuje doniesień dotyczących funkcji układu autonomicznego u pacjentów z anomalią Ebsteina i jego wpływu na powstawanie zaburzeń rytmu serca.

Tetralogia Fallota

Kolejną wymagającą omówienia wrodzoną wadą serca jest tetralogia Fallota, która polega na jednoczesnym występowaniu zwężenia pnia płucnego, ubytku w przegrodzie międzykomorowej, przesunięciu aorty nad ten ubytek oraz wtórnego przerostu prawej komory. Tetralogia Fallota pojawia się z częstością do 0,09% żywych urodzeń. W dotychczasowych opracowaniach ryzyko wystąpienia częstoskurczów komorowych wśród osób z tetralogią Fallota określa się na 4–14% w 20–30-letniej obserwacji [45]. Nagłe zgony sercowe w przebiegu tachyarytmii komorowych przez lata uchodziły również za najczęstszą przyczynę śmiertelności w tej jednostce chorobowej. Poglądu tego nie potwierdzono jednak w metaanalizie obejmującej 39 badań z łączną populacją ponad 4,5 tys. pacjentów — ryzyko nagłego zgonu w tym opracowaniu określono na 0,15%/rok [46]. Co ciekawe, ryzyko to nie zwiększa się linearnie, ale osiąga najwyższy poziom 20–25 lat po operacji naprawczej [47]. Częstość występowania nadkomorowych zaburzeń rytmu serca wśród pacjentów dotkniętych tym zespołem jest również wysoka, ze względu

na liczne uszkodzenia w zmienionych przez wadę i operacje naprawcze strukturach serca. W długoletniej obserwacji epizody częstoskurczów nadkomorowych w mechanizmie *reentry* obserwuje się aż u 30% pacjentów. Nierzadko u chorych z tetralogią Fallota stwierdza się także epizody AFL i AF [48]. Złożone zaburzenia struktury i funkcji serca u pacjentów z tetralogią Fallota powodują również dobrze udokumentowane nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu autonomicznego. W kilku opracowaniach dowiedziono, że u dorosłych pacjentów ze skorygowaną tetralogią Fallota obserwuje się istotnie niższe wartości parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej HRV niż u osób zdrowych. Warto podkreślić, że wraz z czasem, który upłynął od zabiegu, parametry te ulegają poprawie. Co więcej, stwierdzono odwrotną zależność między wartościami większości parametrów HRV a czasem trwania zespołów QRS w EKG. Obserwacja ta wskazuje, że im większe uszkodzenia serca, tym gorsza funkcja układu autonomicznego, co może się przekładać również na podwyższone ryzyko wystąpienia arytmii komorowych i nagłych zgonów sercowych w tej grupie chorych [49].

Zespół Eisenmengera

Różnego rodzaju zaburzenia rytmu serca stwierdza się u 15–20% pacjentów z naczyniową chorobą płuc. W badaniu przeprowadzonym w populacji 167 osób z zespołem Eisenmengera w średnim wieku 38 ± 9 lat istotnie tachyarytmie stwierdzono u 28 pacjentów, w tym najczęściej częstoskurcze nadkomorowe, AF i AFL oraz nieutralne i utralone częstoskurcze komorowe. Co ciekawe, jedynie 16% wyżej wymienionej badanej populacji poddano leczeniu antyarytmicznemu, a wśród pacjentów z rozpoznaną arytmia obserwowano trend w kierunku zwiększonego ryzyka zgonów ($p = 0,07$) [50]. Podobnie jak u innych chorych z CPH również u pacjentów z zespołem Eisenmengera zaburzona jest funkcja układu autonomicznego serca. W badaniu służącym ocenie parametrów HRV w tej grupie obserwowano ich istotnie niższe wartości, zarówno w zakresie analizy czasowej, jak i częstotliwościowej (w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych; $p = 0,001$) [51].

Leczenie

Leczenie zaburzeń rytmu serca u pacjentów z wadami wrodzonymi nie odbiega istotnie od standardowej terapii, jednak w przypadku tachyarytmii komorowych chętniej jest wybierany amiodaron. Inwazyjne leczenie antyarytmiczne powinno być natomiast przeprowadzone w doświadczonym ośrodku. Mimo zwiększania ryzyka powstawania arytmii w tkance blizny pooperacyjnej podstawową rolę odgrywa korekcja wady zgodnie z ogólnie przyjętymi standardami.

Choroby układowe tkanki łącznej

Do zajęcia prawej komory serca dochodzi również w przebiegu autoimmunologicznych chorób układowych tkanki łącznej. Do zajęcia układu sercowo-naczyniowego dochodzi najczęściej w twardzinie układowej, toczniu rumieniowatym układowym, reumatoidalnym zapaleniu stawów, zapaleniu wielomięśniowym i skórno-mięśniowym oraz mieszanej chorobie tkanki łącznej. W żadnej z tych chorób nie następuje wybiórcze zajęcie prawej komory serca, ale ze względu na możliwy rozwój PH w ich przebiegu nierzadko to właśnie ten fakt stanowi podłoże patogenetyczne występowania różnych zaburzeń rytmu serca i dysfunkcji układu autonomicznego. Ryzyko arytmii w tej grupie chorych wynika również z postępującego włóknienia, w tym układu bódźcoprzewodzącego, oraz różnie nasilonego stanu zapalnego [52, 53].

Pacjenci z **twardziną układową** to osoby najbardziej zagrożone występowaniem różnych zaburzeń rytmu serca — zarówno tachy-, jak i bradyarytmii. Najczęstsze u osób z tym schorzeniem są liczne pobudzenia dodatkowe, z raportowaną w różnych analizach holterowskich częstością 25–75%. Co więcej, wykazano, że występowanie licznych ekstrasystoli komorowych wiąże się ze zwiększeniem częstości nagłych zgonów sercowych [52, 53]. Bardzo często u chorych z twardziną układową obserwuje się również nieutralne częstoskurcze nadkomorowe (w ok. 50%) i komorowe (w 7–13% przypadków). Zacznie rzadziej rejestruje się natomiast epizody AF i AFL. Ponadto w grupie pacjentów z twardziną układową nierzadkie są także zaburzenia przewodzenia AV, w tym bloki AV II i III stopnia [52, 53]. Analiza HRV i HRT u pacjentów z twardziną układową wskazuje na zmniejszenie aktywności obu składowych układu autonomicznego serca, a zwłaszcza części przywspółczulnej. Dowiedziono również niewątpliwego związku pogorszenia funkcji układu autonomicznego serca wraz z rozwojem PH w tej grupie chorych [54].

W przebiegu **tocznia rumieniowatego układowego** najczęściej obserwowaną nieprawidłowością dotyczącą rytmu serca jest nieadekwatna tachykardia zatokowa. Występuje ona u nawet 50% chorych i może być jedynym objawem zajęcia serca. Często występują również ekstrasystolie nadkomorowe, krótkie epizody nieutralnego częstoskurczu nadkomorowego (w ok. 30% przypadków) oraz, bardzo rzadko, napady AF. Z kolei komorowe zaburzenia rytmu oraz bloki AV w populacji osób z toczniem rumieniowatym układowym stwierdza się sporadycznie. Raportowana częstość dodatkowych pobudzeń komorowych wynosi około 8%, zaś w przypadku nieutralnych częstoskurczów komorowych — około 1% [53]. Wśród pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym, podobnie jak u osób z twardziną układową, obserwuje się istotnie niższe parametry

Tabela 1. Szacunkowa częstość występowania różnych istotnych nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca w przebiegu różnych chorób przebiegających z zajęciem prawej komory serca (dane na podstawie wielu pozycji piśmiennictwa)

Zaburzenie rytmu serca	Ostra zatorowość płucna (%)	Przewlekłe nadciśnienie płucne (%)	Arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa (%)	Anomalia Ebsteina (%)	Tetralogia Fallota (%)	Zespół Eisenmengera (%)	Twardzina układowa (%)
AF	13	5,6	14**	b/d (przed korekcją) 23 (po korekcji)	b/d	21	b/d
AFL	b/d	6,3		1 (64)	b/d	< 7	b/d
SVT	< 24–39*	> 1,3	3,7–10,6	17 (b/d)	30	29	50
nsVT	b/d	13,6–27,3		< 1 (b/d)	4–14	21	7–13,5
sVT	b/d	b/d		1 (b/d)		21	b/d

*łącznie częstoskurcze nadkomorowe (SVT, supraventricular tachycardia) z migotaniem (AF, atrial fibrillation) i trzepotaniem przedsionków (AFL, atrial flutter); **w większości przypadków AF; nsVT (non-sustained ventricular tachycardia) – niestabilne częstoskurcze komorowe; SVT (sustained ventricular tachycardia) – utrwalone częstoskurcze komorowe; b/d – brak danych

HRV i HRT, przy czym stwierdzane jest wyraźne zaburzenie napięcia sympatycznego serca przy podobnym jak u osób zdrowych napięciu części parasympatycznej [53].

W reumatoidalnym zapaleniu stawów typowe jest, oprócz innych charakterystycznych dla chorób tkanki łącznej czynników proarytmicznych, występowanie guzków reumatoidalnych w mięśniu sercowym, naciekanie układu bódźcoprzewodzącego oraz odkładanie się w jego obrębie złogów amyloidu. Zajęcie serca w tej jednostce chorobowej najczęściej przebiega bezobjawowo, a zaburzenia rytmu serca pojawiają się stosunkowo rzadko [55].

Leczenie

Terapia zaburzeń rytmu i przewodzenia u osób z chorobami układowymi tkanki łącznej nie różni się istotnie od leczenia stosowanego w populacji ogólnej. Szczególnie istotne w tej

grupie chorych pozostają znajomość podłoża zaburzeń rytmu serca oraz właściwe leczenie choroby podstawowej.

Podsumowanie

Choroby przebiegające z zajęciem prawego serca różnią się od innych schorzeń swoją patofizjologią, przebiegiem klinicznym oraz potencjalnymi komplikacjami. Wspólny dla jednostek z tej grupy chorób jest ich wpływ na autonomiczny układ nerwowy. Prowadzi to do zwiększonego potencjału wywoływania zaburzeń rytmu serca, przy czym dla poszczególnych jednostek chorobowych charakterystyczne są inne rodzaje arytmii (tab. 1). Dla klinicystów ważne jest praktyczne wykorzystanie tej wiedzy w trakcie terapii pacjentów z wymienionymi w niniejszym opracowaniu schorzeniami.

Abstract

The right and left hearts differ from one another in their anatomy and function. This disparity demonstrates itself in different heart muscle compositions, arrangements of cardiac conduction system elements, and distributions of autonomic nervous system receptors. These differences mean that diseases that mainly affect the right heart, such as acute pulmonary embolism, chronic pulmonary hypertension, right ventricular infarction or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, as well as some congenital heart diseases and connective tissue diseases, have a distinct clinical course and potential complications. This leads to an increased incidence of cardiac rhythm disturbances in this group, with some types of arrhythmia for every disease. In order to help clinicians select the best diagnostic and therapeutic methods, we here summarise current knowledge about arrhythmic complications and cardiac autonomic nervous system functions in diseases with right heart involvement.

Key words: arrhythmias, cardiac autonomic nervous system, acute pulmonary embolism, pulmonary hypertension, right ventricular involvement

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 445–455

Písmiennictwo

1. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93(5): 1043–1065, indexed in Pubmed: 8598068.
2. Bauer A, Malik M, Schmidt G, et al. 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(17): 1353–1365, doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.041, indexed in Pubmed: 18940523.
3. Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014; 35(45): 3145–3146, doi: 10.1093/eurheartj/ehu393, indexed in Pubmed: 25452462.
4. Ng AC, Adikari D, Yuan D, et al. The prevalence and incidence of atrial fibrillation in patients with acute pulmonary embolism. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0150448, doi: 10.1371/journal.pone.0150448, indexed in Pubmed: 26930405.
5. Krajewska A, Ptaszynska-Kopczynska K, Kiluk I, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in the course of acute pulmonary embolism: clinical significance and impact on prognosis. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 5049802, doi: 10.1155/2017/5049802, indexed in Pubmed: 28280732.
6. Hayiroglu M, Keskin M, Uzun AO, et al. Long term antiarrhythmic effects of thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Heart Lung Circ*. 2017; 26(10): 1094–1100, doi: 10.1016/j.hlc.2016.11.016, indexed in Pubmed: 28169085.
7. Radochońska J, Lisicka M, Bienias P. Zastosowanie elektrokardiografii w ostrych i przewlekłych chorobach z zajęciem prawej komory serca. *Folia Cardiologica*. 2019 Ahead of print, doi: 10.5603/fc.a.2019.0089.
8. Keller K, Beule J, Balzer JO, et al. Syncope and collapse in acute pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2016; 34(7): 1251–1257, doi: 10.1016/j.ajem.2016.03.061, indexed in Pubmed: 27107684.
9. Liesching T, O'Brien A. Significance of a syncopal event. *Pulmonary embolism*. *Postgrad Med*. 2002; 111(1): 19–20, doi: 10.3810/pgm.2002.01.1096, indexed in Pubmed: 11810748.
10. Stratzmann G, Gregory GA. Neurogenic and humoral vasoconstriction in acute pulmonary thromboembolism. *Anesth Analg*. 2003; 97(2): 341–354, doi: 10.1213/01.ane.0000068983.18131.f0, indexed in Pubmed: 12873915.
11. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2015; 37(1): 67–119, doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
12. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J*. 2007; 153(1): 127–132, doi: 10.1016/j.ahj.2006.09.008, indexed in Pubmed: 17174650.
13. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, et al. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2013; 167(5): 2300–2305, doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.024, indexed in Pubmed: 22727973.
14. Handoko ML, de Man FS, Allaart CP, et al. Perspectives on novel therapeutic strategies for right heart failure in pulmonary arterial hypertension: lessons from the left heart. *Eur Respir Rev*. 2010; 19(115): 72–82, doi: 10.1183/09059180.00007109, indexed in Pubmed: 20956170.
15. Witte C, Meyer Zur Heide Genannt Meyer-Arend JU, Andrié R, et al. Heart rate variability and arrhythmic burden in pulmonary hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 934: 9–22, doi: 10.1007/5584_2016_18, indexed in Pubmed: 27241509.
16. Bienias P, Ciurzynski M, Kostrubiec M, et al. Functional class and type of pulmonary hypertension determine severity of cardiac autonomic dysfunction assessed by heart rate variability and turbulence. *Acta Cardiol*. 2015; 70(3): 286–296, doi: 10.2143/AC.70.3.3080633, indexed in Pubmed: 26226702.
17. Vaillancourt M, Chia P, Sarji S, et al. Autonomic nervous system involvement in pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2017; 18(1): 201, doi: 10.1186/s12931-017-0679-6, indexed in Pubmed: 29202826.
18. Bienias P, Kostrubiec M, Rymarczyk Z, et al. Severity of arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension is associated with impairment of heart rate turbulence. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015; 20(1): 69–78, doi: 10.1111/anec.12169, indexed in Pubmed: 24903540.
19. Uznańska-Loch B, Wikło K, Trzós E, et al. Advanced and traditional electrocardiographic risk factors in pulmonary arterial hypertension: the significance of ventricular late potentials. *Kardiol Pol*. 2018; 76(3): 586–593, doi: 10.5603/KP.a.2017.0257, indexed in Pubmed: 29297193.
20. Majos E, Dąbrowski R, Szwed H. The right ventricle in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Cardiol J*. 2013; 20(3): 220–226, doi: 10.5603/CJ.2013.0065, indexed in Pubmed: 23788294.
21. Soon E, Toshner M, Mela M, et al. Risk of potentially life-threatening thyroid dysfunction due to amiodarone in idiopathic pulmonary arterial hypertension patients. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(8): 997–998, doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.059, indexed in Pubmed: 21329849.
22. McGee M, Whitehead N, Martin J, et al. Drug-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018; 56(9): 801–809, doi: 10.1080/15563650.2018.1447119, indexed in Pubmed: 29508628.
23. Goldstein JA. Acute right ventricular infarction: insights for the interventional era. *Curr Probl Cardiol*. 2012; 37(12): 533–557, doi: 10.1016/j.cpcardiol.2012.05.001, indexed in Pubmed: 23088939.
24. Kumar V, Sinha S, Kumar P, et al. Short-term outcome of acute inferior wall myocardial infarction with emphasis on conduction blocks: a prospective observational study in Indian population. *Anatol J Cardiol*. 2017; 17(3): 229–234, doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.6782, indexed in Pubmed: 27752031.
25. Zehender M, Kasper W, Kauder E, et al. Right ventricular infarction as an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993; 328(14): 981–988, doi: 10.1056/NEJM199304083281401, indexed in Pubmed: 8450875.
26. Shahar K, Darawsha W, Yalonetsky S, et al. Time dependence of the effect of right ventricular dysfunction on clinical outcomes after myocardial infarction: role of pulmonary hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(7), doi: 10.1161/JAHA.116.003606, indexed in Pubmed: 27402233.
27. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 39(2): 119–177, doi: 10.1093/eurheartj/ehx393, indexed in Pubmed: 28886621.
28. Gorenek B, Lundqvist CB, Terradellas JB, et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the Joint EHRA, ACCA, and EAPCI Task Force. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;

- 4(4): 386, doi: 10.1177/2048872614550583, indexed in Pubmed: 25178689.
29. Goldstein JA, Lee DT, Pica MC, et al. Patterns of coronary compromise leading to bradyarrhythmias and hypotension in inferior myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2005; 16(5): 265–274, indexed in Pubmed: 16000883.
30. Rajendran PS, Nakamura K, Ajijola OA, et al. Myocardial infarction induces structural and functional remodelling of the intrinsic cardiac nervous system. *J Physiol.* 2016; 594(2): 321–341, doi: 10.1113/JP271165, indexed in Pubmed: 26572244.
31. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987; 59(4): 256–262, doi: 10.1016/0002-9149(87)90795-8, indexed in Pubmed: 3812275.
32. Haugaa KH, Haland TF, Leren IS, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, clinical manifestations, and diagnosis. *Europace.* 2016; 18(7): 965–972, doi: 10.1093/eurpace/euw340, indexed in Pubmed: 26498164.
33. Baucé B, Frigo G, Marcus FI, et al. Comparison of clinical features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in men versus women. *Am J Cardiol.* 2008; 102(9): 1252–1257, doi: 10.1016/j.amjcard.2008.06.054, indexed in Pubmed: 18940302.
34. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J.* 2015; 36(14): 847–855, doi: 10.1093/eurheartj/ehu509, indexed in Pubmed: 25616645.
35. Biernacka EK, Platonov PG, Fronczak A. Should epsilon wave be considered as a major diagnostic criterion in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy? *Kardiol Pol.* 2017; 75(3): 191–195, doi: 10.5603/KP.2017.0048, indexed in Pubmed: 28326523.
36. Bosman LP, Sammani A, James CA, et al. Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2018; 15(7): 1097–1107, doi: 10.1016/j.hrthm.2018.01.031, indexed in Pubmed: 29408436.
37. Camm CF, James CA, Tichnell C, et al. Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2013; 10(11): 1661–1668, doi: 10.1016/j.hrthm.2013.08.032, indexed in Pubmed: 23994726.
38. Paul M, Meyborg M, Boknik P, et al. Autonomic dysfunction in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: biochemical evidence of altered signaling pathways. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014; 37(2): 173–178, doi: 10.1111/pace.12237, indexed in Pubmed: 24025189.
39. Paul M, Wichter T, Kies P, et al. Cardiac sympathetic dysfunction in genotyped patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and risk of recurrent ventricular tachyarrhythmias. *J Nucl Med.* 2011; 52(10): 1559–1565, doi: 10.2967/jnumed.111.088997, indexed in Pubmed: 21908389.
40. Folino AF, Buja G, Baucé B, et al. Heart rate variability in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy correlation with clinical and prognostic features. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002; 25(9): 1285–1292, doi: 10.1046/j.1460-9592.2002.01285.x, indexed in Pubmed: 12380762.
41. Link MS, Laidlaw D, Polonsky B, et al. Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: predictors, characteristics, and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(2): 119–125, doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.035, indexed in Pubmed: 25011714.
42. Sherwin ED, Abrams DJ. Ebstein anomaly. *Card Electrophysiol Clin.* 2017; 9(2): 245–254, doi: 10.1016/j.ocep.2017.02.007, indexed in Pubmed: 28457239.
43. Hassan A, Tan NY, Aung H, et al. Outcomes of atrial arrhythmia radiofrequency catheter ablation in patients with Ebstein's anomaly. *Europace.* 2018; 20(3): 535–540, doi: 10.1093/eurpace/euw396, indexed in Pubmed: 28340054.
44. Wackel P, Cannon B, Dearani J, et al. Arrhythmia after cone repair for Ebstein anomaly: the Mayo Clinic experience in 143 young patients. *Congenit Heart Dis.* 2018; 13(1): 26–30, doi: 10.1111/chd.12566, indexed in Pubmed: 29316261.
45. Khairy P, Aboulhosn J, Gurvitz MZ, et al. Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology (AARCC). Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Circulation.* 2010; 122(9): 868–875, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.928481, indexed in Pubmed: 20713900.
46. Garson A, Smith RT, Moak JP, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in children. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 5(6 Suppl): 130B–133B, doi: 10.1016/s0735-1097(85)80542-8, indexed in Pubmed: 3998329.
47. Meury P, Sacher F, Rollin A, et al. Réseau francophone de rythmologie pédiatrique et congénitale. Ventricular arrhythmias and sudden death in tetralogy of Fallot. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017; 110(5): 354–362, doi: 10.1016/j.acvd.2016.12.006, indexed in Pubmed: 28222965.
48. Villafañe J, Feinstein JA, Jenkins KJ, et al. Adult Congenital and Pediatric Cardiology Section, American College of Cardiology. Hot topics in tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(23): 2155–2166, doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.100, indexed in Pubmed: 24076489.
49. Novaković M, Prokšelj K, Starc V, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction and carotid stiffness in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Clin Auton Res.* 2017; 27(3): 185–192, doi: 10.1007/s10286-017-0411-0, indexed in Pubmed: 28275877.
50. Baskar S, Horne P, Fitzsimmons S, et al. Arrhythmia burden and related outcomes in Eisenmenger syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2017; 12(4): 512–519, doi: 10.1111/chd.12481, indexed in Pubmed: 28523857.
51. Semizel E, Alehan D, Ozer S, et al. Eisenmenger syndrome: identifying the clues for arrhythmia. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2008; 8(1): 32–37, indexed in Pubmed: 18258531.
52. Bienias P, Ciurzyński M, Korczak D, et al. [Arrhythmias and conduction disturbances in patients with connective tissue diseases] [Article in Polish]. *Kardiol Pol.* 2008; 66(2): 194–199, indexed in Pubmed: 18344159.
53. Bienias P, Ciurzyński M, Kisiel B, et al. Comparison of non-invasive assessment of arrhythmias, conduction disturbances and cardiac autonomic tone in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2019; 39(2): 301–310, doi: 10.1007/s00296-018-4207-x, indexed in Pubmed: 30421103.
54. Bienias P, Ciurzyński M, Korczak D, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis determines cardiac autonomic dysfunction assessed by heart rate turbulence. *Int J Cardiol.* 2010; 141(3): 322–325, doi: 10.1016/j.ijcard.2008.11.093, indexed in Pubmed: 19101049.
55. Wisłowska M, Sypuła S, Kowalik I. Echocardiographic findings and 24-h electrocardiographic Holter monitoring in patients with nodular and non-nodular rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1999; 18(5-6): 163–169, indexed in Pubmed: 10399790.

6.2 Radochońska J i wsp. Zastosowanie elektrokardiografii w ostrych i przewlekłych chorobach z zajęciem prawej komory serca.

PRACA POGLĄDOWA

Folia Cardiologica 2019
tom 14, nr 6, strony 572–582
DOI: 10.5603/FC.a2019.0089
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2353–7752

Zastosowanie elektrokardiografii w ostrych i przewlekłych chorobach z zajęciem prawej komory serca

The purpose of electrocardiography in acute and chronic diseases with right ventricular involvement

Joanna Radochońska , Monika Lisicka , Piotr Bienias 

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Elektrokardiografia (EKG) odgrywa znaczącą rolę w różnicowaniu wielu chorób, w tym przebiegających z zajęciem prawego serca. Rozpoznanie patologii prawej komory (RV) bywa trudne ze względu na złożoną budowę oraz szerokie spektrum zaburzeń hemodynamicznych wynikających z jej dysfunkcji. Standardowy zapis EKG uzupełniony o rejestrację odprowadzeń prawokomorowych może być w tym przypadku cennym uzupełnieniem badań obrazowych, zwłaszcza gdy te nie są szybko dostępne.

W przebiegu ostrej zatorowości płucnej, nadciśnienia płucnego, zawału prawej komory czy arytmogenicznej kardiomiopatii prawokomorowej obserwuje się liczne nieprawidłowości elektrokardiograficzne pomocne w diagnostyce, a część z nich ma znaczenie prognostyczne. Niestety, mimo swojej prostoty i użyteczności EKG cechuje się niedostateczną czułością i swoistością, by mógł stanowić pojedyncze narzędzie diagnostyczne w wykrywaniu nieprawidłowości RV. Elektrokardiografia to powszechne, tanie, nieinwazyjne i łatwe do wykonania badanie uzupełniające, które może mieć istotne znaczenie w algorytmie diagnostycznym różnych chorób przebiegających z zajęciem RV.

Słowa kluczowe: elektrokardiografia, zatorowość płucna, nadciśnienie płucne, zawał prawej komory, arytmogeniczna kardiomiopatia prawej komory

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 572–582

Wstęp

Elektrokardiografia (EKG) od ponad 100 lat pozostaje niezastąpionym badaniem diagnostycznym u osób zgłaszających ból w klatce piersiowej, duszność, omdlenie czy kołatanie serca. Ale czy podczas analizy krzywej EKG pamięta się również o możliwości oceny prawej komory serca? Jak często wykonuje się zapis z odprowadzeń prawokomorowych? Ze względu na to, że choroby z zajęciem prawej komory (RV, *right ventricle*) występują nierzadko, lepsza znajomość określonych nieprawidłowości elektrokardiograficznych w ich przebiegu może uchronić lekarza przed pomyłką i ma kluczowe znaczenie dla poprawy rokowania pacjentów.

Warto podkreślić, że badanie EKG cechuje niedostateczna czułość i swoistość, by można było to badanie traktować jako pojedyncze narzędzie diagnostyczne w przypadku podejrzenia chorób prawego serca. W pracy omówiono najważniejsze choroby z zajęciem RV oraz towarzyszące im najczęstsze nieprawidłowości elektrokardiograficzne.

Ostra zatorowość płucna

Patofizjologia zmian w EKG w przebiegu ostrej zatorowości płucnej (APE, *acute pulmonary embolism*) jest złożona – oprócz nadmiernego przeciążenia ciśnieniowego, uszkodzenia oraz niedokrwienia miokardium podejrzewa się

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Piotr Bienias, Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne – Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa, tel. +48 22 502 11 44, faks +48 22 502 21 42, e-mail: pbienias@mp.pl

Tabela 1. Najczęstsze nieprawidłowości elektrokardiograficzne w przebiegu ostrej zatorowości płucnej (opracowano na podstawie [2])

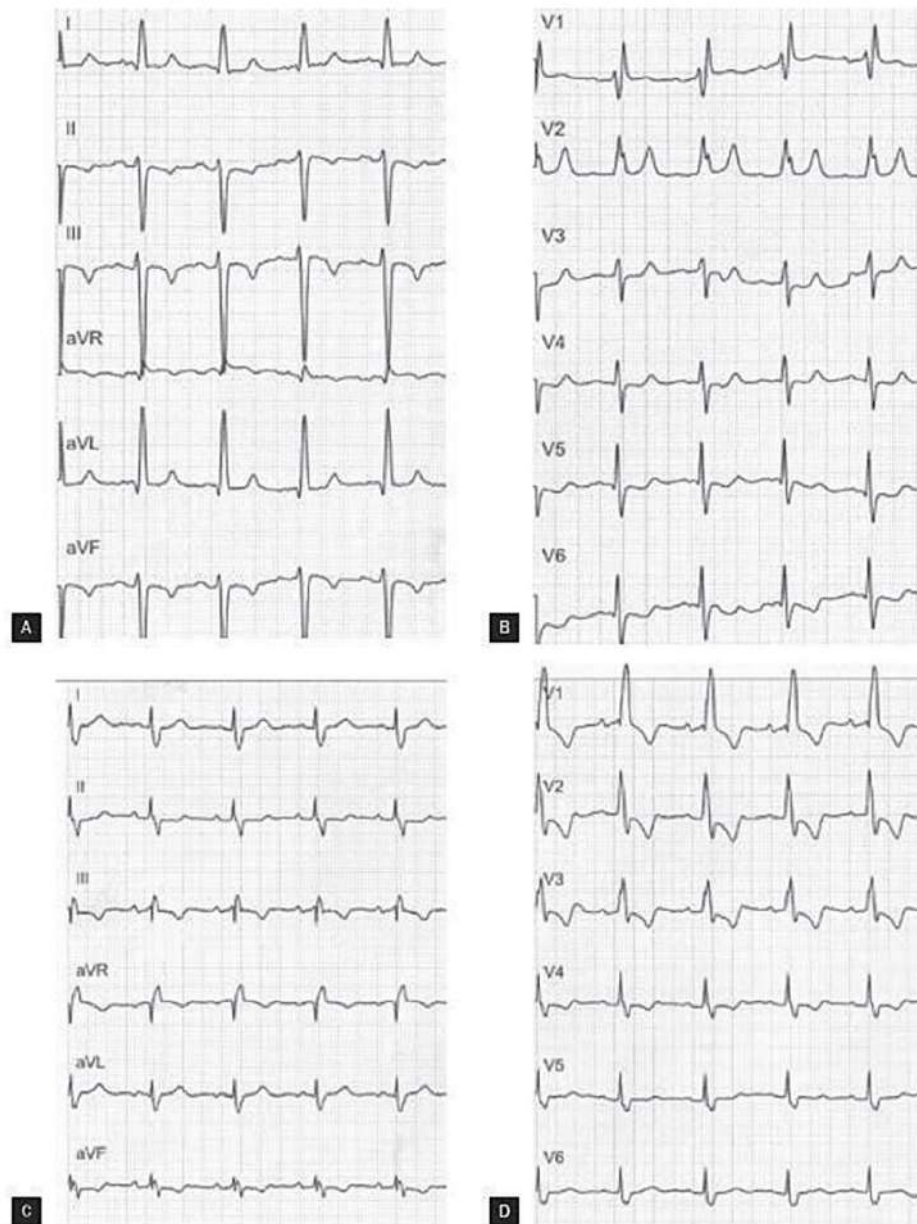
Zapis standardowy	Tachykardia > 100/min
	Arytmie przedsionkowe
	Odchylenie osi elektrycznej w prawo (dekstrogram)
	Cechy przeciążenia prawego przedsionka/P pulmonale
	Niepełny lub całkowity blok prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB)
	Zespół S1Q3T3 (objaw McGinna-White'a) – załamek S w odprowadzeniu I, załamek Q w odprowadzeniu III o amplitudzie > 0,15 mV, ujemny załamek T w odprowadzeniu III
	Zespół S1S2S3 – załamek S o amplitudzie > 0,15 mV w odprowadzeniach I–III
	Zespół QR w odprowadzeniu V1 – objaw Kuchera
	Zawężenia załamka S w odprowadzeniach V1–V2
	Ujemne załamki T w odprowadzeniach V1–V4 (rzadziej V1–V6)
	Obniżenie odcinków ST w odprowadzeniach V4–V6 (rzadziej V1–V6), rzadziej w odprowadzeniach II, III, aVF
	Uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach III, aVR, V1
	Skręcenie osi anatomicznej w prawo (dekstrografia)
	Niski woltaż w odprowadzeniach kończynowych
Odprowadzenia prawokomorowe V3R–V6R	Ujemne załamki T w odprowadzeniach V3R–V6R

RBBB – right bundle branch block

także inne bardziej złożone mechanizmy, w tym nadmierną miejscową stymulację adrenergiczną [1]. Dotychczas opisano wiele nieprawidłowości w EKG spowodowanych APE, a badania dotyczące tego zagadnienia są kontynuowane w różnych ośrodkach na całym świecie, w tym również w Polsce. Jednymi z pierwszych badaczy, którzy opisali typowy dla ostrego serca płucnego w przebiegu APE objaw S1Q3T3, byli McGinn i White. Od tego czasu elektrokardiograficzne wykładniki zatorowości płucnej (PE, *pulmonary embolism*) znacznie lepiej poznano. Do najczęściej występujących nieprawidłowości w przebiegu APE zalicza się: tachykardię zatokową, obecność ujemnych załamków T w odprowadzeniach V1–V4, obniżenia lub uniesienia odcinków ST-T w określonych grupach odprowadzeń, zespół S1Q3T3, zespół S1S2S3, blok prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB, *right bundle branch block*) i inne objawy wymienione w tabeli 1 (przykład zapisu EKG pacjenta z APE przedstawiono na ryc. 1). Należy z całą stanowczością podkreślić, że obraz elektrokardiograficzny nie przesądza o rozpoznaniu choroby i może być zupełnie prawidłowy nawet w przebiegu istotnej radiologicznie PE. Odchylenia w zapisie EKG stwierdza się u 80–90% pacjentów z grup pośredniego i wysokiego ryzyka [2]. Co interesujące, w przebiegu APE najdłużej utrzymującymi się zmianami są ujemne załamki T, natomiast inne objawy ustępują zwykle w ciągu 2 tygodni od wdrożenia właściwego leczenia [3].

Znaczenie w ocenie przebiegu klinicznego

Dotychczas przeprowadzono wiele badań dotyczących diagnostyki elektrokardiograficznej PE. Jednym z nich jest opracowanie Kukli i wsp. [4], którzy zaobserwowali, że obniżenie odcinka ST w odprowadzeniach V4–V6 ($p = 0,02$), uniesienie odcinka ST w odprowadzeniu aVR ($p = 0,0007$) oraz uniesienie odcinka ST w odprowadzeniu V1 ($p = 0,0002$) występują istotnie częściej w przypadku APE wysokiego niż w przypadku APE niewysokiego ryzyka [4]. Ponadto badacze wykazali, że obecność uniesienia ST w odprowadzeniu aVR zwiększa istotnie liczbę powikłań w trakcie hospitalizacji (38,3% vs. 12,5%; $p < 0,001$) oraz śmiertelność ogólną w porównaniu z grupą osób, w której nie obserwowano tej nieprawidłowości (16,5% vs. 6,9%; $p = 0,009$) [5]. W innym badaniu przeprowadzonym przez tę samą grupę badaczy dowiedziono, że liczba odprowadzeń z ujemnymi załawkami T (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 1,46; $p = 0,001$), obecność RBBB (OR 2,87; $p = 0,02$) oraz uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach V1 (OR 3,99; $p = 0,00017$) i aVR (OR 2,49; $p = 0,011$) stanowią niezależny prognostyk wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w trakcie hospitalizacji. W badaniu tym udowodniono także, że suma amplitudy ujemnych załamków T, liczba odprowadzeń z ujemnymi załawkami T oraz uniesienie ST w odprowadzeniu V1 są niezależnymi predyktorami zgonu wewnątrzszpitalnego [6]. Najgorsze



Rycina 1A–D. Przykłady elektrokardiograficzne u pacjenta z ostrą zatorowością płucną (A, B) i przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym z przerostem prawej komory (C, D); zapisy z archiwum własnego dr. hab. n. med. Piotra Bieniasa (25 mm/s, 10 mm/mV)

rokowanie cechuje natomiast chorych, u których liczba odprowadzeń z ujemnymi załamekami T przekracza 5 [7].

Związek określonych cech elektrokardiograficznych z wystąpieniem niepomysłnego przebiegu klinicznego APE definiowanego jako progresja do wstrząsu, konieczność resuscytacji, intubacji, stosowania amin presyjnych, trombolizy lub trombektomii wykazano również w niedawno opublikowanej i obejmującej 39 badań metaanalizie Qaddoura i wsp. [8]. Łączna liczba ocenianych pacjentów z APE wyniosła 9198, a niezależny związek z wystąpieniem niepomysłnego przebiegu klinicznego udowodniono w odniesieniu do następujących zmian: tachykardii (OR 4,61; $p < 0,001$), migotania przedsionków przy przyjęciu (OR 1,78; $p < 0,001$), całkowitego RBBB (OR 2,47; $p < 0,001$), zespołu S1Q3T3 (OR 3,89; $p < 0,001$), obniżenia odcinka ST w odprowadzeniach V4–V6 (OR 2,71; $p < 0,001$), uniesienia odcinka ST w odprowadzeniu III (OR 3,06; $p < 0,001$), uniesienia odcinka ST w odprowadzeniu aVR (OR 3,29; $p < 0,001$), uniesienia odcinka ST w odprowadzeniu V1 (OR 5,14; $p < 0,001$), obecności ujemnych załameków T w odprowadzeniach V1–V4 oraz II, III, aVF (OR 2,45; $p < 0,001$) oraz zespołu qR w odprowadzeniu V1 (OR 4,65; $p < 0,001$). W metaanalizie tej wykazano również, że większość wymienionych wyżej cech jest istotnie związana ze zwiększoną śmiertelnością wewnątrzszpitalną w przebiegu APE [8].

Warto podkreślić znaczenie uniesienia odcinka ST w odprowadzeniu aVR u chorych z APE. Dynamiczne zmiany ST w tym odprowadzeniu przez wiele lat uznawano za niespecyficzne i bez istotnej wartości klinicznej do czasu, gdy wykazano, że mogą się wiązać ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej i/lub chorobą wielonaczyniową (w przypadku współistnienia istotnych obniżen w $\geq$ innych 8 odprow.). W przypadku pacjentów z APE uniesienia ST w odprowadzeniu aVR wskazują na zwiększone ryzyko zgonu i/lub pogorszenie stanu ogólnego z rozwojem wstrząsu, co wykazali w 2013 roku Zhong-Qun i wsp. [9] (u opisanych pacjentów w zapisie EKG rejestrowano ponadto w obniżeniu odcinka ST w odprow. I oraz V4–V6).

Podczas oceny EKG u chorych z APE równie ważna co ocena zaburzeń repolaryzacji jest dokładna analiza morfologii zespołu QRS. Już w latach 60. XX wieku Weber i Phillips zauważyli obecność załamka Q w odprowadzeniu V1 u chorych na APE oraz jego związek z niekorzystnym przebiegiem klinicznym. W 2003 roku Kucher i wsp. ponownie wykazali zależność między występowaniem zespołu qR/QR w odprowadzeniu V1 a niepomysłnym rokowaniem w przebiegu APE (od tej pory nosi nazwę objawu Kuchera), a Casazza i wsp. [10] potwierdzili, że u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zgonu jedynie obecność zespołu qR/QR w odprowadzeniu V1 była związana ze śmiertelnością wewnątrzszpitalną (ale objaw obserwowano jedynie u 15,9% takich pacjentów).

Ocena prawdopodobieństwa zatorowości płucnej i przeciążenia prawej komory

Prawie dwie dekady temu Daniel i wsp. [11] zaproponowali wprowadzenie 21-punktowej skali EKG, na podstawie której można wnioskować o prawdopodobieństwie APE oraz stopniu nadciśnienia płucnego (PH, *pulmonary hypertension*) w jej przebiegu. Elementy skali Daniela to: tachykardia zatokowa, RBBB, niepełny RBBB, ujemne załamki T w odprowadzeniach V1–V4, załamek S w odprowadzeniu I, załamek Q w odprowadzeniu III, ujemny załamek T w odprowadzeniu III, zespół S1Q3T3 (objaw McGinna-White'a). Maksymalna liczba punktów według skali Daniela wynosi 21, a wynik co najmniej 10 punktów sugeruje obecność PH powyżej 50 mm Hg w badaniu angiograficznym z czułością 23,5% oraz swoistością 97,7% [11]. W późniejszej analizie Toosi i wsp. [12] wykazali, że wynik 3 punkty lub wyższy wskazuje na dysfunkcję RV (czułość 76%, swoistość 82%), ryzyko powikłań podczas hospitalizacji (czułość 58%, swoistość 60%) oraz zwiększone ryzyko zgonu, zaś wynik poniżej 3 punktów wiąże się z dobrym rokowaniem krótkoterminowym. Wysoką negatywną wartość predykcyjną wyniku niższego od 3 punktów, która pozwala z ponad 90-procentowym prawdopodobieństwem przewidywać pomyślny przebieg kliniczny, potwierdzili również Kostrubiec i wsp. [13]. Mimo licznych przeprowadzonych dotychczas badań rola skali Daniela nadal nie została jednoznacznie ustalona i nie włączono tej skali do rutynowej praktyki klinicznej.

Kolejny nowy elektrokardiograficzny model umożliwiający przewidywanie obecności przeciążenia RV w przebiegu APEP zaproponowali w 2015 roku Hariharan i wsp. [14]. Badacze ci opracowali uproszczony w stosunku do skali Daniela 10-punktowy wskaźnik TwiST uwzględniający występowanie ujemnych załameków T (TWI, *T wave inversion*) w odprowadzeniach V1–V3 (5 pkt.), załamek S w odprowadzeniu I (2 pkt.) oraz tachykardii (3 pkt.). Wynik TwiST mniejszy lub równy 2 punktom wyklucza przeciążenie RV z 84-procentową czułością (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 77–90%), natomiast TwiST score większy lub równy 5 wskazuje na takie przeciążenie z 93-procentową czułością (95% CI: 88–97%) [14].

Fragmentacja zespołu QRS

Kolejną zauważoną w przebiegu APE nieprawidłowością zespołu QRS jest jego fragmentacja (fQRS, *fragmented QRS*). Przypuszcza się, że fQRS wynika z niedokrwienia lub obecności wcześniejszej blizny, co skutkuje zaburzeniami depolaryzacji komór serca. Pofragmentowany QRS po raz pierwszy zdefiniowali Das i wsp. [15] u osób z chorobą wieńcową jako obecność co najmniej 1 załamka R' lub zawężenia na załamku S albo R w obrazie różnych morfologii zespołu QRS przy czasie trwania krótszym niż 120 ms i niespełnianiu kryteriów dla bloku odnogi pęczka

Hisa [15]. Kryteria te wykorzystano w ocenie EKG u chorych z APE, ale nie są stosowane jako jedyne. W metaanalizie służącej ocenie wartości rokowniczej fQRS i obejmującej około 1,2 tys. pacjentów z APE międzynarodowy zespół badaczy wykazał wyraźną zależność między obecnością fQRS a występowaniem wstrząsu kardiogenego (OR 4,71; $p = 0,005$), zgonu wewnątrzszpitalnego (OR 2,92; $p < 0,001$), jak również zgonu w trakcie 2-letniej obserwacji (OR 4,42; $p < 0,001$) [16]. Wydaje się zatem, że fQRS jest potencjalnie użytecznym markerem prognostycznym w przypadku APE. Niestety, ze względu na występowanie w literaturze niejednorodnych kryteriów rozpoznania fQRS oraz znacznej zmienności w ocenie obecności tego parametru w EKG między ośrodkami eksperckimi konieczne są dalsze analizy.

Odstęp QT

W ostatnim okresie przedstawiono również frapujące wyniki dotyczące wydłużenia skorygowanego odstępu QT w przebiegu APE. W porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych stwierdzono, że u pacjentów z APE średni czas trwania odstępu QTc w odprowadzeniu V1 jest istotnie dłuższy ($454,6 \pm 44,3$ vs. $417,5 \pm 31,3$ ms; $p < 0,001$), a różnica między czasem trwania zespołu QTc w odprowadzeniu V1 oraz w odprowadzeniu V6 – większa ($34,8 \pm 30,5$ vs. $-12,5 \pm 16,6$ ms; $p < 0,001$). W tym koreańskim badaniu wykazano również, że wartość różnicy odstępu QTc (V1–V6) większa lub równa 20 ms pozwala zidentyfikować osoby z APE z 82,2-procentową czułością i 100-procentową swoistością [17]. Choć autorzy uznają zidentyfikowany przez siebie parametr za doskonale narzędzie diagnostyczne, to wydaje się, że zanim zostanie on wykorzystywany powszechnie, musi zostać zwalidowany przez inne ośrodki oraz w różnych grupach rasowych.

Różnicowanie z ostrym zespołem wieńcowym

Nieprawidłowości rejestrowane w zapisie EKG w przebiegu APE mogą budzić wątpliwości diagnostyczne i nierzadko wymagają różnicowania z innymi stanami nagłymi. Najważniejszą praktyczną implikacją jest fakt, że APE może imitować klinicznie i elektrokardiograficznie zawał serca, zarówno z uniesieniem odcinka ST, jak i bez niego. Zależnie od opracowania nieprawidłowe zmiany w zakresie odcinka ST-T u pacjentów z APE wymagające różnicowania z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*) są opisywane w 40–70% przypadków [3, 4, 18]. Fakt obniżenia odcinków ST czy występowania ujemnych załamek T w przebiegu APE wydaje się łatwy do wytłumaczenia. Obecność uniesień odcinków ST w odprowadzeniach V1–V3/V4 wynika najpewniej z niedokrwienia RV lub może być skutkiem zatoru paradoksalnego do tętnic wieńcowych przez drożny otwór owalny lub ubytek przegrody międzyprzedsionkowej [19]. Etiologia zmian elektrokardiograficznych imitujących ACS z uniesieniem odcinka ST ściany dolnej

pozostaje jednak niejasna [20]. Stale podejmowane są próby elektrokardiograficznego różnicowania APE i ACS. Między innymi Kosuge i wsp. [20] zauważyli, że współistnienie odwróconych załamek T w odprowadzeniach V1 i III występuje u jedynie 1% pacjentów z ACS, natomiast w przebiegu APE obraz taki stwierdza się w 88% przypadków ($p = 0,001$) [20].

Odprowadzania prawokomorowe

Wykonując standardowe badanie EKG u chorych podejrzewanych o APE, można również wykorzystać odprowadzania prawokomorowe V3R–V6R w typowych lokalizacjach. Niestety, ze względu na bardzo ograniczone wyniki badań ostateczna wartość diagnostyczna rejestracji prawokomorowej u chorych z APE nie jest w pełni ustalona. Przydatność oceny odprowadzeń prawokomorowych oraz jej przewagę w stosunku do standardowego EKG wykazano natomiast w różnicowaniu wstępnym chorych podejrzewanych o APE, czego potwierdzeniem są wyniki uzyskane przez badaczy tureckich. Najczęściej stwierdzane nieprawidłowości w odprowadzeniach V3R–V6R u chorych z APE to ujemne załamki T (czułość 64%) oraz uniesienia odcinków ST (czułość 29%) [21]. Należy podkreślić, że ostateczna wartość praktyczna takiej rejestracji wymaga sprawdzenia w toku dalszych badań obejmujących duże grupy chorych. Na uwagę zasługuje również fakt, że w ocenie odprowadzeń V3R–V6R podlegają jedynie zaburzenia repolaryzacji, ponieważ woltaż, a tym samym potencjalne odchylenia w obrębie zespołów QRS są zbyt małe.

Miejsce badania EKG w standardach

Mimo niewątpliwej roli badania EKG w procesie diagnostycznym u chorych na APE, w aktualnych standardach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) nie uwzględnia się wyniku oceny EKG w rutynowym schemacie diagnostycznym. Podobnie, w standardach tych nie jest podnoszona rola EKG w krótko- i długoterminowej stratyfikacji ryzyka u chorych z potwierdzoną PE.

Nadciśnienie płucne

Wartość diagnostyczna badania EKG w rozpoznawaniu przerostu RV oraz PH nie jest duża i powszechnie wiadomo, że musi być uzupełniona przez badanie echokardiograficzne, a w określonych sytuacjach również przez pomiar inwazyjny w trakcie cewnikowania prawego serca. Stwierdzenie powszechnie uznanych cech przerostu RV w zapisie EKG, przedstawione w tabeli 2 [22], musi skłaniać do diagnostyki w kierunku wszystkich postaci PH (przykład EKG pacjenta z APE przedstawiono na ryc. 1). Wydaje się, że wielkość przerostu RV jest w największym stopniu skorelowana z amplitudą załamka R w odprowadzeniu V1, tym samym im amplituda załamka R w odprowadzeniu V1 jest większa, tym

Tabela 2. Cechy przerostu prawej komory w elektrokardiogramie (źródło [22])

Kryteria rozpoznawcze
Załamek R w odprowadzeniu aVR ≥ 5 mm
Załamek R w odprowadzeniu V1 ≥ 7 mm
Załamek rSR' w odprowadzeniu V1 – R' > 10 mm (QRS < 120 ms)
Załamek S w odprowadzeniu V5 > 10 mm
Załamek S w odprowadzeniu V6 > 3 mm
Załamek R w odprowadzeniu V1 + S w odprowadzeniu V5 lub V6 $> 10,5$ mm
Kryteria pomocnicze
Prawoogram $> +110$ stopni
Załamek R w odprowadzeniu V1 $> S$ w odprowadzeniu V1
Załamek S w odprowadzeniu I oraz Q w odprowadzeniu III
Cechy przerostu prawego przedsionka
Kryteria w przypadku obecności bloku prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB)
Załamek R w odprowadzeniu V1 > 15 mm
Kryteria w przypadku obecności bloku lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB)
Brak jednoznacznych kryteriów

RBBB – right bundle branch block; LBBB – left bundle branch block

wyższe prawdopodobieństwo przerostu RV oraz PH [23]. W jednym z najnowszych badań Miura i wsp. [24] zaproponowali uproszczone i szybkie elektrokardiograficzne badania przesiewowe w kierunku PH polegające na dokładnej ocenie załamka S w odprowadzeniu V5 oraz występowania ujemnych załamków T w odprowadzeniach przedsercowych. Udowodniono, że głębokość załamka S w odprowadzeniu V5 powyżej 0,42 mV ($p < 0,001$) oraz głębokość ujemnego załamka T w odprowadzeniu V4 powyżej 0,28 mV ($p = 0,018$) stanowią niezależne wskaźniki prognozujące podwyższone o co najmniej 25 mm Hg ciśnienie w tętnicy płucnej [24].

Znaczenie w ocenie przebiegu klinicznego

Wielotorowa analiza prowadzona przez różne zespoły wykazała, że badanie EKG ma również potencjalną wartość rokowniczą w tej grupie chorych. Przykładem takich opracowań jest analiza Sun i wsp. [25], którzy udokumentowali, że poszerzenie zespołu QRS wynoszące co najmniej 120 ms u pacjentów z idiopatycznym PH zwiększa 2,5-krotnie ryzyko zgonu ($p < 0,024$). Podobne wyniki uzyskali Rich i wsp. [26], którzy dodatkowo udowodnili, że w tej grupie chorych wydłużenie QTc dłuższe lub równe 480 ms wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością (współczynnik ryzyka [HR, hazard ratio] 3,09, 95% CI: 1,14–8,38; $p < 0,05$). Ponadto zaobserwowano, że wraz z wydłużeniem odstępu QTc

zwiększają się objętość końcoworozkurczowa ($p < 0,001$) i masa RV ($p < 0,05$), a jej frakcja wyrzutowa maleje ($p < 0,05$) [26]. Zwiększoną śmiertelność w przebiegu PH (zwłaszcza tętniczego) obserwowano również u osób z zespołem qR w odprowadzeniu V1, który występuje u 18–43% pacjentów w zależności od opracowania [27].

Zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne

Szacuje się, że u 0,4–9,1% osób po przebytych epizodach APE po kilku latach może się rozwinąć PH o etiologii zakrzepowo-zatorowej (CTEPH, *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) [28]. Jest to jedyny rodzaj PH, który potencjalnie udeje się całkowicie wyleczyć, kluczowe wydaje się zatem jego wykrycie we wczesnym stadium. Klinicznie CTEPH stanowi wyzwanie diagnostyczne, głównie z powodu występowania poprawy po epizodzie APE, która skutkuje uspianiem czujności chorego i lekarza prowadzącego (tzw. *honeymoon period* trwający zwykle 6–24 miesięcy). Pojawienie się objawów prawokomorowej niewydolności serca czy nasilającego się dyskomfortu w klatce piersiowej u chorych po przebytej w przeszłości APE powinno być impulsem do rozpoczęcia diagnostyki. Niestety wymienione wyżej objawy mogą się pojawić, gdy ponad 40% tętniczego łożyska płucnego ulegnie obturacji. Z tego względu trwają badania nad wykorzystaniem przesiewowych i nieinwazyjnych metod, które umożliwiłyby wczesne wykrycie tego groźnego następstwa PE. Uważa się, że elektrokardiograficzne cechy przeciążenia prawego przedsionka i RV mogą być obecne u prawie 90% chorych z CTEPH [29]. W swojej pionierskiej pracy z 2004 roku Lewczuk i wsp. [30] opisali najczęstsze nieprawidłowości oraz ich częstość w zapisie EKG w grupie chorych z CTEPH, tj. ujemne załamki T w odprowadzeniach V1–V5 (u 43%), II, III 5 aVF (u 32%), P *pulmonale* (u 30%) oraz odchylenie osi elektrycznej serca w prawo (u 30% chorych). Warto podkreślić, że wartość predykcyjna w przewidywaniu CTEPH powyższych parametrów okazała się wysoka – zarówno pozytywna ($> 80\%$), jak i negatywna ($< 50\%$) [30].

We wspomnianym wcześniej opracowaniu Miury i wsp. [24] dotyczącym roli EKG w prognozowaniu PH w wyodrębnionej grupie pacjentów z CTEPH najistotniejsze okazały się natomiast głębokość załamka S w odprowadzeniu V5 ($p = 0,027$) oraz głębokość ujemnego załamka T w odprowadzeniu V1 ($p < 0,001$) [24]. Niedawno Klok i wsp. [31] podjęli próbę wypracowania modelu diagnostycznego wykluczającego CTEPH u pacjentów po przebytej PE. Po uwzględnieniu następujących parametrów elektrokardiograficznych: zespół rSR'/RSr', stosunek załamków R/S powyżej 1 i amplituda R ponad 0,5 mV w odprowadzeniu V1 oraz osi elektrycznej serca ponad 90° wykazali, że brak wymienionych wyżej nieprawidłowości w połączeniu z prawidłowym stężeniem N-końcowego fragmentu peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) pozwala na bezpieczne wykluczenie choroby ($> 90\%$ wartość

predykcyjna). Przedstawiony model charakteryzował się również 94-procentową czułością i 65-procentową swoistością w rozpoznawaniu CTEPH, a występowanie prawoprogramu odgrywa w tym algorytmie kluczowe znaczenie [31].

Zawał prawej komory

Izolowany zawał prawej komory (RVI, *right ventricular infarction*) występuje rzadko, częściej RVI towarzyszy zawałowi ściany dolnej (20–50%) lub przedniej lewej komory (10–15%) [32, 33]. Charakterystyczna dla RVI, aczkolwiek rzadko obserwowana, jest triada objawów, tj. hipotensja, poszerzone żyły szyjne i brak cech zastoiny w krążeniu małym. Typowo RVI rozpoznaje się w EKG, rejestrując odprowadzenia prawokomorowe V3R–V6R, a uniesienie odcinka ST w punkcie J większe lub równe 0,5 mm (u mężczyzn < 30 r. o ≥ 1 mm) potwierdza rozpoznanie. W przypadku podejrzenia RVI wartość diagnostyczną ma wyłącznie uniesienie odcinka ST, a jego obniżenie lub występowanie ujemnych załamków T należy traktować jako obraz nieprawidłowy, jednak niespecyficzny. Tym samym ocena odprowadzeń V3R–V6R nie upoważnia również do prób rozpoznawania RVI bez uniesienia odcinka ST. Należy podkreślić, że uniesienie odcinka ST o co najmniej 1 mm w odprowadzeniu V4R jest najczulszym (100%) i najbardziej swoistym (87%) parametrem elektrokardiograficznym w diagnostyce RVI, ponadto stanowi niezależny predyktor powikłanego przebiegu klinicznego oraz śmiertelności wewnątrzszpitalnej [34].

W literaturze opisano również przypadki RVI imitującego niedokrwienie przedniej ściany lewej komory spowodowanego przez okluzję prawej tętnicy wieńcowej w jej proksymalnym odcinku. Wówczas uniesienie odcinka ST jest zazwyczaj większe w odprowadzeniu V1 niż w V2 i maleje w kolejnych odprowadzeniach (w porównaniu z zawałem spowodowanym okluzją gałęzi przedniej zstępującej). Na współistniejące rozpoznanie RVI w takich przypadkach wskazuje również brak pojawienia się patologicznego załamka Q w kontrolnych zapisach [35].

Zawał prawej komory a zawał ściany dolnej

U pacjentów z RVI w standardowym EKG najczęściej obserwowanymi nieprawidłowościami są zmiany niedokrwienne w obszarze ściany dolnej, co wynika z dużej częstości współwystępowania zawałów w tych obszarach. W polskich wytycznych dotyczących rozpoznania elektrokardiograficznych podkreśla się, że w przypadku typowych cech zawału ściany dolnej każdorazowo należy wykonać również zapis z odprowadzeń V3R–V6R w celu wykluczenia współistniejącego RVI lub niedokrwienia RV. Implikuje to określone postępowanie farmakologiczne (rozważenie płynoterapii dożylną, unikanie leków wazodilatacyjnych) oraz sugeruje przedłużone monitorowanie, ponieważ u chorych z RVI stwierdzono istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia różnych zaburzeń

rytmu serca. Całkowity blok przedsionkowo-komorowy, ciężka bradykardia zatokowa i migotanie komór to najczęściej występujące arytmie w tej grupie pacjentów [36].

Duża liczba opracowań naukowych dotyczących RVI lub ostrego niedokrwienia RV pochodzi sprzed ery powszechnego wykorzystywania troponin sercowych w diagnostyce oraz sprzed ery inwazyjnej rewaskularyzacji wieńcowej będącej zasadniczym elementem terapii ACS. Skutkuje to obecnie lepszą rozpoznawalnością zawału i lepszym przebiegiem klinicznym. Konsekwencjami są również inna dynamika i ewolucja objawów zawału serca, w tym RVI w zapisie EKG oraz niedająca się przełożyć na obecne czasy inna wartość rokownicza zmian obserwowanych w EKG.

Arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa

Arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa (ARVC, *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*) jest rzadką, uwarunkowaną genetycznie chorobą, w której prawidłowa tkanka mięśnia sercowego jest zastępowana tkanką włóknistą i tłuszczową. Choroba dotyczy głównie RV, ale może również obejmować lewą komorę. Częstość jej występowania wynosi 1:2000–1:5000 urodzeń i stanowi jedną z najczęstszych przyczyn nagłej śmierci sercowej u młodych osób oraz sportowców. Rozpoznanie ARVC nie jest łatwe. Ze względu na geometrię RV ocena jej morfologii i czynności w przekładowym badaniu echokardiograficznym jest ograniczona. Z kolei badanie rezonansu magnetycznego, które do niedawna stanowiło niepodważalne kryterium diagnostyczne, jest obciążone wysokim ryzykiem rozpoznania fałszywie dodatnich. W obecnie stosowanych kryteriach rozpoznania ARVC opracowanych przez odpowiedni zespół roboczy uwzględnia się współwystępowanie zmian strukturalnych, czynnościowych i histologicznych w sercu, nieprawidłowości w zapisie EKG oraz w monitorowaniu holterowskim, a także wywiad obciążenia rodzinnego [37]. Charakterystyczne zmiany w EKG odgrywają kluczową rolę w algorytmie diagnostycznym, choć w początkowym okresie choroby występują rzadko – tylko u około połowy pacjentów. W czasie trwającej dłużej obserwacji różne nieprawidłowości w EKG występują natomiast praktycznie u wszystkich chorych.

Zaburzenia repolaryzacji

Najczęściej opisywanymi są zaburzenia okresu repolaryzacji, natomiast znacznie rzadziej stwierdza się dużo bardziej swoiste dla tej choroby nieprawidłowości okresu depolaryzacji. Do typowych zaburzeń repolaryzacji należą ujemne załamki T w odprowadzeniach V1–V3, a ich obecność w przypadku braku RBBB uznaje się za typową cechę ARVC występującą u 59–83% chorych [38]. Dodatkowo, jak wykazano w badaniach Batchvarov i wsp. [39], szczególnej uwagi wymaga załamek T w odprowadzeniu V1, który jest bardziej ujemny

u pacjentów z ARVC niż u osób zdrowych ($0,21 \pm 0,12$ vs. $0,11 \pm 0,06$ mV; $p < 0,0001$). Badacze zwrócili uwagę, że dotychczas nie poddano szczegółowej analizie kształtu załamka T w grupie osób podejrzewanych o ARVC, a według ich opinii ocena ta mogłaby odgrywać istotną rolę we wstępnej diagnostyce kardiomiopatii [39].

Zaburzenia depolaryzacji i fala epsilon

Zaburzenia depolaryzacji w zapisie EKG występujące w ARVC to: obraz sugerujący niepełny lub całkowity RBBB (nie jest to prawdziwy blok odnogi, ale skutek zaburzeń przewodzenia śródściennego), poszerzenie zespołu QRS w odprowadzeniach V1–V3 oraz III przekraczające 110 ms, poszerzenie załamka S w odprowadzeniach V1–V3 większe lub równe 55 ms oraz fala epsilon.

Fala epsilon to niskoamplitudowy załamek obserwowany w prawokomorowych odprowadzeniach przedsercowych, występujący typowo między końcem zespołu QRS a początkiem załamka T. Pierwszy raz opisali ją Fontaine i wsp. w 1977 roku [40] i jest uznawana za objaw charakterystyczny dla ARVC, jednak występuje w nie więcej niż 25% przypadków. Zauważenie fali epsilon w standardowym EKG nie jest łatwe, ponieważ w przebiegu ARVC w zespole QRS występują różnego rodzaju zawężenia, zwłaszcza w jego końcowej części oraz na ramieniu wstępującym załamka S (tzw. fragmentacje zespołu QRS). Wyrażany jest pogląd, że fragmentacje występujące na początku, na szczycie i przy końcu zespołu QRS należy traktować jako odmiany fali epsilon. Warto pamiętać, że w ciężkich postaciach ARVC można niekiedy zaobserwować nawet kilka fal epsilon.

W celu zwiększenia czułości detekcji fali epsilon zaleca się wykonywanie EKG przy przesuwie papieru 50 mm/s i podwójnej czesze (tj. 20 mm/mV). Można również zastosować tak zwane wyższe odprowadzenia, tj. przesunięcie elektrod V1/V2 do III lub II przestrzeni międzyżebrowej. Ponadto, wykorzystując specjalną modyfikację odprowadzeń zaproponowaną przez Fontaine'a, można zarejestrować obecność fali epsilon nawet u 50–75% pacjentów. Lokalizacja elektrod według Fontaine'a przedstawia się następująco: elektroda z lewej kończyny górnej (żółta) powinna być umieszczona na wysokości wyrostka mieczykowatego, elektroda z prawej kończyny górnej (czerwona) na wysokości rękojeści mostka, a elektroda z lewej kończyny dolnej (zielona) w lokalizacji elektrody przedsercowej V4 lub V5. Obecność fali epsilon nie jest niezależnym czynnikiem ryzyka nagłego zgonu ani zaburzeń rytmu serca, ale wskazuje na dużą rozległość procesu chorobowego. Nie należy także zapominać, że można ją niekiedy zaobserwować w RVI, zapaleniu mięśnia sercowego oraz sarkoidozie serca [41].

W ostatnich latach zainteresowanie badaczy zajmujących się ARVC dotyczy również odprowadzenia aVR. W przypadku braku typowych i wymienionych w tabeli 3 [42] cech elektrokardiograficznych dla ARVC zmiany w tym

Tabela 3. Typowe nieprawidłowości elektrokardiograficzne w przebiegu arytmogenicznej kardiomiopatii prawokomorowej (źródło [42])

Zaburzenia repolaryzacji
Odwrocony załamek T w odprowadzeniach V1–V3 u pacjentów > 14. rz. bez RBBB
Odwrocony załamek T w odprowadzeniach V1–V2 u pacjentów > 14. rz. bez RBBB lub w odprowadzeniach V4–V6
Odwrocony załamek T w odprowadzeniach V1–V4 u pacjentów > 14. rz. w obecności RBBB
Zaburzenia depolaryzacji
Fala epsilon w odprowadzeniach V1–V3
Wydłużenie zespołu QRS w odprowadzeniach przedsercowych V1–V3 i III (> 110 ms)
Poszerzenie załamka S w odprowadzeniach V1–V3 ≥ 55 ms u pacjentów bez RBBB (pomiar dokonywany od szczytu załamka S do końca zespołu QRS, włączając załamek R' w odprowadzeniu V1, V2 lub V3)
Zaburzenia rytmu i przewodzenia
Obraz pełnego lub niepełnego RBBB
Nieutrwalony lub utrwalony częstoskurcz komorowy o morfologii LBBB z osią górną (ujemny lub nieokreślony zespół QRS w odprowadzeniach II, III, aVF i dodatni zespół QRS w odprowadzeniu aVL)
Nieutrwalony lub utrwalony częstoskurcz komorowy o konfiguracji jak z drogi odpływu prawej komory lub o morfologii LBBB z osią dolną (dodatni zespół QRS w odprow. II, III, aVF, ujemny w odprow. aVL)

RBBB (right bundle branch block) – blok prawej odnogi pęczka Hisa; LBBB (left bundle branch block) – blok lewej odnogi pęczka Hisa

odprowadzeniu mogą przybliżyć do właściwego rozpoznania. U pacjentów z tą kardiomiopatią w odprowadzeniu aVR często można obserwować: głębokie załamki Q ($\geq 0,3$ mV) spowodowane obecnością blizny elektroanatomicznej, małą amplitudę załamka R ($\leq 0,2$ mV) wynikającą z zaniku miokardium oraz ujemne załamki T [43]. Powyższe nieprawidłowości charakteryzuje wysoka czułość (97%), umiarkowana swoistość (81%) i, co ważne praktycznie, wysoka negatywna wartość predykcyjna sięgająca 99%. Pozytywna wartość predykcyjna powyższych parametrów jest natomiast niska (30%). Falę epsilon rzadko obserwuje się w odprowadzeniu aVR (w ok. 5% przypadków) [44]. Jest wówczas związana z częstszym rozwojem niewydolności serca ($p = 0,04$) oraz zwiększoną śmiertelnością ($p = 0,03$) [45].

Późne potencjały komorowe

Warto pamiętać, że metodą o wysokiej wartości w diagnostyce ARVC pozostaje elektrokardiografia uśrednionego sygnału – występowanie w tej grupie chorych późnych potencjałów o określonych cechach ma wysoką wartość rozpoznawczą, ale dostępność badania jest istotnie ograniczona [44].

Podsumowanie

Kompleksowa ocena prawej części serca stanowi pasjonującą i ważną problem, wymaga dużej skrupulatności i jest nie lada wyzwaniem dla lekarza. Istotną składową tej diagnostyki, obok wnikliwego wywiadu, badania przedmiotowego oraz badań obrazowych, pozostaje elektrokardiografia. Analiza standardowego EKG oraz zapisu z odprowadzeń prawokomorowych V3R–V6R może mieć kluczowe znaczenie w postawieniu trafnej diagnozy, jak również w ocenie rokowania. Należy pamiętać, że w przypadku chorób

z dominującym zajęciem RV badanie EKG cechuje się niedostateczną czułością i swoistością, by mogło stanowić pojedyncze narzędzie diagnostyczne. Toczące się stale badania, które służą poszerzeniu wiedzy na temat zmian w EKG w przebiegu chorób z zajęciem RV, dają nadzieję na lepsze wykorzystanie w przyszłości tej powszechnie dostępnej metody diagnostycznej.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Abstract

Electrocardiography is a basic diagnostic tool and one that plays a significant role in differentiating many diseases, including those involving the right heart. The diagnosis of right ventricular (RV) pathology is difficult due to the complex structure and the wide spectrum of haemodynamic disorders resulting from its dysfunction. The use of a standard electrocardiogram (ECG) with right-sided leads can be a valuable complement of imaging tests, especially when these are not quickly available. Numerous electrocardiographic abnormalities are observed in the course of acute pulmonary embolism, chronic pulmonary hypertension, right ventricular myocardial infarction, or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, and some of these also have prognostic significance. Unfortunately, despite its simplicity and utility, ECG is insufficiently sensitive and specific to be the single tool in the recognition of RV pathologies. ECG is a common, inexpensive, non-invasive and easily accomplished complementary test, which can be useful in diagnostic algorithm of right heart diseases.

Key words: electrocardiography, pulmonary embolism, pulmonary hypertension, right ventricle infarction, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 572–582

Piśmiennictwo

- Schnitko JD, Doerge H, Post H, et al. Progressive right ventricular failure is not explained by myocardial ischemia in a pig model of right ventricular pressure overload. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009; 35(2): 229–234, doi: 10.1016/j.ejcts.2008.09.010, indexed in Pubmed: 19117766.
- Bienias P, Rymarczyk Z. Badanie elektrokardiograficzne w zatorowości płucnej. In: Pruszczyk P, Czurzyński M, Kostrubiec M. ed. Żyła choroba zakrzepowo-zatorowa. Medical Tribune Polska, Warszawa 2012: 68–74.
- Stein PD, Dalen JE, McIntyre KM, et al. The electrocardiogram in acute pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis*. 1975; 17(4): 247–257, indexed in Pubmed: 123074.
- Kukla P, Długopolski R, Krupa E, et al. How often pulmonary embolism mimics acute coronary syndrome? *Kardiologia Pol*. 2011; 69(3): 235–240, indexed in Pubmed: 21432791.
- Kukla P, Długopolski R, Krupa E, et al. The prognostic value of ST-segment elevation in the lead aVR in patients with acute pulmonary embolism. *Kardiologia Pol*. 2011; 69(7): 649–654, indexed in Pubmed: 21769779.
- Kukla P, Długopolski R, Krupa E, et al. Electrocardiography and prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Cardiol J*. 2011; 18(6): 648–653, indexed in Pubmed: 22113752.
- Kukla P, McIntyre WF, Fjorek K, et al. T-wave inversion in patients with acute pulmonary embolism: prognostic value. *Heart Lung*. 2015; 44(1): 68–71, doi: 10.1016/j.hrtlung.2014.10.003, indexed in Pubmed: 25453388.
- Qaddoura A, Digby GC, Kabali C, et al. The value of electrocardiography in prognosticating clinical deterioration and mortality in acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2017; 40(10): 814–824, doi: 10.1002/clc.22742, indexed in Pubmed: 28628222.
- Zhong-Qun Z, Chong-Quan W, Nikus KC, et al. A new electrocardiogram finding for massive pulmonary embolism: ST elevation in lead aVR with ST depression in leads I and V(4) to V(6). *Am J Emerg Med*. 2013; 31(2): 456.e5–456.e8, doi: 10.1016/j.ajem.2012.08.001, indexed in Pubmed: 23000330.
- Casazza F, Paochetti I, Rulli E, et al. Prognostic significance of electrocardiogram at presentation in patients with pulmonary embolism of different severity. *Thromb Res*. 2018; 163: 123–127, doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.025, indexed in Pubmed: 29407623.
- Daniel KR, Courtney DM, Kline JA. Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest*. 2001; 120(2): 474–481, doi: 10.1378/chest.120.2.474, indexed in Pubmed: 11502646.

12. Toosi MS, Merlino JD, Leeper KV. Electrocardiographic score and short-term outcomes of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2007; 100(7): 1172–1176, doi: 10.1016/j.amjcard.2007.06.015, indexed in Pubmed: 17884383.
13. Kostrubiec M, Hryniewicz A, Pedowska-Włoszek J, et al. Is it possible to use standard electrocardiography for risk assessment of patients with pulmonary embolism? *Kardiol Pol.* 2009; 67(7): 744–750, indexed in Pubmed: 19649996.
14. Hariharan P, Dudzinski DM, Okechukwu I, et al. Association between electrocardiographic findings, right heart strain, and short-term adverse clinical events in patients with acute pulmonary embolism. *Clin Cardiol.* 2015; 38(4): 236–242, doi: 10.1002/clc.22383, indexed in Pubmed: 25847482.
15. Das MK, Khan B, Jacob S, et al. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2006; 113(21): 2495–2501, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595892, indexed in Pubmed: 16717150.
16. Qaddoura A, Digby GC, Kabali C, et al. Use of fragmented QRS in prognosticating clinical deterioration and mortality in pulmonary embolism: A meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2018; 23(5): e12552, doi: 10.1111/anec.12552, indexed in Pubmed: 29676061.
17. Park SJ, Kwon CH, Bae BJ, et al. Diagnostic value of the corrected QT difference between leads V1 and V6 in patients with acute pulmonary thromboembolism. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(43): e8430, doi: 10.1097/MD.00000000000008430, indexed in Pubmed: 29069044.
18. Jankowski K, Kostrubiec M, Ozdowska P, et al. Electrocardiographic differentiation between acute pulmonary embolism and non-ST elevation acute coronary syndromes at the bedside. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2010; 15(2): 145–150, doi: 10.1111/j.1542-474X.2010.00355.x, indexed in Pubmed: 20522055.
19. Omar HR, Mengar D, Camporesi EM. Acute pulmonary embolism masquerading as inferior myocardial infarction. *Am J Emerg Med.* 2015; 33(4): 580–581, doi: 10.1016/j.ajem.2014.11.036, indexed in Pubmed: 25727165.
20. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T, et al. Electrocardiographic differentiation between acute pulmonary embolism and acute coronary syndromes on the basis of negative T waves. *Am J Cardiol.* 2007; 99(6): 817–821, doi: 10.1016/j.amjcard.2006.10.043, indexed in Pubmed: 17350373.
21. Kozaci N, Ay MO, Beydilli I, et al. Right-sided electrocardiogram usage in acute pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2016; 34(8): 1437–1441, doi: 10.1016/j.ajem.2016.04.025, indexed in Pubmed: 27133923.
22. Baranowski R, Wojciechowski D. ed. Zalecenia dotyczące stosowania rozpoznania elektrokardiograficznych. *Kardiol Pol.* 2010; 68(Suppl IV): 336–390.
23. Kopeć G, Tyrka A, Miszański-Jankina T, et al. Electrocardiogram for the Diagnosis of Right Ventricular Hypertrophy and Dilatation in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation Journal.* 2012; 76(7): 1744–1749, doi: 10.1253/circ.76-11-1517.
24. Miura M, Ikeda S, Yoshida T, et al. Deeper S Wave in Lead V5 and Broader Extent of T Wave Inversions in the Preordial Leads are Clinically Useful Electrocardiographic Parameters for Predicting Pulmonary Hypertension. *Int Heart J.* 2018; 59(1): 136–142, doi: 10.1536/ihj.16-647, indexed in Pubmed: 29279530.
25. Sun PY, Jiang X, Gombert-Maitland M, et al. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012; 141(2): 374–380, doi: 10.1378/chest.10-3331, indexed in Pubmed: 21778258.
26. Rich JD, Thenappan T, Freed B, et al. QTC prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2013; 167(3): 669–676, doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.071, indexed in Pubmed: 22459397.
27. Waligóra M, Kopeć G, Jonas K, et al. Mechanism and prognostic role of qR in V in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Electrocardiol.* 2017; 50(4): 476–483, doi: 10.1016/j.jelectrocard.2017.02.007, indexed in Pubmed: 28256215.
28. Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. *Eur Respir Rev.* 2015; 24(136): 246–252, doi: 10.1183/16000617.00001115, indexed in Pubmed: 26028636.
29. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009; 30(20): 2493–2537, doi: 10.1093/eurheartj/ehp297.
30. Lewczuk J, Ajan A, Piszko P, et al. Electrocardiographic signs of right ventricular overload in patients who underwent pulmonary embolism event(s). Are they useful in diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension? *J Electrocardiol.* 2004; 37(3): 219–225, doi: 10.1016/j.jelectrocard.2004.04.003.
31. Klok FA, Surie S, Kempf T, et al. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2011; 128(1): 21–26, doi: 10.1016/j.thromres.2011.03.004, indexed in Pubmed: 21450333.
32. Goldstein JA. Pathophysiology and management of right heart ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(5): 841–853, indexed in Pubmed: 12225706.
33. Cabin HS, Clubb KS, Wackers FJ, et al. Right ventricular myocardial infarction with anterior wall left ventricular infarction: an autopsy study. *Am Heart J.* 1987; 113(1): 16–23, doi: 10.1016/0002-8703(87)90004-4, indexed in Pubmed: 3799430.
34. Nagam MR, Vinson DR, Lewis JT. ECG Diagnosis: Right Ventricular Myocardial Infarction. *Perm J.* 2017; 21: 16–105, doi: 10.7812/TPP/16-105, indexed in Pubmed: 28080948.
35. Geft IL, Shah PK, Rodriguez L, et al. ST elevations in leads V1 to V5 may be caused by right coronary artery occlusion and acute right ventricular infarction. *Am J Cardiol.* 1984; 53(8): 991–996, doi: 10.1016/0002-9149(84)90623-4, indexed in Pubmed: 6702712.
36. Zehender M, Kasper W, Keuder E, et al. Right ventricular infarction as an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993; 328(14): 981–988, doi: 10.1056/NEJM199304083281401, indexed in Pubmed: 8450875.
37. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J.* 2010; 31(7): 806–814, doi: 10.1093/eurheartj/ehq025, indexed in Pubmed: 20172912.
38. Jain R, Dalal D, Daly A, et al. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation.* 2009; 120(6): 477–487, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838821, indexed in Pubmed: 19635971.
39. Batchvarov VN, Bastiaenen R, Postema PG, et al. Novel electrocardiographic criteria for the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace.* 2016; 18(9): 1420–1426, doi: 10.1093/europace/euv379, indexed in Pubmed: 26622053.

40. Fontaine G, Guiraudon G, Frank R. Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: study of mechanisms and selection for surgery. In: Kulbertus HE, Frank R. ed. *Reentrant Arrhythmias*. University Park Press, Baltimore 1977: 334–350.
41. Biernacka EK, Platonov PG, Fronczak A. Should epsilon wave be considered as a major diagnostic criterion in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy? *Kardiologia Polska*. 2017; 75(3): 191–195, doi: 10.5603/KP.2017.0048, indexed in Pubmed: 28326523.
42. Mizie-Stec K, Wita K, Gruszczyńska K, et al. Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory we współczesnym obrazowaniu. Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Klinicznego Forum Obrazowania Serca i Naczyni. *Kardiologia Polska*. 2014; 72(1): 71–82.
43. Peters S. Clinical importance of lead aVR in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2014; 176(2): 508–509, doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.053, indexed in Pubmed: 25052729.
44. Peters S. Prognostic value of epsilon waves in lead aVR in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2015; 191: 77–78, doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.261, indexed in Pubmed: 25965605.
45. Otsuka Y, Satomi K, Nakajima I, et al. Electrocardiographic analysis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: cardiovascular events and the epsilon wave. *Circulation*. 2013(128Suppl): A16060.
46. Walczak F, Włodarska EK, Borowiecka E, et al. Microvolt potentials in patients with arrhythmogenic dysplasia of the right ventricle. *Kardiologia Polska*. 1988; 31(11): 719–726, indexed in Pubmed: 3253465.

6.3 Lisicka M i wsp. Heart rate variability impairment is associated with right ventricular overload and early mortality risk in patients with acute pulmonary embolism.

Article

Heart Rate Variability Impairment Is Associated with Right Ventricular Overload and Early Mortality Risk in Patients with Acute Pulmonary Embolism

Monika Lisicka ¹, Marta Skowrońska ¹ , Bartosz Karolak ¹, Jan Wójcik ², Piotr Pruszczyk ¹  and Piotr Bienias ^{1,*} 

¹ Department of Internal Medicine and Cardiology, Medical University of Warsaw, 02-005 Warsaw, Poland

² Students' Scientific Association Zator, Department of Internal Medicine and Cardiology, Medical University of Warsaw, 02-005 Warsaw, Poland

* Correspondence: pbienias@mp.pl; Tel.: +48-22-502-1144; Fax: +48-22-502-2142

Abstract: The association between heart rate variability (HRV) and mortality risk of acute pulmonary embolism (APE), as well as its association with right ventricular (RV) overload is not well established. We performed an observational study on consecutive patients with confirmed APE. In the first 48 h after admission, 24 h Holter monitoring with assessment of time-domain HRV, echocardiography and NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) measurement were performed in all participants. We pre-examined 166 patients: 32 (20%) with low risk of early mortality, 65 (40%) with intermediate-low, 65 (40%) with intermediate-high, and 4 (0.02%) in the high risk category. The last group was excluded from further analysis due to sample size, and finally, 162 patients aged 56.3 ± 18.5 years were examined. We observed significant correlations between HRV parameters and echocardiographic signs of RV overload. SDNN (standard deviation of intervals of all normal beats) correlated with echocardiography-derived RVSP (right ventricular systolic pressure; $r = -0.31$, $p = 0.001$), TAPSE (tricuspid annulus plane systolic excursion; $r = 0.21$, $p = 0.033$), IVC (inferior vena cava diameter; $r = -0.27$, $p = 0.002$) and also with NT-proBNP concentration ($r = -0.30$, $p = 0.004$). HRV indices were also associated with APE risk stratification, especially in the low-risk category ($r = 0.30$, $p = 0.004$ for SDNN). Univariate and multivariate analyses confirmed that SDNN values were associated with signs of RV overload. In conclusion, we observed a significant association between time-domain HRV parameters and echocardiographic and biochemical signs of RV overload. Impaired HRV parameters were also associated with worse a clinical risk status of APE.

Keywords: acute pulmonary embolism; electrocardiography; Holter monitoring; heart rate variability; right ventricle overload



Citation: Lisicka, M.; Skowrońska, M.; Karolak, B.; Wójcik, J.; Pruszczyk, P.; Bienias, P. Heart Rate Variability Impairment Is Associated with Right Ventricular Overload and Early Mortality Risk in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 753. <https://doi.org/10.3390/jcm12030753>

Academic Editor: Axel Brandes

Received: 8 December 2022

Accepted: 15 January 2023

Published: 17 January 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Venous thromboembolism, clinically presenting as deep vein thrombosis or acute pulmonary embolism (APE), is globally the third most frequent acute cardiovascular syndrome. Even though the annual fatality rates of the disease across Europe and Northern America have decreased over a 15 year period, APE is still associated with adverse clinical outcomes, including deterioration and death [1]. Numerous electrocardiographic abnormalities are observed during APE, especially in the 12-lead ECG. However, the evidence on the role of 24 h Holter or other long-term electrocardiography monitoring in controlling the clinical status or evaluating the prognosis of APE is scarce. This also applies to the heart rate variability (HRV) obtained during Holter monitoring, which is a reflection of cardiac autonomic nervous system (cANS) activity, both sympathetic and parasympathetic. Several studies revealed that cANS imbalances are associated with a worse clinical prognosis in patients with impaired left ventricular function, especially as a consequence of myocardial infarction or heart failure [2]. It is postulated that the sympathetic-parasympathetic imbalance might be associated with various adverse events, including severe and life-threatening ventricular

arrhythmias [2,3]. The right side of the heart, especially the right atrium, is an area with even more autonomous innervation than the left side. Thus, HRV analysis is presumed to be especially effective in monitoring autonomic function in patients with conditions affecting mainly the right side of the heart, such as APE [3]. A potential model, linking HRV parameters with echocardiographic features of right ventricular (RV) overload may lead to improved prognosis assessment, and consequently, improvement of clinical practice in these patients. However, the clinical utility of HRV has not yet been established in large cohorts of APE patients.

We make the assumption that time-domain HRV analysis, which can be easily performed by standard Holter monitoring [4], might be a promising tool for risk stratification of patients with APE. Therefore, the aim of our study was to evaluate the relationship between Holter-derived HRV indices and specific echocardiographic and laboratory parameters, well established in the assessment of the prognosis of APE, along with their analysis in the context of APE risk stratification according to the European Society of Cardiology (ESC) [1].

2. Materials and Methods

We performed a prospective, single-center, cross-sectional, observational study, running for 10 years between 2009 and 2019. At baseline, consecutive adult patients with APE confirmed by imaging (mostly computed tomography pulmonary angiogram) were included. Detailed evaluation of clinical status, past medical history and laboratory tests were performed at admission, while echocardiography and 24 h Holter monitoring were conducted within 48 h of admission at the latest (most often <24 h). Then, the prognosis of APE was assessed according to the ESC guidelines. All participants were assessed according to current ESC guidelines but, in terms of the present data analysis, retrospectively assigned to risk categories stated in the 2019 guidelines, i.e., low, intermediate–low, intermediate–high and high risk. This classification provides information about the APE severity and the risk of early (in-hospital or 30-day) mortality. Patients with clinical signs of hemodynamic instability were classified in the high risk category. Patients without hemodynamic instability, but with presence of both RV dysfunction (on echocardiography or computed tomography angiography) and elevation of laboratory biomarkers (mainly cardiac troponin, but N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) also provides prognostic information) were referred to the intermediate–high risk category. The presence of only one of the aforementioned signs of RV dysfunction (in cardiac imaging or biochemical) enabled the identification of the intermediate–low risk category, while the absence of both of them to the low risk category, provided that the simplified pulmonary embolism severity index score was 0 points [1].

Transthoracic echocardiography was performed using a Philips iE33 ultrasound system (Philips Medical System, Andover, MA, USA) with a 2.5–3.5 MHz transducer. Patients were examined in the left lateral position. According to current American and European recommendations, all standard dimensions, valve morphology and function, left ventricular ejection fraction and right heart parameters were evaluated [5]. The emphasis was put on the RV assessment, including following parameters: TRPG (tricuspid regurgitation peak gradient), RVSP (right ventricular systolic pressure), AcT (right ventricular outflow Doppler acceleration time), IVC (inferior vena cava diameter) and TAPSE (tricuspid annulus plane systolic excursion) measurement. Considering the extensive experience of our experts in the field of diagnostic imaging, verified by the certificate of the Section of Echocardiography of the Polish Cardiac Society, which is a part of the ESC, as well as the high repeatability (inter/intra-observer), which was confirmed in one of the studies on patients with APE carried out in our center, echocardiographic examination was performed at a time by one experienced physician [6].

Ambulatory Holter monitoring was conducted using three-channel digitized recordings (Lifecard CF, Spacelabs Healthcare, Snoqualmie, WA, USA). Routine evaluations of heart rates and arrhythmias were performed (Sentinel Impresario, Spacelabs Healthcare, USA). Careful manual review and filtering algorithms were used to eliminate inappropriate

electrocardiographic strips, aimed to eliminate fragments illegible for further analysis. Time-domain HRV parameters were obtained from 24 h Holter monitoring, including SDNN (standard deviation of intervals of all normal beats), SDNN-I (the average of the standard deviations of N-N intervals for each 5-min), SDANN (standard deviation of five-minute mean N-N interval), RMSSD (root mean square standard deviation), pNN50 (percentage of intervals that are more than 50 ms different from previous interval) and triangular index (integral of the density of the NN interval histogram divided by its height) [4]. These parameters were chosen as sufficient for time-domain HRV analysis, considering that many parameters closely correlate with others. SDNN and HRV-Index estimate overall HRV, SDANN and SDNN-I estimate long-term components of HRV, RMSSD and pNN50 estimate short-term components of HRV [4]. For each HRV parameter, the results of the entire 24 h evaluation were taken for further analysis, without the division into day and night periods. Each Holter recording was analyzed by a qualified and certified cardiologist without blinding.

Echocardiographic and Holter examinations were performed by different members of the research staff who knew the full protocol but did not know the detailed results obtained, which were later transferred to the database. Taking in the relatively modest data on long-term electrocardiographic monitoring and Holter-derived cANS assessment in APE patients, we decided to conduct an exploratory study to provide new information on this topic without a pre-existing hypothesis.

3. Statistical Analysis and Data Presentation

The data collection was not blinded. Continuous variables were compared with Student's *t* test or the Wilcoxon test, according to data distribution. Categorical variables were compared using Fisher's exact test. All tests were double-sided. Variables with a normal distribution are presented as mean followed by standard deviation. Deletions of outliers' data were not performed. Variables not showing normal distribution, as well as those with skewed distribution, were presented as median with range and also with interquartile range values. Pearson's correlation coefficient was used to assess the significance of the connections between parameters considered to show normal distribution. Abridged logistic regression analysis was performed to explore the influence of confounding factors on the values of SDNN, the most important HRV parameter. Both univariate and multivariate analyses were carried out with the examination of multiple models. Statistical significance was determined at $p < 0.05$. Results of univariate and multivariate analyses are presented as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI). All statistical analyses were performed using Statistica 14.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

4. Results

The study cohort consisted of 166 consecutive patients with confirmed APE admitted to our specialist center, almost all of them to our cardiac care unit. As described above, all participants were assigned to the APE risk classification groups according to ESC guidelines. The majority of the patients was allocated to the intermediate risk category (130 persons, 80%), of which exactly half belonged to the intermediate-low risk APE category (65 persons) and the other half to the intermediate-high risk APE. Low risk APE consisted of 32 (20%) patients, while only four (0.02%) participants had the high risk disease. Patients with the high clinical risk category were excluded from further statistical analysis due to small sample size, which cannot give conclusive results in the context of the whole study population. Then, to reach the needs of statistical equations and provide results, more plausible and representative for our study population, we merged the intermediate-low and intermediate-high risk groups into one group of patients with the intermediate risk APE. All patients received standard anticoagulation therapy and other medications needed for their specific comorbidities.

The general characteristics at baseline are shown in Table 1 and did not differ significantly between groups of patients with low and intermediate risk. Results were not

different for males and females either—detailed results are not shown. As expected, due to right RV overload, the NT-proBNP level was significantly higher in intermediate risk APE. For the same reason, echocardiographic parameters related to impaired RV function were worse in this group of patients in comparison with the low risk APE population. During a follow-up of 48 h, none of the patients finally enrolled in the study died, required thrombolysis, or were transferred to an intensive/critical care unit.

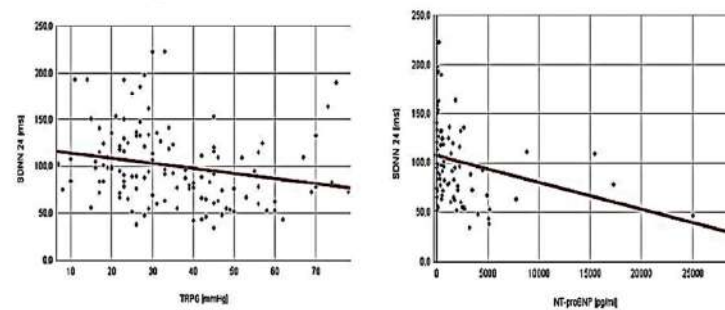
Table 1. The general characteristics, laboratory data, echocardiographic parameters and 24 h Holter and time-domain heart rate variability data in all enrolled patients with acute pulmonary embolism (APE), as well as in subgroups with low and intermediate early mortality risk.

	All APE Patients (n = 162) ^a	Low Risk APE (n = 32)	Intermediate Risk APE (n = 130)	p Value Low vs. Intermediate Risk APE
General characteristics and laboratory data at admission				
Age (years) ^b	56.3 ± 18.5 (18–86)	54.6 ± 17.2 (20–82)	53.4 ± 18.0 (18–86)	0.39
Females (n, %)	89 (54%)	18 (56%)	68 (52%)	0.8
BMI (kg/m ²)	29.1 ± 5.6	27.2 ± 5.5	31.1 ± 5.7	0.04
HR at admission (bpm)	88 ± 18	87 ± 22	91 ± 16	0.21
SBP at admission (mmHg)	128.1 ± 18.8	128.0 ± 16.5	130.8 ± 18.7	0.48
NT-proBNP (pg/mL) ^a	627 (52.5–2795.5, 160.0–2321.0)	95 (18.0–272.0, 52.5–201.0)	1443 (59.0–29,071.0, 486.0–2795.5)	0.02
Echocardiography parameters				
LVEF (%)	59.7 ± 6.9	62.3 ± 2.6	59.5 ± 7.6	0.09
LVDD (mm)	41.4 ± 6.6	43.6 ± 6.3	41.2 ± 7.6	0.28
RVD (mm)	38.2 ± 9.0	32.8 ± 6.8	38.6 ± 8.0	0.02
TRPG (mmHg)	34.4 ± 16.3	21.6 ± 6.7	37.6 ± 15.5	0.005
RVSP (mmHg)	41.5 ± 17.3	27.0 ± 6.7	46.6 ± 16.0	0.005
IVC (mm)	15.5 ± 4.6	13.6 ± 2.9	16.2 ± 4.7	0.02
AcT (ms)	83.5 ± 27.5	105.3 ± 22.2	75.8 ± 26.5	0.005
TAPSE (mm)	21.1 ± 4.9	23.9 ± 3.7	20.5 ± 4.9	0.06
24 h Holter and time-domain heart rate variability data				
Mean heart rate (bpm)	77 ± 14	75 ± 11	79 ± 13	0.26
Non-sustained SVT (n, %)	47 −29.00%	5 −15.70%	41 −31.50%	0.3
Non-sustained VT (n, %)	9 −5.40%	2 −6.30%	7 −5.40%	0.4
Paroxysmal atrial fibrillation (n, %)	2 −0.01%	0 −	2 −0.01%	–
SDNN (ms) ^a	92 (39.6–222.9, 68.8–121.4)	113.6 (65.5–222.9, 93–154.2)	87.9 (39.6–193.1, 65–116)	0.05
SDNN-I (ms) ^a	30.2 (10.1–90.4, 21.2–39.3)	35.7 (15.9–90.4, 32.9–52.4)	28 (10.1–85.9, 20.7–37.3)	0.06
SDANN (ms) ^a	85.1 (29.0–190.4, 61.0–110.8)	100.1 (35.2–190.4, 82.6–126.9)	80.6 (29.0–182.9, 58–107.9)	0.1
RMSSD (ms) ^a	26.8 (12.4–96.2, 20.2–38.2)	32.8 (12.6–96.2, 22.9–54)	26.8 (12.4–94.2, 19.9–36.9)	0.02
pNN50 (%) ^a	2.8 (0.1–74.8, 1.0–16.0)	6.8 (0.1–74.8, 2.1–16.0)	2.45 (0.1–37.7, 1.0–7.1)	0.03
Triangular Index ^a	12.3 (4.1–33.3, 9.6–17.3)	15.7 (6.7–33.3, 10.8–20.1)	11.7 (4.1–28.4, 9.5–16.2)	0.21

^a value expressed as median with range and also interquartile range. ^b Four high risk patients were excluded from the pre-screened consecutive 166 individuals. ^c For age, the range is additionally shown. APE—acute pulmonary embolism; BMI—body mass index; HR—heart rate; SBP—systolic blood pressure; LVDD—left ventricle diastolic diameter; LVEF—left ventricle ejection fraction; RVD—right ventricle diameter; NT-proBNP—N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; TRPG—tricuspid regurgitation peak gradient; RVSP—right ventricular systolic pressure; IVC—inferior vena cava diameter; AcT—right ventricular outflow Doppler acceleration time; TAPSE—tricuspid annulus plane systolic excursion; SDNN—standard deviation of intervals of all normal beats; SDNN-I—the average of the standard deviations of N-N intervals for each 5 min; SDANN—standard deviation of five-minute mean N-N interval; pNN50—percentage of intervals that are more than 50 ms different from previous interval; RMSSD—root mean square standard deviation; triangular index—integral of the density of the NN interval histogram divided by its height; Bold values show significant results.

The results of 24 h Holter monitoring in APE patients are also displayed in Table 1. For all APE patients, the median Holter recording time was 23 h and 22 min and was similar in the low and intermediate risk category groups (23:16 vs. 23:37, $p = 0.82$), while the shortest recording was 21 h and 12 min. However, the results of our HRV analysis are not obvious and easy to explain. While the values of SDNN, pNN50 and RMSSD were significantly lower in the intermediate than in the low risk APE group, no remarkable difference was found in the values of other parameters.

The next step was analysis of the potential relations between HRV and parameters obtained in echocardiography and biochemical tests. It was made collectively for the entire study population. Interestingly, while the mean HR was not associated with any of the echocardiographic measurements, its correlation with NT-proBNP levels reached statistical significance. We also found a lot of significant correlations between HRV and echocardiographic parameters describing RV function (Figure 1). Notably, most HRV parameters showed an inverse correlation with NT-proBNP concentration—detailed results are presented in Table 2.



SDNN 24—standard deviation of intervals of all normal beats in 24-h Holter monitoring

TRPG—tricuspid regurgitation peak gradient

NT-proBNP—N-terminal pro B type natriuretic peptide concentration

Figure 1. Correlations in all low and intermediate risk patients with acute pulmonary embolism ($n = 162$) between standard deviation of intervals of all normal beats in 24 h Holter monitoring and tricuspid regurgitation peak gradient ($r = 0.22$, $p = 0.016$)—left side of the figure—and N-terminal pro-B type natriuretic peptide concentration ($r = -0.30$, $p = 0.004$)—right side of the figure.

Table 2. Correlations between time-domain heart rate variability indices, right ventricle overload echocardiographic parameters and also N-terminal pro B type natriuretic peptide concentration in all low and intermediate risk patients with acute pulmonary embolism ($n = 162$)^a.

	Mean HR	SDNN (ms)	SDNN-I (ms)	SDANN (ms)	RMSSD (ms)	pNN50 (%)	Triangular Index
TRPG (mmHg)	$r = 0.08$, $p = 0.36$	$r = -0.22$, $p = 0.02$	$r = -0.14$, $p = 0.11$	$r = -0.16$, $p = 0.07$	$r = -0.30$, $p = 0.003$	$r = -0.80$, $p = 0.41$	$r = -0.19$, $p = 0.04$
RVSP (mmHg)	$r = 0.09$, $p = 0.33$	$r = -0.31$, $p = 0.001$	$r = -0.21$, $p = 0.03$	$r = -0.31$, $p = 0.001$	$r = -0.80$, $p = 0.45$	$r = -1.10$, $p = 0.29$	$r = -0.28$, $p = 0.003$
TAPSE (mm)	$r = -0.11$, $p = 0.11$	$r = 0.21$, $p = 0.03$	$r = 0.09$, $p = 0.39$	$r = 0.27$, $p = 0.006$	$r = 0.50$, $p = 0.61$	$r = 0.70$, $p = 0.49$	$r = 0.22$, $p = 0.49$
IVC (mm)	$r = 0.06$, $p = 0.11$	$r = -0.27$, $p = 0.002$	$r = -0.18$, $p = 0.01$	$r = -0.18$, $p = 0.04$	$r = -1.00$, $p = 0.31$	$r = -0.80$, $p = 0.44$	$r = -0.29$, $p = 0.44$
AcT (ms)	$r = -0.10$, $p = 0.24$	$r = 0.31$, $p = 0.001$	$r = 0.29$, $p = 0.01$	$r = 0.38$, $p = 0.001$	$r = 1.60$, $p = 0.12$	$r = 2.10$, $p = 0.36$	$r = 0.30$, $p = 0.04$
NT-proBNP (pg/mL)	$r = 0.22$, $p = 0.03$	$r = -0.30$, $p = 0.004$	$r = -0.24$, $p = 0.02$	$r = -0.35$, $p = 0.001$	$r = -0.60$, $p = 0.52$	$r = -1.10$, $p = 0.28$	$r = -0.26$, $p = 0.01$

^a four high risk patients were excluded from the pre-screened consecutive 166 individuals. Abbreviations—see Table 1.

Moreover, we performed abridged univariate and multivariate logistic regression analysis to assess the association of the echocardiographic parameters and NT-proBNP concentration on the values of SDNN, the principal parameter in the HRV analysis. The results are presented in Table 3. In univariate analysis TRPG, RVSP, TAPSE, IVC, AcT and NT-proBNP were examined and all of them showed a significant association with SDNN values. However, in the multivariate analysis only IVC diameter and NT-proBNP level remained statistically relevant.

Table 3. Logistic regression analysis assessing the influence of right ventricle overload echocardiographic parameters and N-terminal pro B type natriuretic peptide concentration on the standard deviation of intervals of all normal beats (SDNN) corrected for its increase of 10 ms.

	Univariate Analysis		Multivariate Analysis *	
	Odds Ratio (95% CI)	p-Value	Odds Ratio (95% CI)	p-Value
TRPG (mmHg) ^a	0.52 (0.11–0.92)	0.013	-	-
RVSP (mmHg) ^a	0.39 (0.26–0.93)	0.001	-	-
TAPSE (mm) ^b	2.50 (1.18–3.10)	0.027	-	-
IVC (mm) ^b	0.69 (0.39–0.83)	0.002	0.91 (0.21–0.92)	0.014
AcT (ms) ^c	1.38 (1.33–5.98)	0.002	-	-
NT-proBNP (pg/mL) ^d	0.23 (0.18–0.31)	0.002	0.83 (0.04–0.91)	0.041

Abbreviations—see Table 1. * results of multivariate analysis shown only for statistically significant parameters.

^a Odds ratio and 95% CI corrected for an increase of 10 mmHg. ^b Odds ratio and 95% CI corrected for an increase of 1 mm. ^c Odds ratio and 95% CI corrected for an increase of 10 ms. ^d Odds ratio and 95% CI corrected for an increase of 100 pg/mL.

5. Discussion

In our study we put impact on analyzing the connection between time-domain HRV and APE in the context of its severity and prognosis. We revealed novel associations between 24 h Holter monitoring HRV parameters and clinical status, as well as the echocardiographic and biochemical signs of RV overload. Extensive analysis of HRV parameters and their correlation with indices of RV overload have given us promising results with potential clinical value. The strength of our research is also a large cohort of patients observed in the severe phase of APE.

Over the last decades, HRV parameters were increasingly considered as indicators of the cANS activity [4,7,8]. However, there is limited research depicting HRV as an important indicator of cANS dysfunction in patients with RV disorders. Among others, Bienias et al. and Witte et al. demonstrated that Holter-derived parameters depict significant cANS impairment in patients with pulmonary hypertension of various etiologies [9–12]. Several studies have demonstrated that patients with arterial or chronic thromboembolic pulmonary hypertension are characterized by significant impairment of heart rate turbulence, which was related to the disease severity [9,13]. Patients with impaired RV due to pulmonary arterial hypertension were also found to have decreased post-exercise HRV parameters in comparison with healthy individuals, which reflects the prolonged recovery of cANS control in this population [14]. HRV parameters were also shown to be impaired in other chronic RV overload conditions, e.g., in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and tetralogy of Fallot [3,15]. In some studies the main and the simplest cANS parameter, i.e., mean HR, reflecting an increased sympathetic and decreased parasympathetic tone, was also found to be a prognostic factor in venous thromboembolism occurrence [16,17].

Lower values of HRV parameters can be considered to be predictors of various cardiac arrhythmia occurrences, including life-threatening ventricular arrhythmias and atrial fibrillation [2,18]. According to the literature, the most common serious arrhythmia appearing in the first days of APE is atrial fibrillation, followed by other supraventricular

tachycardias [19–21]. Surprisingly, in our study population, atrial fibrillation was extremely uncommon, while short supraventricular tachycardias were recorded in 29% of patients but without clinical deterioration. It remains unclear whether this is an effect of the sample size or the reason for the relatively high proportion of patients in relatively good clinical status after admission.

Clinical observations indicate that the occurrence of serious ventricular arrhythmias immediately after APE is very rare with unclear recommendations for long-term management and prognosis [22]. Cardiac arrest being a result of APE is usually related to pulseless electrical activity [3]. In our study no significant ventricular arrhythmias were found either. Syncope (usually as one of the first sign of the diseases) may occur in about 10% of patients with APE, it is mainly related to cANS dysfunction, and may worsen the prognosis [23,24]. As such, they are another potential coefficient, the risk of which could be identified using HRV parameters. Yet, in our study population we did not identify any cases of syncope during hospitalization.

It is important to remark that most of the clinical characteristics of our participants did not differ significantly between groups with low and intermediate risk of APE. It is especially compelling that one half of the intermediate risk group consisted of patients with intermediate–high risk of APE. It is clear that RV overload in our cohort observed in diagnostic imaging did not cause major changes in the parameters describing the general status at admission and did not remarkably increase the risk of shock in the study population.

Even though, echocardiographic parameters describing the RV function remarkably differed between groups, indicating that patients with the intermediate risk APE had significantly higher overload of RV, in spite of similar general status parameters at admission. Importantly, echocardiographic parameters describing the left ventricular function did not differ between low and intermediate risk APE groups, which provides a conclusion that cANS dysfunction observed in our patients was triggered mainly by RV overload. Supporting this suspicion is the fact that we revealed significant correlations between HRV parameters and echocardiographic-derived TRPG, RVSP, IVC, TAPSE and AcT (Table 2). Additional correlations between HRV indices and NT-proBNP level are also consistent. Logistic regression analysis confirmed that the increase in SDNN values was associated with better echocardiography-derived indices of RV function and lower values of NT-proBNP (in contrast, worse echocardiographic parameters and increased NT-proBNP concentration were associated with lower SDNN values). It is a novel finding, and to our knowledge, has not yet been described in the literature regarding APE.

Most of the HRV parameters, including SDNN and SDANN, are assumed to express mainly sympathetic nervous system activity, whereas RMSSD and pNN50 were found to reflect rather the parasympathetic composition of the cANS [2,4]. Considering that in our study the relationship between the tested HRV parameters and APE risk status reached statistical significance, there is a need for further research in this area. Our results might indicate the prominent role of relative parasympathetic dysfunction in the course of APE.

6. Limitations

Our study also has several limitations. First, our study cohort consisted of only few individuals with high risk APE (we excluded them from the statistical analysis). Second, we observed a relatively good clinical status of patients with intermediate–high risk APE. It might have been a reason for the inconclusive incidence of arrhythmia and undetected syncope in the severe phase of APE during our observation, as well as the unclear results of comparison between different HRV parameters in both analyzed risk groups. Third, the relationship between HRV and echocardiographic markers of RV overload reached statistical significance, but there is no proven causality between them, which makes their results hypothesis-generating. Moreover, it remains unclear whether more and stronger associations between HRV parameters and APE prognosis could be found in larger study cohorts, with more representative proportions of individual APE risk categories, especially with more patients at high risk. Fourth, the observation time was short, up to 24–48 h

after admission, with no follow-up in our protocol. Therefore, it is not possible to predict adverse events in the long-term. Fifth, in our analysis, we skipped the assessment of cardiac troponins because during the study the methods of laboratory assessment in our center, and thus, normal values changed (standard high-sensitive troponins). Sixth, another possible limitation is the lack of frequency-domain (power spectral) HRV analysis. However, we are convinced that well-performed time-domain HRV is sufficient for the first line cANS function evaluation. In addition, frequency-domain analysis should be performed under controlled registration conditions, preferably in a laboratory, similar for all patients, which was not possible and planned in our study protocol. It is important to take into account that all the conditions, such as concomitant clinical diseases, medications taken or the time of admission of the patient to the ward, will have a significant impact on the results of such an analysis and will make the interpretation of the results difficult and error-prone.

7. Conclusions

We revealed a significant association between time-domain HRV parameters and echocardiographic, as well as biochemical signs of RV overload. Moreover, some HRV parameters were associated with the clinical risk classification of APE, differing significantly between groups with intermediate and low risk of early mortality. As Holter monitoring with HRV analysis is an easy-to-obtain and cost-effective diagnostic method, our observations indicate the need for further evaluation to determine the clinical significance and standardization of HRV analysis in patients with acute pulmonary embolism.

Author Contributions: Conceptualization, P.B.; data curation, P.B., M.L., M.S., B.K. and J.W.; formal analysis, M.L.; investigation, P.B., M.S., B.K. and J.W.; methodology, P.B., M.L. and P.P.; project administration, P.B. and P.P.; supervision, P.B. and P.P.; writing—original draft, P.B. and M.L.; writing—review and editing, P.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study was conducted in accordance with the amended Declaration of Helsinki and approved by the local independent ethics board.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: No publicly archived datasets were analyzed or generated during the study.

Conflicts of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

References

1. Konstantinides, S.V.; Meyer, G.; Becattini, C.; Bueno, H.; Geersing, G.J.; Harjola, V.-P.; Huisman, M.V.; Humbert, M.; Jennings, C.S.; Jiménez, D.; et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.* **2020**, *41*, 543–603. [CrossRef] [PubMed]
2. Huikuri, H.V.; Stein, P.K. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2013**, *56*, 153–159. [CrossRef]
3. Lisicka, M.; Radochońska, J.; Bienias, P. Arrhythmias and autonomic nervous system dysfunction in acute and chronic diseases with right ventricle involvement. *Folia Cardiologica* **2019**, *14*, 445–455. [CrossRef]
4. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation* **1996**, *93*, 1043–1065.
5. Lang, R.M.; Badano, L.P.; Mor-Avi, V.; Afilalo, J.; Armstrong, A.; Ernande, L.; Flachskampf, F.A.; Foster, E.; Goldstein, S.A.; Kuznetsova, T.; et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **2015**, *16*, 233–270. [CrossRef]
6. Kurnicka, K.; Lichodziejewska, B.; Goliszek, S.; Dzikowska-Diduch, O.; Zdończyk, O.; Kozłowska, M.; Kostrubiec, M.; Czurzyński, M.; Palczewski, P.; Grudzka, K.; et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2016**, *29*, 907–913. [CrossRef]
7. Hayano, J.; Yuda, E. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *J. Physiol. Anthropol.* **2019**, *38*, 3. [CrossRef]
8. Shaffer, F.; Ginsberg, J.P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front. Public Health* **2017**, *5*, 258. [CrossRef]

9. Bienias, P.; Kostrubiec, M.; Rymarczyk, Z.; Korczak, D.; Ciurzynski, M.; Kurzyna, M.; Torbicki, A.; Fijałkowska, A.; Pruszczyk, P. Severity of arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension is associated with impairment of heart rate turbulence. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **2015**, *20*, 69–78. [CrossRef]
10. Bienias, P.; Ciurzynski, M.; Kostrubiec, M.; Rymarczyk, Z.; Kurzyna, M.; Korczak, D.; Roik, M.; Torbicki, A.; Fijałkowska, A.; Pruszczyk, P. Functional class and type of pulmonary hypertension determinate severity of cardiac autonomic dysfunction assessed by heart rate variability and turbulence. *Acta Cardiol.* **2015**, *70*, 286–296. [CrossRef] [PubMed]
11. Witte, C.; Meyer Zur Heide Genannt Meyer-Arend, J.U.; Andrié, R.; Schrickel, J.W.; Hammerstingl, C.; Schwab, J.O.; Nickenig, G.; Skowasch, D.; Pizarro, C. Heart Rate Variability and Arrhythmic Burden in Pulmonary Hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2016**, *934*, 9–22. [CrossRef] [PubMed]
12. Peters, E.L.; Bogaard, H.J.; Vonk Noordegraaf, A.; de Man, F.S. Neurohormonal modulation in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* **2021**, *58*, 2004633. [CrossRef]
13. Stratmann, G.; Gregory, G.A. Neurogenic and humoral vasoconstriction in acute pulmonary thromboembolism. *Anesth. Analg.* **2003**, *97*, 341–354. [CrossRef] [PubMed]
14. Paula-Ribeiro, M.; Ribeiro, I.C.; Aranda, L.C.; Silva, T.M.; Costa, C.M.; Ramos, R.P.; Ota-Arakaki, J.S.; Cravo, S.L.; Nery, L.E.; Stickland, M.K.; et al. Carotid chemoreflex activity restrains post-exercise cardiac autonomic control in healthy humans and in patients with pulmonary arterial hypertension. *J. Physiol.* **2019**, *597*, 1347–1360. [CrossRef] [PubMed]
15. Okólska, M.; Łach, J.; Matusik, P.T.; Pajak, J.; Mroczek, T.; Podolec, P.; Tomkiewicz-Pajak, L. Heart Rate Variability and Its Associations with Organ Complications in Adults after Fontan Operation. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 4492. [CrossRef]
16. Folsom, A.R.; Lutsey, P.L.; Pope, Z.C.; Fashanu, O.E.; Misialek, J.R.; Cushman, M.; Michos, E.D. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Resting heart rate and incidence of venous thromboembolism. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* **2019**, *4*, 238–246. [CrossRef]
17. Awotoye, J.; Fashanu, O.E.; Lutsey, P.L.; Zhao, D.; O'Neal, W.T.; Michos, E.D. Resting heart rate and incident venous thromboembolism: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Open Heart* **2020**, *7*, e001080. [CrossRef]
18. Khan, A.A.; Lip, G.Y.H.; Shantsila, A. Heart rate variability in atrial fibrillation: The balance between sympathetic and parasympathetic nervous system. *Eur. J. Clin. Invest.* **2019**, *49*, e13174. [CrossRef]
19. Ng, A.C.; Adikari, D.; Yuan, D.; Lau, J.K.; Yong, A.S.; Chow, V.; Kritharides, L. The Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0150448. [CrossRef]
20. Krajewska, A.; Ptaszynska-Kopczynska, K.; Kiluk, I.; Kosacka, U.; Milewski, R.; Krajewski, J.; Musial, W.J.; Sobkowicz, B. Paroxysmal Atrial Fibrillation in the Course of Acute Pulmonary Embolism: Clinical Significance and Impact on Prognosis. *Biomed. Res. Int.* **2017**, *2017*, 5049802. [CrossRef]
21. Majos, E.; Dąbrowski, R.; Szwed, H. The right ventricle in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Cardiol. J.* **2013**, *20*, 220–226. [CrossRef]
22. Radochońska, J.; Lisicka, M.; Bienias, P. The purpose of electrocardiography in acute and chronic diseases with right ventricular involvement. *Folia Cardiol.* **2019**, *14*, 572–582. [CrossRef]
23. Keller, K.; Beule, J.; Balzer, J.O.; Dippold, W. Syncope and collapse in acute pulmonary embolism. *Am. J. Emerg. Med.* **2016**, *34*, 1251–1257. [CrossRef] [PubMed]
24. Liesching, T.; O'Brien, A. Significance of a syncopal event. Pulmonary embolism. *Postgrad. Med.* **2002**, *111*, 19–20. [CrossRef] [PubMed]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

6.4 Lisicka M i wsp. The role of short- and long-term electrocardiography in the additional assessment of severity and prognosis in patients with non-high risk acute pulmonary embolism.

ORIGINAL PAPPER/PRACA ORYGINALNA

Folia Cardiologica 2024, 19
DOI: 10.5603/fo.98566
Copyright © 2024 Via Medica
ISSN 2353-7752
e-ISSN 2353-7760

The role of short- and long-term electrocardiography in the additional assessment of severity and prognosis in patients with non-high risk acute pulmonary embolism

Rola krótko- i długoterminowej rejestracji elektrokardiograficznej
w dodatkowej ocenie ciężkości i rokowania u pacjentów
z ostrą zatorowością płucną niewysokiego ryzyka

Monika Lisicka¹, Tomasz Cader², Marta Skowrońska¹, Bartosz Karolak¹,
Piotr Pruszczyk¹, Piotr Bienias¹

¹Department of Internal Medicine and Cardiology, Medical University of Warsaw, Poland

²Students' Scientific Association Zator at the Department of Internal Medicine and Cardiology, Medical University of Warsaw, Poland

Abstract

Introduction. In acute pulmonary embolism (APE), various abnormalities are reported in short- and long-term electrocardiographic monitoring. However, their importance in determining the severity and prognosis of APE is not well understood.

Materials and methods. Patients with confirmed non-high-risk APE were included in the study. Immediately after admission, standard examinations along with 12-lead electrocardiogram (ECG), echocardiography, cardiac troponin and NT-proBNP concentration and 24-hour Holter monitoring with assessment of heart rate variability were performed.

Results. Of the 204 patients, 197 were finally examined, aged 59 years (Q1–Q3: 44–73), and 54% were women. According to recent guidelines 59 (30%) patients were classified into low risk of early mortality, 66 (34%) into intermediate-low, and 72 (36%) into intermediate-high categories. Significant differences in the ECG evaluation were revealed between the groups of patients with low, intermediate-low and intermediate-high risk APE for the following parameters: S1Q3T3 patterns ($p = 0.02$), limb leads voltage < 5 mm ($p = 0.02$), inverted T waves in V1–V4 ($p = 0.0002$), ST-segment depression in V1–V4 ($p = 0.04$), as well as for ECG without abnormalities ($p = 0.0005$). Moreover, in examined groups, significant differences were noted for most of the Holter-derived cardiac autonomic tone parameters.

Conclusions. The authors confirmed the potentially important role of electrocardiography in managing patients with newly diagnosed APE. The present results suggest the potential usefulness of these methods in an indirect estimation of the severity of APE, which may be useful before biomarkers or echocardiography results are available. Observed was also more impaired cardiac autonomic tone, along with increasing severity of APE. These findings indicate the need for further evaluation to determine the clinical significance of the study results.

Keywords: acute pulmonary embolism, electrocardiography, Holter monitoring, heart rate variability, early mortality risk

Folia Cardiologica 2024; 19: 177–187

Address for correspondence: Piotr Bienias, MD, PhD, Department of Internal Medicine and Cardiology, Medical University of Warsaw, 02-005 Warsaw, Lindleya 4, Poland, phone: +48225021144, fax: +48225022142, e-mail: pbienias@mp.pl

Received: 17.12.2024 Accepted: 06.05.2024 Early publication date: 16.07.2024

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

Introduction

Despite continuous improvement in diagnostic and therapeutic capabilities, venous thromboembolism with its most prominent manifestation i.e. acute pulmonary embolism (APE), remains the third most frequent acute cardiovascular event, with an annual incidence of 100–200 per 100,000 population [1]. Various patterns in the 12-lead electrocardiogram (ECG) are recognized to be associated with APE, however, their role in managing patients with APE has not been elucidated yet [2]. On the other hand, data on 24-hour Holter monitoring or other long-term electrocardiography monitoring in the assessment of the clinical status and prognosis of patients with APE is sparse, thus limiting its practical application.

Therefore, this study was performed to assess the usability of short- and long-term electrocardiography in determining the clinical status and evaluating the prognosis of patients with APE. In the previous study, the authors proved a significant association between a more severe clinical presentation of APE and impaired heart rate variability (HRV) parameters, obtained during 24-hour Holter monitoring [3]. In the current study, the focus was on determining the role of different types of electrocardiographic methods in assessing the clinical severity and short-term prognosis of patients with APE. To the authors' knowledge, such a complex electrocardiographic approach in the early stages of APE, which includes both a standard 12-lead ECG and sophisticated 24-hour Holter monitoring with HRV analysis, is completely novel and has not been previously presented in the literature.

Materials and methods

Study population

A prospective, single-centre, cross-sectional observational study was conducted over 9 years. At baseline, adult patients admitted to the study intensive cardiac care unit due to APE were enrolled. Each APE diagnosis was confirmed by diagnostic imaging, mainly computed tomography pulmonary angiogram (CTPA). According to protocol, detailed clinical assessment along with laboratory tests (including NTproBNP and cardiac troponin levels) and 12-lead ECG were done at admission, while transthoracic echocardiography and 24-h Holter monitoring were performed within the first 24 hours (in few cases within the initial 48 hours).

Afterwards, the prognosis of APE was determined according to recent European Society of Cardiology (ESC) guidelines [4]. In terms of the present data analysis, a retrospective assignment to risk categories defined in the 2019 ESC Guidelines for the Management of APE was done. Patients with symptoms of haemodynamic instability were classified as high-risk and were not included in the study. Patients were treated according to contemporary ESC guidelines.

No deaths were observed in the non-high-risk APE study population during hospitalization.

At enrolment, all patients gave their informed consent to participate in the study. This study was conducted in accordance with the amended Declaration of Helsinki and approved by the local ethics board.

Echocardiography, 12lead electrocardiography, and 24-hour Holter monitoring

Transthoracic echocardiography was performed using a Philips iE33 ultrasound system (Philips Medical System, Andover, MA, USA) with a 2.53.5 MHz transducer. Patients were examined in the left lateral position. All standard dimensions, valve morphology and function, left ventricular ejection fraction (LVEF), and all required right heart parameters were evaluated by experienced experts in echocardiography and assessed according to the current American and European recommendations [5]. Emphasis on right ventricle (RV) parameters was placed, including RV, AcT, TAPSE, RVSP and IVC (full explanation of abbreviations in the footnote to Table 1).

Standard 12-lead ECG was obtained using an ECGdevice (Philips, Page Trim III, NL) at 25 mm/second paper speed. Careful analysis of electrocardiograms was performed before reviewing the APE diagnosis by qualified cardiologists or trained students, according to guidelines based on the American Heart Association, the American College of Cardiology Foundation and the Heart Rhythm Society Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram, published in six parts in 2007–2009. The focus was on the presence of signs which are well known to be associated with right ventricular overload in APE: tachycardia > 100 bpm, right axis deviation, right bundle branch block (RBBB), qR pattern in V1 lead, S1Q3T3 and S1S2S3 patterns, notches S waves in V1–V2 leads, P pulmonale occurrence, limb leads voltage < 5 mm, inverted T-waves in V1–V4 leads, ST-segment depression in V1–V4 leads, ST-segment elevation in aVR and/or V1 leads and supraventricular arrhythmias (SVA in ECG). SVA was a merged group which included supraventricular ectopic beats, supraventricular tachycardia, and atrial fibrillation (AF) or flutter (Table 2).

Performed was also 24-hour Holter monitoring with HRV analysis using 3-channel digitized recordings (Lifecard CF, Spacelabs Healthcare, Snoqualmie, WA, USA). Qualified specialist performed routine evaluations of heart rates and various arrhythmias using careful manual review and filtering algorithms (Sentinel Impresario, Spacelabs Healthcare, USA). In addition, time-domain HRV analysis was done and indices representing both sympathetic and parasympathetic function of the cardiac autonomic nervous system (cANS) were calculated. The following 4 indices were included in the study: SDNN, SDANN, RMSSD, and triangular index (full explanation of abbreviations in the footnote

Table 1. Patient characteristics by severity of acute pulmonary embolism (APE) category on admission: general characteristics, echocardiographic parameters and cardiac biomarkers.

Characteristic	All APE patients (n = 197)	Low-risk APE (n = 59)	Intermediate low-risk APE (n = 66)	Intermediate high-risk APE (n = 72)	p-value
General characteristics					
Age (years)*	59 (44–73)	52 (31/73)	59 (44–70)	61 (49–74)	0.12 ^{KW}
Females (no., %)	106 (54%)	31 (53%)	35 (53%)	40 (56%)	0.91 ^F
Systolic blood pressure [mmHg]*	130 (120–140)	130 (117–140)	132 (128–140)	127 (120–138)	0.03 ^{KW}
Pairwise comparison ^{CI}		A, B	B	A	
Echocardiographic parameters of right ventricular overload					
RV [mm]	37.0 ± 6.8	32.9 ± 4.9	34.9 ± 5.0	42.3 ± 6.2	< 0.000001 ^A
Pairwise comparisons ^{FLSD}		A	B	C	
AcT [ms]	83 ± 29	106 ± 24	87 ± 27	61 ± 16	< 0.01 ^A
Pairwise comparisons ^{FLSD}		C	B	A	
TAPSE [mm]	21.0 ± 4.4	23.7 ± 3.2	21.6 ± 3.8	18.1 ± 4.1	< 0.000001 ^A
Pairwise comparisons ^{FLSD}		C	B	A	
RVSP [mmHg]	42.4 ± 21.1	26.3 ± 6.8	44.7 ± 26.3	53.5 ± 14.7	< 0.000001 ^A
Pairwise comparisons ^{FLSD}		A	B	C	
IVC [mm]	15.7 ± 4.1	13.9 ± 2.9	15.4 ± 3.9	17.4 ± 4.4	0.000004 ^A
Pairwise comparisons ^{FLSD}		A	B	C	
Biomarkers of right ventricular overload					
Abnormal cTn (no., %)*	134 (68.0%)	0 (0%)	62 (95.5%)	72 (100%)	-
NT-proBNP [pg/mL]	1465 ± 2051	153 ± 110	1668 ± 1568	2355 ± 2660	< 0.000001 ^A
Pairwise comparisons ^{FLSD}		A	B	C	

*value expressed as median with interquartile range. **abnormal cTn – at least one elevated cardiac troponin T or cardiac troponin I level, regardless of whether it was performed in the study or another centre, and also regardless of the laboratory method. Test of significance: p-value: KW – Kruskal-Wallis one-way Analysis of Variance, F – chi-square or Fisher's exact test, A – one-way ANOVA for independent groups. Pairwise comparisons: CI – Test POST-HOC Conover-Iman, FLSD – Test POST-HOC Fisher's LSD, similar letters – insignificant difference, different letters – significant difference. AcT – pulmonary velocity acceleration time; cTn – cardiac troponin; IVC – inferior vena cava diameter; NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level; RV – right ventricle diameter; RVSP – right ventricular systolic pressure; TAPSE – tricuspid annulus plane systolic excursion

to Table 3). The choice of the subsequent parameters is considered sufficient for time-domain HRV analysis due to their strict correlation with other parameters [6].

Statistical analysis

IBM SPSS Statistics (version: 28.0.1.0[142]) and PQStat (version: 1.8.6.) were used to perform statistical analyses and to prepare all the visualizations. The Shapiro-Wilk test was used to examine if a variable was normally distributed. All the numerical values, which did not have a normal distribution, are presented as median and the first and third quartiles (Q_1 – Q_3). Values characterized by a normal distribution are presented as means and standard deviations, while qualitative variables are presented as raw numbers and percentages. P-values below 0.05

are considered statistically significant. For interval scale variables that do not meet the condition of normal distribution and for all variables not characterized by a normal distribution the Kruskal-Wallis one-way Analysis of Variance test was used, while for quantitative variables with normal distribution, the one-way ANOVA test was employed. For nominal or independent variables the chi-square/Fisher's exact test was used. For variables characterized by a normal distribution, the POST-HOC Fisher's LSD, while for variables with a non-normal distribution, the POST-HOC Conover-Iman tests were performed. To estimate the relationship between the parameters, correlation coefficients were calculated. For quantitative variables, Spearman's rank correlation coefficient was used, while for the correlation of qualitative and quantitative variables, the eta correlation was used.

Table 2. Patient characteristics by acute pulmonary embolism (APE) severity category on admission: 12-lead electrocardiographic features and its various abnormalities.

Characteristic	All APE patients (n = 197)	Low-risk APE (n = 59)	Intermediate-low- risk APE (n = 66)	Intermediate-high risk APE (n = 72)	p-value
Mean heart rate [bpm]*	80 (70-93)	79 (66-88)	78 (68-95)	83 (73-95)	0.10 ^{KW}
Sinus rhythm (no., %)	192 (97%)	56 (95%)	64 (97%)	72 (100%)	0.21
Tachycardia > 100 bpm (no., %)	28 (14%)	5 (8%)	13 (20%)	10 (14%)	0.22
Right axis deviation (no., %)	14 (7%)	3 (5%)	3 (5%)	8 (11%)	0.32
Right bundle branch block (no., %)	10 (5%)	4 (7%)	2 (3%)	4 (6%)	0.64
qR complexes in V1 (no., %)	17 (9%)	5 (8%)	2 (3%)	10 (14%)	0.14
S1Q3T3 pattern (no., %)	53 (27%)	12 (20%)	13 (20%)	28 (39%)	0.02
S1S2S3 pattern (no., %)	16 (8%)	5 (8%)	5 (8%)	6 (8%)	0.98
Notched S wave in V1–V2 (no., %)	28 (14%)	10 (17%)	7 (11%)	11 (15%)	0.64
P pulmonale (no., %)	6 (3%)	1 (2%)	4 (6%)	1 (1%)	0.21
Limb leads voltage < 5 mm (no., %)	11 (6%)	0 (0%)	3 (5%)	8 (11%)	0.02
Inverted T waves in V1–V4 (no., %)	68 (35%)	12 (20%)	18 (27%)	38 (53%)	0.0002
ST-segment depression in V4–V6 (no., %)	19 (10%)	3 (5%)	4 (6%)	12 (17%)	0.04
ST-segment elevation in aVR and/or V1 (no., %)	47 (24%)	9 (15%)	18 (27%)	20 (28%)	0.33
SVA in ECG (no., %)	10 (5%)	1 (2%)	1 (2%)	8 (11%)	0.01
Normal ECG (no., %)	24 (12%)	14 (24%)	9 (14%)	1 (1%)	0.0005

*value expressed as median with interquartile range. Test of significance, p-value: chi-square or Fisher's exact test, KW – Kruskal-Wallis one-way Analysis of Variance. SVA in ECG – supra ventricular arrhythmias in standard electrocardiography (including supraventricular ectopic beats, supraventricular tachycardia and/or atrial fibrillation/flutter).

To maintain clarity of the results, the analysed variables were divided into three parts, representing consecutive diagnostic steps.

Results

The present study population consisted of 204 participants, who were assigned to risk categories according to the recent ESC guidelines. Seven patients were excluded due to missing data. Finally, 197 patients remained in the analysis and were divided into 3 groups according to ESC risk categories: the first group – low-risk APE (59 patients, 30%), the second – intermediate-low-risk (66 patients, 34%) and the third – intermediate-high-risk (72 patients, 36%).

From the first part of analysed variables, only systolic blood pressure significantly differed between the studied groups ($p = 0.03$) (Table 1). The results of this analysis are also shown graphically as box plots (Figure 1).

From the second part of analysed variables significant differences were found between the risk groups for the following parameters: S1Q3T3 patterns ($p = 0.02$), limb leads voltage < 5 mm ($p = 0.02$), inverted T waves in V1–V4 ($p = 0.0002$), ST-segment depression in V1–V4 leads ($p = 0.04$), SVA in ECG ($p = 0.01$), as well as for ECG without any abnormalities ($p = 0.0005$). The results are presented

in Table 2, and graphically for parameters for which the differences were statistically significant in Figure 2.

From the third part of assessed variables, significant differences were noted for VEB and SVEB occurrence between risk groups ($p = 0.03$ and $p = 0.02$, respectively). Nevertheless, no significant differences were observed for ns-VT and nsSVT/PAF/PAFI occurrence. Results are presented in Table 3. For the HRV analysis, statistical differences between the three studied groups were noted for all parameters, except for RMS-SD. These differences are graphically presented using box plots (Figure 2). The correlation coefficients between echocardiographic parameters, NTproBNP levels, and results of 24-hour Holter monitoring including HRV indices (Table 4) are also presented.

Discussion

This study aimed to evaluate the usefulness of different electrocardiographic tools in additionally assessing the severity and prognosis of patients with early-stage APE. Significant associations were revealed between various examined ECG signs and indices and APE severity. The present study provides promising results with potential clinical value in assessing the prognosis of APE, especially before cardiac biomarkers and echocardiography become

Table 3. Patient characteristics by acute pulmonary embolism (APE) severity category on admission: 24-hour Holter monitoring standard assessment and time-domain heart rate variability analysis data.

Characteristic	All APE patients (n = 197)	Low-risk APE (n = 59)	Intermediate low- risk APE (n = 66)	Intermediate high risk APE (n = 72)	p-value
Standard 24-Holter monitoring assessment					
Sinus rhythm (no., %)	190 (96%)	55 (93%)	65 (98%)	70 (97%)	0.32 ^F
VEB [n/24h]*	10 (1–145)	4 (1–24)	15 (2–104)	14 (2–285)	0.03
Pairwise comparisons		A	A, B	B	
ns-VT (no., %)	13 (7%)	3 (5%)	3 (5%)	7 (10%)	0.42 ^F
SVEB [n/24h]*	28 (5–173)	17 (257)	32 (7–239)	38 (8–199)	0.02
Pairwise comparisons		A	B	B	
nsSVT/PAF/PAFI (no., %)	84 (43%)	20 (34%)	31 (47%)	33 (46%)	0.31 ^F
Time-domain heart rate variability evaluation					
Mean heart rate [bpm]*	75 (69–87)	74 (67–82)	74 (66–85)	79 (71–89)	0.04
Pairwise comparisons		A	A	B	
SDNN [ms] *	97 (73–130)	114 (93–146)	90 (72–133)	81 (64–115)	0.001
Pairwise comparisons		B	A	A	
SDANN [ms] *	87 (64–114)	100 (81–125)	81 (64–119)	76 (58–106)	0.01
Pairwise comparisons		B	A, B	A	
RMS-SD [ms] *	26 (21–36)	26 (22–38)	29 (21–36)	25 (19–32)	0.15
Triangular Index*	13 (10–19)	16 (12–20)	12 (11–19)	12 (9–16)	0.02
Pairwise comparisons		B	A, B	A	

*value expressed as median with interquartile range. Test of significance: p-value; Kruskal–Wallis one-way Analysis of Variance, F – chi-square or Fisher's exact test, pairwise comparisons (Test POST-HOC Conover-Iman); similar letters = insignificant difference, different letters = significant difference. ns-SVT/PAF – patients presenting non-sustained episodes of supraventricular tachycardia and/or paroxysmal atrial fibrillation/flutter in 24-h Holter monitoring; ns-VT – patients presenting episodes of non-sustained ventricular tachycardia in 24-hour Holter monitoring; RMS-SD – root mean square standard deviation; SDANN – standard deviation of five-minute mean N-N interval; SDNN – standard deviation of intervals of all normal beats; SVEB – number of supraventricular premature beats in 24-h Holter monitoring; Triangular Index – integral of the density of the NN interval histogram divided by its height; VEB – number of ventricular premature beats in 24-hour Holter monitoring.

available. The ECG is a prompt, easy to obtain and low-cost examination. Likewise, taking the present findings into account, Holter monitoring also remains a cost-effective examination with a valuable impact on establishing prognosis in patients with APE. The large cohort of included patients is also worth underlining, although the vast majority of patients were enrolled in the study before the currently used therapeutic strategy, which includes, among others, interventional treatment in the pulmonary circulation, and potential pre-emptive administration of thrombolytic treatment in patients at high risk of cardiogenic shock.

Several ECG phenomena are connected with APE [7]. In the study conducted on over 350 individuals, Kukla et al. observed significantly more frequent occurrence of atrial fibrillation, right axis deviation, S1Q3T3, RBBB, ST segment depression in leads V4–V6, ST segment depression in lead I, negative T waves in leads V1–V3, negative T waves in leads V4–V6 and negative T waves in leads III in patients with intermediate and high-risk APE, in comparison to individuals with low-risk APE. What is more, some of the above-mentioned ECG signs remained independent predictors of death and complications during hospitalization [8].

In the present study population, similar abnormalities in ECG were seen, however, no deaths were observed during hospitalization.

In the systematic review of 39 studies, including 9198 patients, ECG features that were found to be good predictors for in-hospital mortality in patients with APE included S1Q3T3, complete RBBB, T-wave inversion, right axis deviation, and AF [9]. It is also considered to be useful in assessing prognosis in APE, including the risk of cardiogenic shock. Another study, conducted on 500 individuals with APE, including 92 patients with cardiogenic shock, revealed that low QRS voltage, RBBB, and ST-segment elevation in lead V1 were statistically significant predictors of cardiogenic shock, even in the multivariate analysis [10]. ECG is also reported to be of special potential prognostic value in elderly APE patients [11].

In the present study, the potential role of short-term ECG in complementing the diagnosis and prognosis of APE was also examined. An increase was found in the incidence of some ECG signs as the prognosis of APE worsened, such as the occurrence of S1Q3T3 patterns, limbs lead voltage of < 5 mm, inverted T waves in V1–V4, ST-segment depression

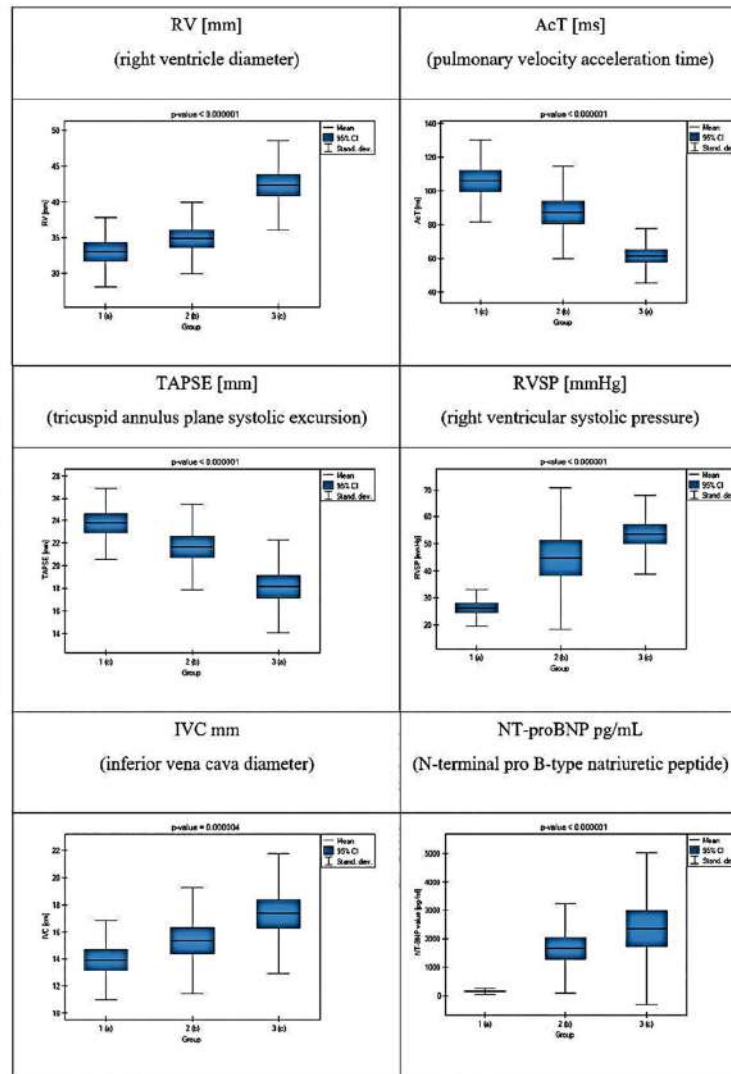


Figure 1: Boxplots of comparisons of selected echocardiographic parameters of right ventricular overload and NT-proBNP concentration for three subgroups of patients with acute pulmonary embolism: with low risk (group 1), intermediate-low risk (group 2), and intermediate-high risk (group 3); above plots p-values for comparisons, abbreviations explained in the Figure.

value expressed as mean with standard deviation

Test of significance, p-value: one-way ANOVA for independent groups

pairwise comparisons (Test POST-HOC Fisher's LSD): similar letters = insignificant difference, different letters = significant difference

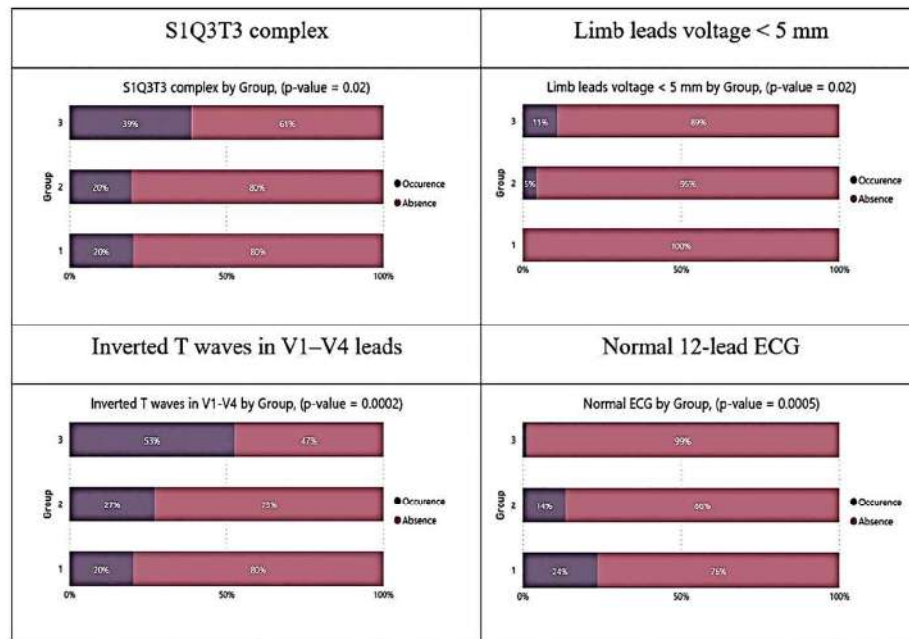


Figure 2: Comparisons of the occurrence of selected electrocardiographic signs for three groups of patients with acute pulmonary embolism: with low risk (group 1), intermediate-low risk (group 2), and intermediate-high risk (group 3); above charts p-values for comparisons.

in V4-V6, as well as the occurrence of supraventricular arrhythmias. What is especially important, in the present study population, standard ECG without any meaningful abnormalities was extremely uncommon in patients with intermediate-high risk APE. Given the inconsistent findings of characteristics for APE symptoms in other short-term ECG reports, 12-lead ECG without any abnormalities potentially appears useful in excluding more severe forms of APE and may play a potential supportive role in selecting patients who may benefit from a home treatment strategy. However, it should be emphasized that there is currently no clinical data on which such an ECG-based strategy could be applied.

As opposed to the role of standard ECG, limited data is presenting 24-hour monitoring and HRV assessment in managing patients with APE. The present results are consistent with the few reports indicating a more frequent occurrence of arrhythmias in patients with more severe APE [12]. Furthermore, Bienias et al. previously reported an association between decreased HRV and severity of pulmonary hypertension of various aetiology, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) [13, 14].

Decreased HRV parameters have also been reported in patients with APE, and some studies present their prognostic role in thromboembolism [14, 15]. The observation of impaired HRV indices was also presented in the authors' previous study on a smaller group of patients with confirmed APE [3]. The main explanation for subsequent observations is a complex deterioration of the cANS function, which occurs in both acute and chronic overload of the RV [16, 17]. In the current study, the authors confirmed their speculations and proved that impaired cANS function, as expressed by Holter-derived HRV parameters, is associated with the severity of APE.

In Holter evaluation were also observed significantly more frequent VEBs in patients with intermediate-risk APE, when compared to subjects with low risk. It is consistent with previous reports that enlighten more frequent occurrences of various arrhythmias in individuals with APE [18]. However, in the present study population, relevant or potentially life-threatening arrhythmia in Holter monitoring occurred only in a few cases, without statistical significance. In other studies, reduced HRV is also described as a prognostic factor of various arrhythmia, including

Table 4. Spearman's/Eta rank correlation coefficient between echocardiographic parameters of right ventricular overload along with N-terminal-pro-B-type-natriuretic-peptide and results of 24-hour Holter monitoring with time-domain heart rate variability parameters for all non-high-risk acute pulmonary embolism (APE) patients (n = 197)

	RV [mm]	AcT [ms]	TAPSE [mm]	RVSP [mmHg]	IVC [cm]	NT-proBNP [pg/ml]
Sinus rhythm ^a	0.13, p = 0.08	0.13, p = 0.15	0.04, p = 0.53	0.11, p = 0.12	0.04, p = 0.53	0.02, p = 0.77
SVEB [n] ^b	-0.002, p = 0.97	-0.17, p = 0.02	-0.04, p = 0.54	0.24, p = 0.001	0.09, p = 0.23	0.24, p = 0.001
nsSVT/PAF ^c	0.05, p = 0.46	0.16, p = 0.03	0.003, p = 0.97	0.11, p = 0.12	0.18, p = 0.01	0.14, p = 0.05
VEB [n] ^d	0.03, p = 0.63	-0.17, p = 0.01	-0.13, p = 0.08	0.20, p = 0.01	0.08, p = 0.27	0.23, p = 0.001
ns-VT [n] ^e	0.11, p = 0.13	0.06, p = 0.41	0.05, p = 0.48	0.01, p = 0.89	0.03, p = 0.65	0.02, p = 0.77
mRR [ms] ^f	0.03, p = 0.69	0.14, p = 0.05	0.16, p = 0.03	-0.14, p = 0.05	-0.12, p = 0.1	-0.11, p = 0.13
SDNN [ms] ^g	-0.11, p = 0.17	0.23, p = 0.001	0.31, p = 0.00002	-0.36, p < 0.000001	-0.19, p = 0.01	-0.38, p < 0.000001
SDANN [ms] ^h	-0.07, p = 0.3	0.19, p = 0.01	0.29, p = 0.00004	-0.32, p = 0.000003	-0.17, p = 0.02	-0.37, p < 0.000001
RMS-SD [ms] ⁱ	-0.04, p = 0.56	0.10, p = 0.18	0.12, p = 0.08	-0.1, p = 0.15	-0.004, p = 0.95	-0.13, p = 0.07
Triangular Index ^j	-0.06, p = 0.37	0.22, p = 0.002	0.23, p = 0.001	-0.32, p = 0.00001	-0.18, p = 0.01	-0.37, p < 0.000001

SR_r – Spearman's rank correlation coefficient; E_r – Correlation relation eta. Abbreviation – see Table 1 & Table 3

severe ventricular and supraventricular arrhythmia, mainly AF [19, 20]. However, such an association was not observed in the present study group, which might be attributed to the lack of high-risk patients. Nevertheless, the present findings highlight the possible value of 24-hour Holter monitoring indices in improving the assessment of prognosis in patients with APE without cardiogenic shock. The present results also signal the potential role of cANS deterioration in the clinical course of APE, which is a completely unexplored topic of potentially significant practical importance.

Study limitations

A possible limitation of this study remains the absence of high-risk APE patients. In addition, observation of the study participants was limited to the time of their hospitalization without prolonged follow-up. Despite best efforts, due to

the long data collection period and potential various organizational constraints, it is possible that not all consecutive APE patients were included in the study. This may apply especially to patients in more severe conditions, including those with worse mental conditions, who could not consent to participate in the study. The above limitations may be one of the reasons for the lack of deaths due to APE during this study. Also, serum cardiac troponin concentration could not be included in the analysis due to several changes over the years in the laboratory measurement technique at the present study centre, making a comparison unfeasible. Therefore, every patient with at least one elevated cTnT or cTnI level, regardless of whether it was performed in the study or another centre, was treated as having an abnormal cTn level. Moreover, the relationship between electrocardiographic parameters and HRV with the severity of APE reached statistical significance, but the study did not demonstrate a causal relationship.

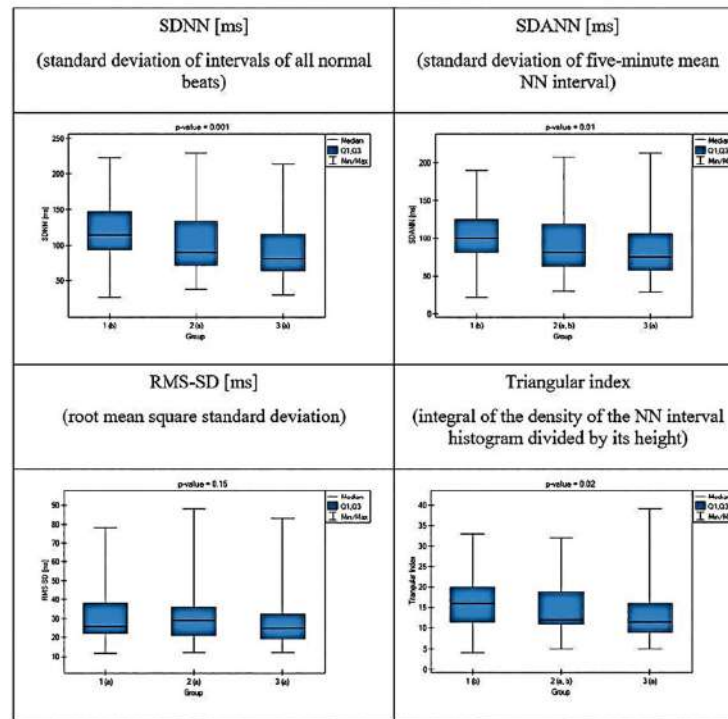


Figure 3: Boxplots of comparisons of results of time-domain heart rate variability parameters for three subgroups of patients with acute pulmonary embolism: with low risk (group 1), intermediate-low risk (group 2), and intermediate-high risk (group 3) – above plots p-values for comparisons, abbreviations explained in the figure.

value expressed as median with interquartile range

Test of significance, p-value: Kruskal-Wallis one-way Analysis of Variance

pairwise comparisons (Test POST-HOC Conover-Iman): similar letters = insignificant difference, different letters = significant difference

Conclusions

The study revealed significantly less frequent occurrence of ECG without any abnormalities in patients with intermediate-risk APE, especially in those from the intermediate-high-risk category. Moreover, 24-hour Holter monitoring with HRV analysis appears to be an additional and potentially important tool for assessing the prognosis in patients with APE, and, in the present study population, cANS function deteriorated with the severity of APE. The present findings indicate the need for further evaluation of short and long-term electrocardiography in patients with APE, to develop standardized procedures and establish their true clinical significance.

Additional information

Acknowledgements

The authors would like to thank all the doctors who took care of patients with APE during hospitalization, especially those from the intensive care unit and the echocardiography laboratory.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or non-profit sectors.

Streszczenie

Wstęp. U pacjentów z ostrą zatorowością płucną (OZP) opisywane są różne nieprawidłowości w zakresie krótko- i długo-terminowej rejestracji elektrokardiograficznej (EKG). Jednak ich rola w ocenie ciężkości choroby i szacowaniu rokowania pozostaje niejasna.

Materiały i metody. Do badania włączano kolejnych pacjentów z potwierdzoną OZP niewysokiego ryzyka. Po przyjęciu u pacjentów wykonywano badanie podmiotowe i przedmiotowe, a także 12 odprowadzeniowe EKG, echokardiografię, ocenę stężenia NT-proBNP oraz 24-h monitorowanie metodą Holtera.

Wyniki. Spośród 204 pacjentów do badania ostatecznie włączono 197, w wieku 59 lat (Q1–Q3: 44–73), 54% stanowiły kobiety. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi u 59 (30%) pacjentów stwierdzono OZP niskiego ryzyka, u 66 (34%) pośredniego niskiego, u 72 (36%) pośredniego wysokiego ryzyka. Pomiedzy grupami ryzyka stwierdzono istotne statystycznie różnice w częstości występowania: zespołów S1Q3T3 w EKG ($p = 0,02$), woltażu odprowadzeń kończynowych < 5 mm ($p = 0,02$), ujemnych załameków T w V1–V4 ($p = 0,0002$), obniżenia odcinków ST w V1–V4 ($p = 0,04$), a także w częstości występowania prawidłowego EKG ($p = 0,0005$). W badanych grupach obserwowano również istotne różnice wartości większości holterowskich parametrów odzwierciedlających funkcję układu autonomicznego serca.

Wnioski. W badaniu potwierdzono potencjalnie istotne znaczenie elektrokardiografii u chorych ze świeżo rozpoznaną OZP. Wyniki wskazują na możliwość wykorzystania rejestracji EKG w pośrednim szacowaniu ciężkości przebiegu OZP, co może zostać wykorzystane podczas oczekiwania na uzyskanie wyników biomarkerów i echokardiografii. Ponadto stwierdzono dysfunkcję układu autonomicznego serca, postępującą wraz z ciężkością OZP. Uzyskane rezultaty wymagają dalszego potwierdzenia oraz oceny przydatności klinicznej.

Słowa kluczowe: ostra zatorowość płucna; elektrokardiografia, monitorowanie metodą Holtera, zmienność rytmu serca, ryzyko wczesnego zgonu

Folia Cardiologica 2024; 19: 177–187

References

- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 2008; 28(3): 370–372. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.162545, indexed in Pubmed: 18296591.
- Qaddoura A, Digby GC, Kabali C, et al. The value of electrocardiography in prognosticating clinical deterioration and mortality in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2017; 40(10): 814–824. doi: 10.1002/clc.22742, indexed in Pubmed: 28628222.
- Lisicka M, Skowrońska M, Karolak B, et al. Heart rate variability impairment is associated with right ventricular overload and early mortality risk in patients with acute pulmonary embolism. *J Clin Med.* 2023; 12(3). doi: 10.3390/jcm12030753, indexed in Pubmed: 36769403.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS); The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019; 54(3). doi: 10.1183/13993003.01647-2019, indexed in Pubmed: 31473594.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imag-*
- ing. 2015; 16(3): 233–270. doi: 10.1093/ehjci/jev014, indexed in Pubmed: 25712077.
- Malik M, Bigger JT, Camm AJ, et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal.* 1996; 17(3): 354–381. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014868, indexed in Pubmed: 8737210.
- Radochońska J, Lisicka M, Bienias P. Zastosowanie elektrokardiografii w ostrych i przewlekłych chorobach z zajęciem prawej komory serca. *Folia Cardiologica.* 2019; 14(6): 572–582. doi: 10.5603/fc.a2019.0089.
- Kukla P, Długopolski R, Krupa E, et al. Electrocardiography and prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Cardiol J.* 2011; 18(6): 648–653. doi: 10.5603/cj.2011.0028, indexed in Pubmed: 22113752.
- Kukla P, Kosior DA, Tomaszewski A, et al. Correlations between electrocardiogram and biomarkers in acute pulmonary embolism: analysis of ZATPOL-2 registry. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2017; 22(4): e12439. doi: 10.1111/anec.12439, indexed in Pubmed: 28213932.
- Kukla P, McIntyre WF, Fijorek K, et al. Electrocardiographic abnormalities in patients with acute pulmonary embolism complicated by cardiogenic shock. *Am J Emerg Med.* 2014; 32(6): 507–510. doi: 10.1016/j.ajem.2014.01.043, indexed in Pubmed: 24602894.
- Bolt L, Lauber S, Limacher A, et al. Prognostic value of electrocardiography in elderly patients with acute pulmonary embolism. *Am J Med.* 2019; 132(12): e835–e843. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.05.041, indexed in Pubmed: 31247179.

12. Noubiap JJ, Nyaga UF, Middeldorp ME, et al. Frequency and prognostic significance of atrial fibrillation in acute pulmonary embolism: a pooled analysis. *Respir Med.* 2022; 199, doi: 10.1016/j.rmed.2022.106862, indexed in Pubmed: 35636098.
13. Bienias P, Kostrubiec M, Rymarczyk Z, et al. Severity of arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension is associated with impairment of heart rate turbulence. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2015; 20(1): 69–78, doi: 10.1111/anec.12169, indexed in Pubmed: 24903540.
14. Bienias P, Ciurzynski M, Kostrubiec M, et al. Functional class and type of pulmonary hypertension determinate severity of cardiac autonomic dysfunction assessed by heart rate variability and turbulence. *Acta Cardiol.* 2015; 70(3): 286–296, doi: 10.1080/ac.70.3.3080633, indexed in Pubmed: 26226702.
15. Digby GC, Kukla P, Zhan ZQ, et al. The value of electrocardiographic abnormalities in the prognosis of pulmonary embolism: a consensus paper. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2015; 20(3): 207–223, doi: 10.1111/anec.12278, indexed in Pubmed: 25994548.
16. Lisicka M, Rdachowska J, Bienias P. Arrhythmias and autonomic nervous system dysfunction in acute and chronic diseases with right ventricle involvement. *Folia Cardiologica.* 2019; 14(6): 456–466.
17. Stratzmann G, Gregory GA. Neurogenic and humoral vasoconstriction in acute pulmonary thromboembolism. *AnesthAnalg.* 2003; 97(2): 341–354, doi: 10.1213/01.ANE.0000068983.18131.F0, indexed in Pubmed: 12873915.
18. Witte C, Meyer Zur Heide Genannt Meyer-Arend JU, Andrieu R, et al. Heart rate variability and arrhythmic burden in pulmonary hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 934: 9–22, doi: 10.1007/5584_2016_18, indexed in Pubmed: 27241509.
19. Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013; 56(2): 153–159, doi: 10.1016/j.pcad.2013.07.003, indexed in Pubmed: 24215747.
20. Khan AA, Lip GYH, Shantsila A. Heart rate variability in atrial fibrillation: the balance between sympathetic and parasympathetic nervous system. *Eur J Clin Invest.* 2019; 49(11): e13174, doi: 10.1111/eci.13174, indexed in Pubmed: 31560809.

7. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I OGRANICZENIA BADANIA

7.1 Podsumowanie wyników i ich znaczenie kliniczne

W przeprowadzonym w ciągu kolejnych lat badaniu prospektywnym poddano ocenie wstępnej 204 chorych z APE hospitalizowanych w naszej Klinice. Wyniki dotyczące różnych aspektów elektrokardiograficznych oraz rejestracji holterowskiej z uwzględnieniem HRV przedstawiono w pełnotekstowych pracach oryginalnych początkowo dla 166 chorych (Publikacja Nr 3), a po zwiększeniu badanej grupy w trakcie dalszego trwania rekrutacji dla 197 chorych (Publikacja Nr 4). Szczegółowa prezentacja i omówienie wyników wraz z dyskusją zawarte są w powyższych Publikacjach.

Głównym celem badawczym Publikacji Nr 3 była ocena wyników uzyskanych w trakcie 24-godzinnej rejestracji holterowskiej oraz określenie potencjalnych zależności z innymi uznanymi parametrami wskazującymi na zwiększone ryzyko destabilizacji hemodynamicznej i zgonu u pacjentów z APE niewysokiego ryzyka. Wykazano, że w tej grupie chorych obserwuje się narastającą dysfunkcję układu autonomicznego serca wraz z nasileniem wykładników przeciążenia prawej komory serca, zarówno echokardiograficznych, jak i biochemicznych. Stwierdzono istotnie niższe wartości parametrów analizy czasowej HRV takich jak RMSSD ($p=0,02$) i pNN50 ($p=0,03$) oraz niższe, na granicy istotności statystycznej wartości SDNN ($p=0,05$) w grupie pacjentów z APE pośredniego ryzyka, w porównaniu z grupą niskiego ryzyka. Ponadto, w przeprowadzonej analizie regresji w ocenie jednoczynnikowej, wykazano znamienne statystycznie zależności pomiędzy wartością SDNN a wszystkimi ocenianymi echokardiograficznymi wykładnikami przeciążenia prawej komory oraz stężeniem NT-proBNP. Przeprowadzona analiza wieloczynnikowa potwierdziła istotny związek między wartością SDNN a wymiarem żyły głównej dolnej ($p=0,014$) oraz stężeniem NT-proBNP ($p=0,041$).

W Publikacji Nr 4 przedstawiono wyniki przeprowadzonej szczegółowej oceny licznych elementów standardowego zapisu EKG, jak również rejestracji holterowskiej u pacjentów z APE w odniesieniu do kategorii ryzyka zgonu. W Publikacji Nr 4 w stosunku do Publikacji Nr 3 zostały wyodrębnione oddzielne podgrupy pacjentów pośredniego-niskiego i pośredniego-wysokiego ryzyka. Oprócz oceny częstości występowania określonych nieprawidłowości elektrokardiograficznych w całej badanej grupie chorych z APE i w podgrupach ryzyka uwzględniono występowanie prawidłowego elektrokardiogramu jako jednej z ocenianych cech.

Wykazano, że wraz ze wzrastającym ryzykiem zgonu w przebiegu APE istotnie częściej występują następujące nieprawidłowości elektrokardiograficzne: zespoły S1Q3T3 ($p=0,02$), obniżenie woltażu odprowadzeń kończynowych <5 mm ($p=0,02$), odwrócone załamki T w odprowadzeniach V1-V4 ($p=0,0002$), obniżenia odcinków ST w odprowadzeniach V1-V4 ($p=0,04$) oraz występowanie jakiejkolwiek arytmii nadkomorowej w EKG ($p=0,01$). Przeprowadzona analiza wykazała również, że fakt stwierdzenia EKG bez znamiennych nieprawidłowości może się wiązać z dobrym rokowaniem, ponieważ zapisy takie występowały u jedynie 1% chorych w grupie pośredniego-wysokiego ryzyka, ale u aż 24% chorych w grupie niskiego ryzyka ($p=0.0005$). W całej zbadanej 197-osobowej grupie pacjentów z APE niewysokiego ryzyka prawidłowy EKG występował tylko u 24 (12%) chorych.

Przedstawione w Publikacji Nr 4 wyniki analizy holterowskiej uzupełniają wcześniejsze i przedstawione w Publikacji Nr 3 obserwacje. Powiększenie grupy badanej do 197 chorych i wyodrębnienie podgrup ryzyka dobitniej uwidocznilo zależności wynikające ze stanu hemodynamicznego na stwierdzone wyniki parametrów analizy czasowej HRV. W toku przeprowadzonych analiz wykazano, że wraz z gorszą kategorią ryzyka obserwuje się znamienne pogorszenie wartości SDNN ($p=0,001$), SDANN ($p=0,01$) i indeksu trójkątnego ($p=0,02$). Stwierdzono również znamienne korelacje pomiędzy powyższymi parametrami HRV a ocenianymi echokardiograficznymi wartościami parametrów wskazujących na przeciążenie prawej komory oraz stężeniem NT-proBNP.

7.2 Znaczenie kliniczne uzyskanych wyników i kierunki dalszych badań

Określenie dokładnego znaczenia klinicznego uzyskanych i przedstawionych w Publikacjach Nr 3 i N 4 wyników wymaga dalszej weryfikacji w toku przyszłych badań. Nasze badania miały charakter pionierski i nie obejmowały wszystkich koniecznych do wyciągnięcia jednoznacznych wniosków aspektów postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z APE, ale ich mocną stroną są duże grupy chorych poddanych analizie.

W naszych badaniach wykazaliśmy niebudzący wątpliwości związek między jednoznacznie uznanymi wskaźnikami ostrego przeciążenia prawej komory a funkcją układu autonomicznego serca, ocenianą przy użyciu analizy czasowej HRV. Warto podkreślić, że parametry echokardiograficzne opisujące funkcję i strukturę lewej komory, nie różniły się istotnie pomiędzy podgrupami chorych z APE o różnym ryzyku wczesnego zgonu, co pozwala wnioskować, że dysfunkcja cANS wykazana upośledzeniem HRV była głównie spowodowana przeciążeniem prawych jam serca.

Pytanie, które pozostaje bez odpowiedzi to, czy dysfunkcja cANS jest wtórna do występujących ostrych zaburzeń strukturalnych i hemodynamicznych w przebiegu APE, czy niezależnie współwystępująca i dodatkowo pogarszająca rokowanie w tej grupie chorych. Niezależnie od odpowiedzi na to pytanie, wykazany związek między dysfunkcją cANS a innymi elementami oceny określającej wczesne ryzyko zgonu w przebiegu APE, pozwala nakreślić kolejną, nie badaną w tej pracy hipotezę, że upośledzenie równowagi współczulno-przywspółczulnej może mieć znaczenie w rokowaniu w tej grupie chorych. Ta śmiała hipoteza ma uzasadnienie naukowe, ponieważ tego typu związek stwierdzano dotychczas nie tylko w licznych stanach chorobowych z dominującym zajęciem lewej, ale również prawej komory, co podkreślono w Publikacji Nr 1.

Omówienie w Publikacji Nr 2 i wykazanie w Publikacji Nr 4 istotnie częstszego występowania określonych nieprawidłowości w standardowym badaniu EKG u pacjentów ze świeżo rozpoznaną APE uzupełnia charakterystykę całokształtu obrazu klinicznego w przebiegu pierwszych godzin od rozpoznania tej jednostki chorobowej. Należy zwłaszcza podkreślić fakt istotnie częstszego występowania EKG bez jakichkolwiek nieprawidłowości w grupie chorych niskiego ryzyka zgonu, co może być potencjalnie wykorzystane przy modyfikacji w przyszłości algorytmów wczesnej stratyfikacji ryzyka.

Nasze badanie zaprojektowano i dane zbierano zanim dyskusja na temat domowego leczenia APE niskiego została podjęta w świecie kardiologicznym. Ze względu na krótki okres obserwacji nie możemy wykazać, czy fakt prawidłowego EKG z pierwszej doby po rozpoznaniu przekłada się na rokowanie w tej grupie chorych. Być może stwierdzenie prawidłowego EKG u chorych z jednoznacznym rozpoznaniem APE w badaniach obrazowych będzie dodatkową przesłanką do skrócenia monitorowania, a nawet do podjęcia decyzji o ambulatoryjnym leczeniu tych chorych. Obecnie nie ma jednak żadnych wiarygodnych danych klinicznych, na podstawie których można by zastosować taką strategię opartą m.in. na elektrokardiografii.

Podobnie, nie można określić znaczenia klinicznego i prognostycznego zapisu EKG z odprowadzeń przedsercowych prawokomorowych V3R-V6R. Tego typu rejestracje wykonaliśmy pilotażowo w małej grupie pacjentów z APE, jednak nie zostało ono uwzględnione w protokole i wyników oceny tych badań nie można było przedstawić w formie wyników w publikacji.

7.3 Ograniczenia

Szczegółowe ograniczenia obu przeprowadzonych badań oryginalnych zawarto w odpowiednich sekcjach w Publikacjach Nr 3 i Nr 4.

Wśród opisanych w ww. Publikacjach ograniczeń należy szczególnie podkreślić brak przedstawienia w wynikach obu prac stężeń troponin sercowych. Bez oceny stężenia troponin ocena prospektywna i retrospektywna ustalająca kategorię ryzyka zgonu wg najnowszych standardów z 2019 roku nie jest możliwa. W naszej bazie danych posiadamy wyniki oznaczeń troponin i w Publikacji Nr 4 prezentujemy je jako wynik stężenia prawidłowy lub nieprawidłowy. Nie przedstawiamy szczegółowych wyników stężeń ze względu na wieloletni okres zbierania danych a tym samym różny sposób oznaczania troponin sercowych w naszym laboratorium. Brak przedstawienia szczegółowych wyników troponin wynika również z faktu hospitalizowania w naszej Klinice pacjentów przekazywanych z innych jednostek, gdzie oznaczano niekiedy stężenie troponiny I. Nierzadkie są sytuacje, gdy oznaczono wyjściowo w innym ośrodku troponina T lub I była podwyższona a w kontrolnym oznaczeniu w naszej jednostce już prawidłowa, albo odwrotnie. Wszystkich chorych z co najmniej jednym podwyższonym stężeniem troponiny, niezależnie czy wykonanym w naszym czy innym ośrodku, traktowaliśmy jako tych, u których troponina sercowa jest nieprawidłowa i w ten sposób uzyskane wyniki oznaczeń zostały wykorzystane do retrospektywnego określenia grup ryzyka zgonu u pacjentów kwalifikowanych do udziału w badaniu przed 2019 rokiem.

8. WNIOSKI

1. U pacjentów z APE pośredniego-wysokiego ryzyka w stosunku do chorych niskiego ryzyka zgonu istotnie częściej stwierdzono występowanie charakterystycznych i wskazujących na ostre przeciążenie i/lub niedokrwienie prawej komory serca nieprawidłowości w standardowym zapisie EKG, takich jak: obecność zespołów S1Q3T3, zmniejszenie woltażu zespołów QRS w odprowadzeniach kończynowych <5 mm, odwrócone załamki T w odprowadzeniach V1-V4 i obniżenia odcinków ST w odprowadzeniach V4-V6.
2. U pacjentów z APE niskiego ryzyka w porównaniu do pacjentów z APE pośredniego-niskiego oraz pośredniego-wysokiego ryzyka zgonu stwierdzono istotnie częstsze występowanie standardowego EKG bez jakichkolwiek znamienych nieprawidłowości.
3. U pacjentów z APE niezależnie od określonego ryzyka zgonu stwierdzono istotny związek między stopniem przeciążenia prawej komory serca a nasileniem dysfunkcji układu autonomicznego serca. Wykazano również, że u pacjentów z APE pośredniego-niskiego oraz pośredniego-wysokiego ryzyka w stosunku do pacjentów niskiego ryzyka zgonu występują bardziej nasilone zaburzenia funkcji układu autonomicznego serca, czego jednym z przejawów są istotnie niższe wartości SDNN w tych grupach chorych.
4. Znaczenie rejestracji elektrokardiograficznej krótko- i długoterminowej w diagnostyce i ocenie ryzyka wczesnego zgonu u pacjentów z APE niewysokiego ryzyka wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

9. PIŚMIENNICTWO

9.1. Piśmiennictwo zawarte w Publikacjach Nr 1 – Nr 4

9.2. Piśmiennictwo w zakresie tekstu bieżącej rozprawy doktorskiej

1. Konstantinides sV i wsp. ESC Scientific Document Group , 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J* 2020 Jan 21;41(4):543-603.
2. Wendelboe AMi wsp. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016 Apr 29;118(9):1340-7.
3. Keller K wsp. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J* 2020 Jan 21;41(4):522-529.
4. de Miguel-Diez J i wsp. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J* 2014 Oct;44(4):942-50.
5. Dentali F i wsp. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. *Thromb Haemost* 2016 Jan;115(2):399-405.
6. Lehnert P i wsp. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost* 2018 Mar;118(3):539-546.
7. Barco S i wsp. European Union-28: an annalised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2016 Apr;115(4):800-808.
8. Fischer S i wsp. Depression and anxiety up to two years after acute pulmonary embolism: Prevalence and predictors. *Thromb Res.* 2023 Feb;222:68-74.
9. Jimenez D i wsp. RIETE Investigators. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry. *J Am Coll Cardiol* 2016 Jan 19;67(2):162-170.
10. Jimenez D i wsp. RIETE Investigators. Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2018 May 10;51(5):1800445.

11. Rogers MA i wsp. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012 May 1;125(17):2092-9.
12. Anderson FA i wsp. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I9-16.
13. Thomas L i wsp. American Society of Hematology 2020 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Blood Adv* 2020 Oct 13;4(19):4693-4738.
14. Konstantinides S i wsp. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998 May 19;97(19):1946-51.
15. Ende-Verhaar YM i wsp. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017 Feb 23;49(2):1601792.
16. Meinel FG i wsp. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2015 Jul;128(7):747-59.e2.
17. Stein PD i wsp. PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006 Jun 1;354(22):2317-27..
18. Dronkers CEA i wsp. Subcommittee on Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Towards a tailored diagnostic standard for future diagnostic studies in pulmonary embolism: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2017 May;15(5):1040-1043.
19. Donze J i wsp. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008 Nov;100(5):943-8.
20. Bienias P i wsp. Elektrokardiografia w ostrej zatorowości płucnej i CTEPH. [w] Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Pod redakcją Pruszczyk P, Ciurzyński M, Kostrubiec M. *Medical Tribune Polska*, Warszawa 2021: 80–87.
21. Folsom A.R i wsp. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Resting heart rate and incidence of venous thromboembolism. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2019 Dec 13;4(2):238-246.
22. Awotoye J i wsp. Resting heart rate and incident venous thromboembolism: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Open Heart*. 2020 Feb 20;7(1):e001080.

23. Kukla P i wsp. Electrocardiography and prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Cardiol J.* 2011; 18(6): 648–653.
24. Shaffer F i wsp. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Pub Health.* 2017 Sep 28;5:258.
25. Przybysz-Zdunek B i wsp. Zmienność rytmu serca w ujęciu praktycznym. *Folia Cardiol* 2017 12, 6: 617–624
26. Malik M i wsp. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use, *Eur Heart J* 1996 Mar;17(3):354-81.

10. OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 - 303
Fax: 022/ 57 - 20 - 165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/.....⁷²...../2014

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym
po zapoznaniu się z wnioskiem /wymienić wnioskodawcę/ - w dniu 15 kwietnia 2014r
Dr n.med. Piotr Bienias, Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii,
ul.Lindleya 4, 00-005 Warszawa,

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie badania pt.: „Ocena występowania oraz
prognostycznego znaczenia zaburzeń rytmu serca oraz zmienności rytmu
zatokowego u chorych z ostrą zatorowością płucną.”

Uwagi Komisji-verte

wyraża następującą
opinię

- stwierdza, że są one dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- stwierdza, że są one niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.*

Pouczenie-w ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje Prawo
odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy
Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152
wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i
finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo
farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) Zarządzenie nr 56/2007
z dnia 15 października 2007 r.w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie
Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.
Komisja działa zgodnie z zasadami GCP.
W załączeniu- skład Komisji oraz lista obecności.

Przewodnicząca
Komisji Bioetycznej

Prof. nadzw.dr hab. n .med. Bożena Tarchalska-Kryńska

• niepotrzebne skreślić

11. OŚWIADCZENIA WSPÓLAUTORÓW OKREŚLAJĄCE WKŁAD W POWSTANIE PRACY

Warszawa, 15.07.2024 r.

Dr hab. n. med. Piotr Bienias

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Zaburzenia rytmu i funkcji układu autonomicznego w przebiegu ostrych i przewlekłych chorób z zajęciem prawej komory serca* *Folia Cardiologica* 2019; 14, 5: 445–455 DOI: 10.5603/FC.2019.0101, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zaprojektowanie pracy, interpretację danych, krytyczną rewizję artykułu, ostateczną akceptację pracy

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład Moniki Lisickiej w powstawanie publikacji określam jako 65%, obejmował on: zaprojektowanie pracy, przegląd literatury, opracowywanie i interpretację danych, pisanie artykułu, ostateczną akceptację artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Moniki Lisickiej.



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.07.2024 r.

Dr hab. n. med. Piotr Bienias

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Zastosowanie elektrokardiografii w ostrych i przewlekłych chorobach z zajęciem prawej komory serca** *Folia Cardiologica* 2019; 14, 6: 572–582 DOI: 10.5603/FC.a2019.0089, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zaprojektowanie pracy, analizę danych, krytyczną rewizję artykułu, ostateczną akceptację pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 20 %.

Wkład Moniki Lisickiej w powstawanie publikacji określłam jako 35%, obejmował on: przegląd literatury, opracowywanie i interpretację danych, pisanie artykułu, ostateczną akceptację artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Moniki Lisickiej.



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.07.2024 r.

Dr hab. n. med. Piotr Bienias

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Heart Rate Variability Impairment Is Associated with Right Ventricular Overload and Early Mortality Risk in Patients with Acute Pulmonary Embolism** *J Clin Med.* 2023;12(3):753. DOI: 10.3390/jcm12030753 oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: konceptualizację pracy i projekt badania, analizę i interpretację danych, krytyczną rewizję artykułu, ostateczną akceptację pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám jako 25 %.

Wkład Moniki Lisickiej w powstawanie publikacji określám jako 65%, obejmował on: konceptualizację pracy i zaprojektowanie badania, rekrutację pacjentów, zbieranie i opracowywanie danych, analizę statystyczną i interpretację danych, pisanie artykułu, ostateczną akceptację artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lekarz Moniki Lisickiej.



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.07.2024 r.

Dr hab. n. med. Piotr Bienias

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **The role of short- and long-term electrocardiography in the additional assessment of severity and prognosis in patients with non-high risk acute pulmonary embolism** *Folia Cardiologica* 2024, 19; DOI: 10.5603/fc.98566, oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: konceptualizację pracy i projekt badania, analizę i interpretację danych, krytyczną rewizję artykułu, ostateczną akceptację pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 20 %.

Wkład Moniki Lisickiej w powstawanie publikacji określłam jako 70%, obejmował on: konceptualizację pracy i zaprojektowanie badania, rekrutację pacjentów, zbieranie i opracowywanie danych, analizę statystyczną i interpretację danych, pisanie artykułu, ostateczną akceptację artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lekarz Moniki Lisickiej.



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.07.2024 r.

Lek. Joanna Radochońska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Zaburzenia rytmu i funkcji układu autonomicznego w przebiegu ostrych i przewlekłych chorób z zajęciem prawej komory serca** *Folia Cardiologica* 2019; 14, 5: 445–455 DOI: 10.5603/FC.2019.0101, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opracowanie danych, krytyczną rewizję artykułu, ostateczną akceptację pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 15 %.

Wkład Moniki Lisickiej w powstawanie publikacji określłam jako 65%, obejmował on: zaprojektowanie pracy, przegląd literatury, opracowywanie i interpretację danych, pisanie artykułu, ostateczną akceptację artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Moniki Lisickiej.

Joanna Radochońska
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.07.2024 r.

Lek. Joanna Radochońska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Zastosowanie elektrokardiografii w ostrych i przewlekłych chorobach z zajęciem prawej komory serca** *Folia Cardiologica* 2019; 14, 6: 572–582 DOI: 10.5603/FC.a2019.0089, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zaprojektowanie pracy, przegląd literatury, opracowanie danych, pisanie artykułu, ostateczną akceptację pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 45 %.

Wkład Moniki Lisickiej w powstawanie publikacji określam jako 35%, obejmował on: przegląd literatury, opracowywanie i interpretację danych, pisanie artykułu, ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Moniki Lisickiej.


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań.

Warszawa, 15.07.2024 r.

Dr n. med. Marta Skowrońska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Heart Rate Variability Impairment Is Associated with Right Ventricular Overload and Early Mortality Risk in Patients with Acute Pulmonary Embolism** *J Clin Med.* 2023;12(3):753. DOI: 10.3390/jcm12030753 oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: ocena merytoryczna projektu, opracowywanie danych, pisanie artykułu, ostateczna akceptacja pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 3 %.

Wkład Moniki Lisickiej w powstawanie publikacji określłam jako 65%, obejmował on: konceptualizację pracy i zaprojektowanie badania, rekrutację pacjentów, zbieranie i opracowywanie danych, analizę statystyczną i interpretację danych, pisanie artykułu, ostateczną akceptację artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lekarz Moniki Lisickiej.


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.07.2024 r.

Dr n. med. Marta Skowrońska

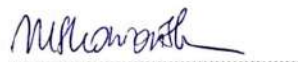
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **The role of short- and long-term electrocardiography in the additional assessment of severity and prognosis in patients with non-high risk acute pulmonary embolism** *Folia Cardiologica* 2024, 19; DOI: 10.5603/fc.98566, oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zbieranie i opracowywanie danych, przegląd literatury, pisanie artykułu, ostateczna akceptacja pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład Moniki Lisickiej w powstawanie publikacji określam jako 70%, obejmował on: konceptualizację pracy i zaprojektowanie badania, rekrutację pacjentów, zbieranie i opracowywanie danych, analizę statystyczną i interpretację danych, pisanie artykułu, ostateczną akceptację artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lekarz Moniki Lisickiej.



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.07.2024 r.

Lekarz Bartosz Karolak

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Heart Rate Variability Impairment Is Associated with Right Ventricular Overload and Early Mortality Risk in Patients with Acute Pulmonary Embolism** *J Clin Med.* 2023;12(3):753. DOI: 10.3390/jcm12030753 oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zbieranie i opracowywanie danych, ostateczna akceptacja pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład Moniki Lisickiej w powstawanie publikacji określam jako 65%, obejmował on: konceptualizację pracy i zaprojektowanie badania, rekrutację pacjentów, zbieranie i opracowywanie danych, analizę statystyczną i interpretację danych, pisanie artykułu, ostateczną akceptację artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lekarz Moniki Lisickiej.


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.07.2024 r.

Lekarz Bartosz Karolak

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **The role of short- and long-term electrocardiography in the additional assessment of severity and prognosis in patients with non-high risk acute pulmonary embolism** *Folia Cardiologica* 2024, 19; DOI: 10.5603/fc.98566, oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zbieranie i opracowywanie danych, pisanie artykułu, ostateczna akceptacja pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład Moniki Lisickiej w powstawanie publikacji określam jako 70%, obejmował on: konceptualizację pracy i zaprojektowanie badania, rekrutację pacjentów, zbieranie i opracowywanie danych, analizę statystyczną i interpretację danych, pisanie artykułu, ostateczną akceptację artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lekarz Moniki Lisickiej.


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 28.08.2024 r.

Lekarz Jan Wójcik

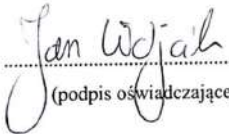
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Heart Rate Variability Impairment Is Associated with Right Ventricular Overload and Early Mortality Risk in Patients with Acute Pulmonary Embolism** *J Clin Med.* 2023 ; 12(3) : 753. DOI: 10.3390/jcm12030753 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: rekrutacja pacjentów i zbieranie danych, ostateczna akceptacja pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład Moniki Lisickiej w powstawanie publikacji określam jako 65%, obejmował on: konceptualizację pracy i zaprojektowanie badania, rekrutację pacjentów, zbieranie i opracowywanie danych, analizę statystyczną i interpretację danych, pisanie artykułu, ostateczną akceptację artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lekarz Moniki Lisickiej.


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.07.2024 r.

Student Tomasz Cader

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **The role of short- and long-term electrocardiography in the additional assessment of severity and prognosis in patients with non-high risk acute pulmonary embolism** *Folia Cardiologica* 2024, 19; DOI: 10.5603/fc.98566, oświadczam że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: analiza i interpretacja danych, pisanie artykułu, ostateczna akceptacja pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 4 %.

Wkład Moniki Lisickiej w powstawanie publikacji określam jako 65%, obejmował on: konceptualizację pracy i zaprojektowanie badania, rekrutację pacjentów, zbieranie i opracowywanie danych, analizę statystyczną i interpretację danych, pisanie artykułu, ostateczną akceptację artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lekarz Moniki Lisickiej.

.....

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.07.2024 r.

Prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Heart Rate Variability Impairment Is Associated with Right Ventricular Overload and Early Mortality Risk in Patients with Acute Pulmonary Embolism** *J Clin Med.* 2023;12(3):753. DOI: 10.3390/jcm12030753 oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: ocena merytoryczna i akceptacja projektu, krytyczną analizę i korektę artykułu, ostateczna akceptacja pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3 %.

Wkład Moniki Lisickiej w powstawanie publikacji określam jako 65%, obejmował on: konceptualizację pracy i zaprojektowanie badania, rekrutację pacjentów, zbieranie i opracowywanie danych, analizę statystyczną i interpretację danych, pisanie artykułu, ostateczną akceptację artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lekarz Moniki Lisickiej.

PIOTR PRUSZCZYK
Kliniki Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
z Centrum Diagnostyki i Leczenia
Żyłnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej
Prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.07.2024 r.

Prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **The role of short- and long-term electrocardiography in the additional assessment of severity and prognosis in patients with non-high risk acute pulmonary embolism** *Folia Cardiologica* 2024, 19; DOI: 10.5603/fc.98566, oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: ocena merytoryczna projektu, krytyczną analizę i korektę artykułu, ostateczna akceptacja pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład Moniki Lisickiej w powstawanie publikacji określam jako 70%, obejmował on: konceptualizację pracy i zaprojektowanie badania, rekrutację pacjentów, zbieranie i opracowywanie danych, analizę statystyczną i interpretację danych, pisanie artykułu, ostateczną akceptację artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lekarz Moniki Lisickiej.

KIEROWNIK
Kliniki Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
z Centrum Diagnostyki i Leczenia
Złotej ChOROBY Zakrzepowo-Zatorowej
Prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników