

lek. Patrycja Stępnia

**Ocena zależności pomiędzy rzutem serca a parametrami
pracy implantowanego układu do elektroterapii serca**

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

**Promotor:
dr hab. n. med. Andrzej Cacko**

**Promotor pomocniczy:
dr n. med. Robert Kowalik**

**I Katedra i Klinika
Kardiologii Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego**



**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny
Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Warszawa 2022

Słowa kluczowe:

opóźnienie przedsionkowo-komorowe;
rzut serca/wskaźnik sercowy;
nieinwazyjne metody pomiaru rzutu serca.

Key words:

atrioventricular delay;
cardiac output/cardiac index;
non-invasive cardiac output measurement.

Serdeczne podziękowania składam Moim Nauczycielom, w tym moim Promotorom (dr hab. n. med. Andrzejowi Cacko, dr n. med. Robertowi Kowalikowi)

oraz

Panu Profesorowi Marcinowi Grabowskiemu

za nieocenioną pomoc, naukę, zaufanie,

jak również

Mojemu Narzeczonemu Marcinowi, Mojej Rodzinie (w szczególności Tacie Czesławowi, Mamie Grażynie).

Dziękuję Wam za wsparcie, cierpliwość i niegasnącą wiarę w moje możliwości.

SPIS TREŚCI

SPIS RYCIN	6
SPIS TABEL	7
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	8
STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU POLSKIM.....	10
STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU ANGIELSKIM / ENGLISH SUMMARY.	13
1. WSTĘP	16
1.1. Znaczenie optymalizacji opóźnienia przedsionkowo-komorowego.....	16
1.2. Układ bodźcoprzewodzący serca.....	17
1.3. Zaburzenia automatyzmu i przewodzenia	19
1.3.1. Dysfunkcja węzła zatokowego	19
1.3.2. Bloki przedsionkowo-komorowe	20
1.3.3. Bloki śródkomorowe.	21
1.4. Stymulacja serca	21
1.4.1. Epidemiologia zaburzeń rytmu serca wymagających stosowania urządzeń do elektroterapii	21
1.4.2. Wskazania do stymulacji serca.....	23
1.4.3. Stymulator MICRA AV	24
1.4.4. Kontrola implantowanych urządzeń do elektroterapii.....	25
1.5. Rzut serca	26
1.5.1. Definicja rzutu serca i wskaźnika sercowego.....	26
1.5.2. Prawo Franka-Starlinga	27
1.5.3. Metody pomiaru rzutu serca	28
1.5.4. Zalety i wady nieinwazyjnych metod pomiaru rzutu serca	29
1.5.5. Zasada działania monitora do ciągłego nieinwazyjnego pomiaru ciśnienia tętniczego - monitor CNAP	30
2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	32
3. MATERIAŁ I METODY	33
3.1. Badana populacja.....	33

3.1.1. Kryteria włączenia	33
3.1.2. Kryteria wyłączenia	33
3.2. Metodyka badań	34
3.2.1. Badanie podmiotowe i wstępna kwalifikacja	34
3.2.2. Schemat badania	34
3.2.3. Stymulator Micra AV	37
3.2.4. Analiza statystyczna	37
4. WYNIKI	38
4.1. Charakterystyka kliniczna badanej populacji	38
4.2. Wskaźnik sercowy w odniesieniu do opóźnienia przedsionkowo-komorowego 40	
4.3. Średni wskaźnik sercowy w odniesieniu do wzrastającej czynności serca	41
4.4. Stymulacja komorowa vs własny rytm pacjenta	43
4.5. Micra AV	43
5. DYSKUSJA	46
5.1. Wstęp do dyskusji	46
5.2. Implikacje kliniczne	46
5.3. Optymalizacja opóźnienia przedsionkowo-komorowego w literaturze	47
5.4. Ograniczenia pracy	50
6. WNIOSKI	51
7. PIŚMIENNICTWO	52
8. OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ	60
8.1. Odpis zgody Komisji Bioetycznej	60

SPIS RYCIN

Numer ryciny	Opis ryciny	Strona
Rycina 1.	Budowa układu bódzoprzewodzącego serca.	18
Rycina 2.	Implantacje stymulatorów serca w krajach Europy w przeliczeniu na mln mieszkańców.	22
Rycina 3.	Schemat wyboru trybu stymulacji w zależności od sytuacji klinicznej.	24
Rycina 4.	Schematyczna krzywa Franka-Starlinga do weryfikacji stanu obciążenia wstępnego.	28
Rycina 5.	Schemat metodyki badania.	36
Rycina 6.	Pierwotne wskazania do implantacji układu stymulującego serce w badanej populacji.	40
Rycina 7.	Wskaźnik sercowy w odniesieniu do zaprogramowanego opóźnienia przedsionkowo-komorowego w stymulacji dwujamowej.	41
Rycina 8.	Zależność między wskaźnikiem sercowym a częstością pracy serca.	42
Rycina 9.	Wskaźnik sercowy w odniesieniu do częstości pracy serca z uwzględnieniem odchylenia standardowego.	42
Rycina 10.	Wskaźnik sercowy w odniesieniu do własnego przewodnictwa AV i jednojamowej stymulacji komorowej.	43
Rycina 11.	Zmienność wskaźnika sercowego w odniesieniu do zmian opóźnienia Am-Vp.	44
Rycina 12.	Wskaźnik sercowy w odniesieniu do wzrastającej czynności serca w stymulacji VVI.	44
Rycina 13.	Wskaźnik sercowy w odniesieniu do wzrastającej czynności serca w stymulacji VDD.	45

SPIS TABEL

Numer tabeli	Opis	Strona
Tabela 1.	Metody pomiaru rzutu serca w zależności od stopnia inwazyjności.	29
Tabela 2.	Charakterystyka kliniczna badanej populacji.	39

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

SKRÓT	WYJAŚNIENIE
AF	(ang. <i>atrial fibrillation</i>) – migotanie przedsionków
Am-Vp	(ang. <i>atrial mechanical sensed – ventricular paced</i>) – opóźnienie między czynnością mechaniczną przedsionka a stymulacją komory
Ap-Vp	(ang. <i>atrial paced-ventricular paced</i>) – parametr określający opóźnienie między stymulacją przedsionka a stymulacją komory
As-Vs	(ang. <i>atrial sensed-ventricular sensed</i>)-własne przewodzenie przedsionkowo-komorowe
AVD	(ang. <i>atrioventricular delay</i>)-opóźnienie przedsionkowo-komorowe
BMI	(ang. <i>body mass index</i>)-wskaźnik masy ciała
BNP	(ang. <i>brain natriuretic peptide</i>) - mózgowy peptyd natriuretyczny
BP	(ang. <i>blood pressure</i>) – ciśnienie tętnicze krwi
CI	(ang. <i>cardiac index</i>) - wskaźnik sercowy
CNAP	(ang. <i>continuous non-invasive arterial blood pressure</i>) - ciągły nieinwazyjny pomiar ciśnienia tętniczego
CO	(ang. <i>cardiac output</i>) – rzut serca
COVID-19	(ang. <i>coronavirus disease 2019</i>) – choroba wywołana przez drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego
EF	(ang. <i>ejection fraction</i>) – frakcja wyrzutowa
EKG	(ang. <i>electrocardiogram</i>) – elektrokardiogram
ESC	(ang. <i>European Society of Cardiology</i>) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
DDD	stymulacja dwujamowa
HR	(ang. <i>heart rate</i>) – częstość skurczów serca
PPV	(ang. <i>pulse pressure variation</i>) - zmienność ciśnienia tętna
SARS-CoV-2	(ang. <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>) – drugi koronawirus

	ciężkiego ostrego zespołu oddechowego
SND	(ang. <i>sinus node dysfunction</i>) – choroba węzła zatokowego
SV	(ang. <i>stroke volume</i>) - objętość wyrzutowa
SVI	(ang. <i>stroke volume index</i>) - wskaźnik objętości wyrzutowej
SVR	(ang. <i>systemic vascular resistance</i>) - systemowy opór naczyniowy
SVV	(ang. <i>stroke volume variation</i>) - zmienność objętości wyrzutowej
TTE	(ang. <i>transthoracic echocardiogram</i>) – echokardiografia przezklatkowa
UCK WUM	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
VDD	dwujamowa stymulacja jednoelektrodowa
VVI	stymulacja jednojamowa komorowa

STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU POLSKIM

Tytuł: Ocena zależności pomiędzy rzutem serca a parametrami pracy implantowanego układu do elektroterapii serca.

Wprowadzenie: Optymalne ustawienie parametrów pracy urządzeń do elektroterapii ma istotne znaczenie kliniczne. Jednym z ważniejszych parametrów w przypadku dwujamowych stymulatorów serca jest opóźnienie przedsionkowo-komorowe (AVD). Optymalizacja ustawień tego parametru była często dyskutowanym tematem w badaniach klinicznych. Badacze stosowali dotychczas różne metody w celu znalezienia najprostszej i najdokładniejszej metody jego optymalizacji. Z uwagi na rosnący średni wiek życia i zwiększającą się populację pacjentów z implantowanymi stymulatorami serca istotne wydaje się poszerzenie tych badań, by znaleźć prostą i nieinwazyjną metodę wyboru właściwej wartości tej zmiennej.

Celami pracy były: 1) ocena wpływu wartości programowanego AVD (oraz Am-Vp u pacjentki ze stymulatorem Micra AV) na wskaźnik sercowy; 2) ocena zależności między trybem stymulacji a wskaźnikiem sercowym; 3) ocena wpływu obciążeń klinicznych na wskaźnik sercowy; 4) próba optymalizacji ustawień urządzeń do elektroterapii pod kontrolą parametrów hemodynamicznych.

Material i metodyka: Badaniem objęto 76 pacjentów (34 mężczyzn i 42 kobiety) z implantowanymi dwujamowymi układami stymulującymi serce firmy Biotronik, którzy pozostają pod stałą opieką Pracowni Telemedycyny i Kontroli Urządzeń Implantowanych Serca I Kliniki Kardiologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (UCK WUM). Dodatkowo przeprowadzono również pilotażowy pomiar u jednej pacjentki z implantowanym urządzeniem Micra AV. Pomiar

przeprowadzono w czasie rzeczywistym, po uprzednim dogłębnym wywiadzie dotyczącym występujących obciążeń internistycznych oraz stosowanej farmakoterapii. Do oceny parametrów hemodynamicznych użyto monitora do ciągłego nieinwazyjnego pomiaru ciśnienia tętniczego (monitor CNAP). Wszyscy pacjenci wyrazili zgodę na udział w badaniu i dobrze tolerowali procedury w ramach protokołu badania.

Wyniki: Średni wiek badanej populacji wynosił $77,98 \pm 10,28$ lat. W badanej populacji powszechne było występowanie nadwagi bądź otyłości (średnia wartość BMI $28,7 \text{ kg/m}^2$). Wszyscy pacjenci byli leczeni farmakologicznie z powodu co najmniej jednej z następujących chorób przewlekłych: dyslipidemii (82%; $n=62$), nadciśnienia tętniczego (89%; $n=68$), cukrzycy (37%; $n=28$) i przewlekłej niewydolności serca (29%; $n=22$). Z powodu wyżej wymienionych obciążeń 72% ($n=55$) badanych przyjmowała beta-adrenolityk, 57% ($n=43$) inhibitor konwertazy angiotensyny, 46% ($n=35$) bloker kanału wapniowego, a 64% ($n=49$) diuretyk. Ponadto większość tj. 80% ($n=61$) pacjentów przyjmowała statyny. Pierwotnymi wskazaniami do implantacji stymulatora serca w badanej populacji były: blok przedsionkowo-komorowy III stopnia (25%, $n=19$), blok przedsionkowo-komorowy II stopnia (23,7%, $n=18$), zespół chorej zatoki (43,4%, $n=33$), objawowa bradykardia (6,6%, $n=5$) i zespół wazowagalny (1,3%, $n=1$). W badanej populacji wyjściowy wskaźnik sercowy (przy braku stymulacji) był obniżony i wynosił $2,15 \pm 1,14 \text{ ml/m}^2$. Stwierdzono, że płeć, wiek ($>$ lub <75 lat), wskaźnik masy ciała (BMI), terapia beta-blokerami oraz dodatni wywiad w kierunku przewlekłej niewydolności serca nie miały wpływu na indeksowany rzut serca w badanej populacji. Podczas zmiany parametrów stymulacji dwujamowej (tryb DDD) wykazano istotność statystyczną zmiany wskaźnika sercowego podczas skracania opóźnienia przedsionkowo-komorowego o maksymalnie 30 ms od własnego czasu przewodzenia AV. Dalsze skracanie opóźnienia AV nie przekładało się na istotne statystycznie zmiany wskaźnika sercowego. Dodatkowo

stwierdzono, że opóźnienie AV zaprogramowane w zakresie 20-80 ms jest istotnie gorsze w porównaniu do AV delay >80ms. Nie potwierdzono w badaniu, by jednojamowa stymulacja komorowa istotnie pogarszała wskaźnik sercowy w porównaniu do własnego przewodzenia przedsionkowo-komorowego. W odniesieniu do pomiarów przeprowadzonych u pacjentki ze stymulatorem Micra AV wykazano niekorzystny wpływ wydłużenia parametru Am-Vp na wskaźnik sercowy. Jednocześnie stwierdzono, że zarówno w stymulacji w trybie VVI, jak i VDD, przyspieszenie częstości rytmu serca powodowało wzrost wskaźnika sercowego.

Wnioski: /1/ W ocenianej populacji pacjentów wyjściowy wskaźnik sercowy był obniżony. /2/ Płeć, wiek, wskaźnik masy ciała, obciążenia internistyczne i stosowana farmakoterapia nie miały istotnego wpływu na wielkość wskaźnika sercowego. /3/ Stymulacja przedsionkowo-komorowa z zaprogramowanym krótkim AVD (20-80ms) była istotnie gorsza pod względem hemodynamicznym. /4/ Jednojamowa stymulacja komorowa nie wpłynęła istotnie na spadek wskaźnika sercowego w porównaniu do czynności serca z zachowanym własnym przewodzeniem przedsionkowo-komorowym. /5/ Wydłużenie parametru Am-Vp u pacjentki ze stymulatorem MICRA AV niekorzystnie wpływało na wskaźnik sercowy.

Słowa kluczowe: opóźnienie przedsionkowo-komorowe, rzut serca, wskaźnik sercowy, nieinwazyjne metody pomiaru rzutu serca, stymulator dwujamowy.

STRESZCZENIE PRACY W JEZYKU ANGIELSKIM / ENGLISH

SUMMARY

Title: Evaluation of the relationship between cardiac output and performance parameters of an implanted cardiac electrotherapy system .

Introduction: The optimal setting of operating parameters for electrotherapy devices is clinically important. One of the most important parameters for dual-chamber pacemakers is the atrioventricular delay (AV delay). Optimization of this parameter has been a frequently discussed topic in clinical trials. Researchers have so far used various methods to find the simplest and most accurate way to optimize it. Due to the increasing average age of life and the increasing population of patients with implanted pacemakers, it seems important to expand these studies to find a simple and non-invasive method to select the correct value of this variable.

The aim of the study was to: 1) evaluation of the effect of programmed AVD value (and Am-Vp parameter in a patient with Micra AV pacemaker) on cardiac index; 2) evaluation of the relationship between pacing mode and cardiac index; 3) evaluation of clinical effects loads on cardiac index; 4) evaluation of the effect of; 4) attempt at optimization electrotherapy device settings under the control of hemodynamic parameters.

Material and methods: The study included 76 patients (34 men and 42 women) with implanted Biotronik dual-chamber pacing systems who are under permanent care of the Outpatient Telemedicine and Control of Implanted Heart Devices of the 1st Department of Cardiology University Clinical Center of Warsaw Medical University (UCK WUM). In addition, a pilot measurement was also performed in one patient with an implanted MICRA AV device. Measurements were performed in real time, after in-depth interview

concerning the existing internal medicine burdens and the applied pharmacotherapy. A continuous noninvasive blood pressure (CNAP) monitor was used to assess hemodynamic parameters. All patients gave consent and tolerated the study protocol well.

Results: The mean age of the study population was 77.98 ± 10.28 years. Overweight or obesity was common in the study population (mean BMI 28.7 kg/m^2). All patients were under pharmacotherapy for at least one of the following chronic diseases: dyslipidemia (82%; n=62), hypertension (89%; n=68), diabetes (37%; n=28) and chronic heart failure (29%, n=22). Due to the above mentioned burdens 72% (n=55) of the subjects were taking beta-blocker, 57% (n=43) angiotensin converting enzyme inhibitor, 46% (n=35), calcium channel blocker and 64% (n=49) diuretic. In addition, the majority i.e. 80% (n=61) of patients were undergoing hypolipemic treatment with statin. The primary indications for pacemaker implantation in the study population were grade III atrioventricular block (25%, n=19), grade II atrioventricular block (23.7%, n=18), sick sinus syndrome (43.4%, n=33), symptomatic bradycardia (6.6%, n=5) and vasovagal syndrome (1.3%, n=1). Analysis of the results obtained showed that in the study population, the baseline own cardiac index (in the absence of stimulation) was reduced and was $2.15 \pm 1.14 \text{ ml/m}^2$. It was also found that gender, age (> or <75 years), body mass index (BMI), beta-blocker therapy, and positive history of chronic heart failure had no effect on indexed cardiac output in the study population. Furthermore, when changing pacing parameters in dual-chamber pacing (DDD mode), statistical significance was demonstrated when shortening the atrioventricular delay by up to 30 ms from the patient's own AV conduction time. Further shortening of AV delay did not translate into statistically significant changes in cardiac index. Additionally, AV delays programmed between 20-80 ms were found to be significantly worse compared with AV delays >80ms. The study did not confirm that single-chamber ventricular pacing significantly worsens the cardiac index compared to the patient's own atrioventricular

conduction. Regarding the measurements performed in a patient with a Micra AV pacemaker, an adverse effect of prolongation of the Am-Vp parameter on cardiac index was demonstrated. At the same time, it was found that in both VVI and VDD pacing, acceleration of the heart rate caused an increase in the cardiac index.

Conclusions: /1/ Baseline cardiac index was reduced in the evaluated patient population. /2/ Gender, age, body mass index, internal medicine burdens, and pharmacotherapy used had no significant effect on cardiac index. /3/ Atrioventricular pacing with programmed short AVD was significantly worse. /4/ Single-chamber ventricular pacing does not significantly affect the decrease in cardiac index compared with its own AV conduction. /5/ Am-Vp prolongation in patients with MICRA AV pacemaker adversely affected the cardiac index.

Keywords: atrioventricular delay, cardiac output, cardiac index, non-invasive methods of measuring cardiac output, dual-chamber pacemaker.

1. WSTĘP

1.1. Znaczenie optymalizacji opóźnienia przedsionkowo-komorowego

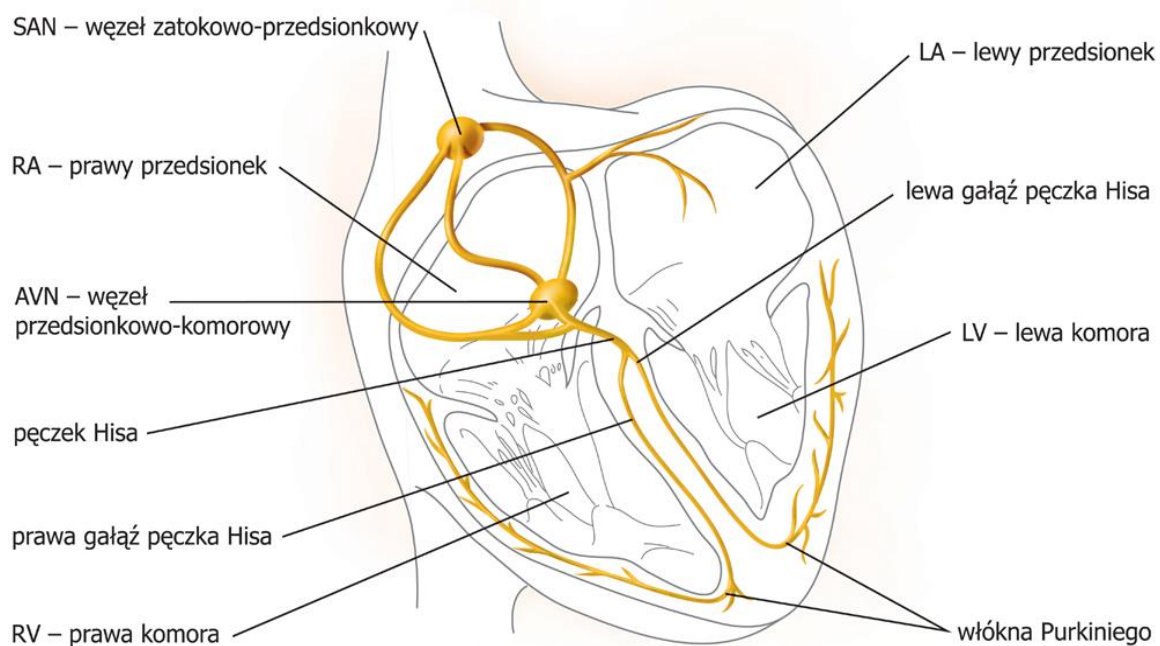
Ustawienie optymalnego opóźnienia przedsionkowo-komorowego (AVD) jest bardzo ważne dla uzyskania optymalnej synchronii przedsionkowo-komorowej u pacjentów z implantowanym stymulatorem dwujamowym. Od wielu lat trwają próby znalezienia takiego ustawienia tego parametru, aby uzyskać najbardziej optymalny status hemodynamiczny pacjentów. Warto zaznaczyć, że wieloletnia obserwacja wykazała niekorzystny hemodynamicznie i elektrycznie remodeling serca u pacjentów z implantowanym stymulatorem serca [1]. Tym bardziej istotne jest poszukiwanie najbardziej fizjologicznych parametrów stymulacji. Ponadto niewłaściwy dobór tego parametru może skutkować np. niedomykalnością zastawki mitralnej (w przypadku zbyt długich wartości AVD) [2,3]. W celu znalezienia najprostszej i najdokładniejszej metody optymalizacji opóźnienia przedsionkowo-komorowego badacze posługiwali się dotychczas różnymi metodami, między innymi echokardiografią metodą Rittera (wykorzystuje pomiar napływu mitralnego), pletyzmografią impedancyjną [4], kardiografią impedancyjną [5,6], elektrokardiografią [7,8] czy fonokardiografią. Należy zauważyć, że postęp medycyny doprowadził do rozwoju różnych trybów stymulacji w dostępnych urządzeniach do elektroterapii, dzięki czemu już sam dobór trybu pracy urządzenia (jednojamowy komorowy lub przedsionkowy, dwujamowy przedsionkowo-komorowy etc.) może mieć znaczący wpływ na stan kliniczny pacjenta. Optymalizacja dodatkowych ustawień takich jak odstęp AV jest więc dalszym, znaczącym krokiem w leczeniu zaburzeń przewodnictwa układu bódźoprzewodzącego serca [9].

1.2. Układ bodźcoprzewodzący serca

Serce stanowi główny element w ludzkim układzie krążenia. Pełni funkcję pompy tłoczącej krew do krążenia systemowego i płucnego. Funkcja ta nie byłaby możliwa bez istnienia złożonej integracji przewodzonych wewnątrzsercowo impulsów elektrycznych. Za aktywność elektryczną w sercu odpowiedzialny jest swoisty układ elektryczny, noszący nazwę układu bodźcoprzewodzącego. W skład układu wchodzi: węzeł zatokowo-przedsionkowy, węzeł przedsionkowo-komorowy, pęczek Hisa oraz włókna Purkiniego, a jego celem jest dostarczanie oraz odpowiednia dystrybucja impulsów elektrycznych w sercu człowieka do komórek mięśniowych, które pod wpływem impulsu ulegają skurczowi. Dzięki temu możliwy jest synchroniczny wyrzut krwi z jam serca [10]. Schemat budowy układu bodźcoprzewodzącego serca przedstawiono na rycinie 1.

Węzeł zatokowo-przedsionkowy jest nadrzędnym ośrodkiem układu posiadającym własny automatyzm tj. zdolność samodzielnego wytwarzania impulsów elektrycznych. Jest on zlokalizowany w prawym przedsionku w okolicy ujścia żyły głównej górnej. Komórki węzła zatokowo-przedsionkowego pobudzają się w rytmie 60-100 razy na minutę (najszybszym spośród całego układu). W każdym kolejnym piętrze układu tempo pobudzenia komórek jest wolniejsze (najwolniejsze we włóknach Purkiniego i kardiomiocytach). Węzeł przedsionkowo-komorowy zlokalizowany jest w ścianie prawego przedsionka (ku przodowi od ujścia zatoki wieńcowej) [11], a jego zadaniem jest przekazywanie impulsów elektrycznych z przedsionków do komór. Dystalnie od węzła przedsionkowo-komorowego znajduje się pęczek Hisa, który przechodzi przez przegrodę międzykomorową w tylnej części, dzieląc się na dwie odnogi: prawą (oddającą kilka wachlarzowatych gałązek

rozchodzących się na powierzchni przegrody) i lewą (dzielącą się na odnogę przednią, środkową i tylną). Najniższe piętro układu elektrycznego serca stanowią włókna Purkiniego (tzw. włókna podwsierdziowe) znajdujące się w mięśniówce prawej i lewej komory. Dotarcie impulsu elektrycznego do włókien Purkiniego skutkuje skurczem mięśniówki i w efekcie wyrzutem krwi odpowiednio do aorty i tętnicy płucnej.



Rycina 1. Budowa układu bódźoprzewodzącego serca [12].

1.3. Zaburzenia automatyzmu i przewodzenia

Dysfunkcja układu elektrycznego serca może prowadzić do rozwoju zaburzeń automatyzmu i przewodzenia w sercu. Postać tych zaburzeń zależy od kilku czynników tj. m.in. od tego na jakim poziomie układu doszło do uszkodzenia, czy jest to uszkodzenie jedno- czy wielopoziomowe, czy ma charakter ostry bądź przewlekły, czy występuje okresowo czy ma charakter trwały.

Wyróżniamy następujące postaci zaburzeń przewodnictwa:

1. Dysfunkcja węzła zatokowego;
2. Bloki przedsionkowo-komorowe;
3. Bloki śródkomorowe.

1.3.1. Dysfunkcja węzła zatokowego

Rozpoznajemy ją w sytuacji, gdy wtórnie do różnych procesów chorobowych czy czynników jatrogennych częstotliwość rytmu zatokowego staje się zbyt wolna w stosunku do fizjologicznego zapotrzebowania organizmu. W obrębie tej grupy zaburzeń należy wyróżnić też sytuację, w której bradykardia występuje po szybkich rytmach nadkomorowych – w takich sytuacjach rozpoznajemy zespół tachykardia-bradykardia [13].

1.3.2. Bloki przedsionkowo-komorowe

Bloki przedsionkowo-komorowe definiujemy jako upośledzenie lub całkowite zablokowanie przewodzenia impulsów elektrycznych z przedsionków do komór serca. W zależności od stopnia uszkodzenia wyróżniamy:

a) blok przedsionkowo – komorowy I stopnia → czas przewodzenia impulsów z przedsionków do komór jest wydłużony $>200\text{ms}$, ale każde pobudzenie z przedsionków do komór jest przewodzone.

b) blok przedsionkowo – komorowy II stopnia → częściowo zachowane przewodzenie impulsów między przedsionkami i komorami; w jego obrębie wyróżniamy:

- blok AV II stopnia typu I tzw. periodyka Wenckebacha (czas przewodzenia między węzłem zatokowym a przedsionkami stopniowo ulega wydłużeniu, aż do zablokowania jednego z pobudzeń; w EKG jest to widoczne jako stopniowe skracanie się odstępów PP z ostatecznym wypadnięciem jednego z załamków P),

- blok AV II stopnia typu II tzw. Mobitz II (manifestujący się jako okresowe wypadanie załamka P w rytmie 2:1 lub 3:1, bez wcześniejszego wydłużenia odstępu PP w EKG).

c) blok przedsionkowo – komorowy III stopnia (rozpoznawany w sytuacji gdy przedsionki i komory pracują niezależnie od siebie, a impulsy między nimi nie są przewodzone).

1.3.3. Bloki śródkomorowe.

Do tej grupy zaliczamy bloki wiązek i odnóg pęczka Hisa. Możemy wyróżnić następujące konfiguracje: blok prawej lub lewej odnogi, blok przedniej lub tylnej wiązki lewej odnogi, blok prawej odnogi z blokiem przedniej lub tylnej wiązki lewej odnogi.

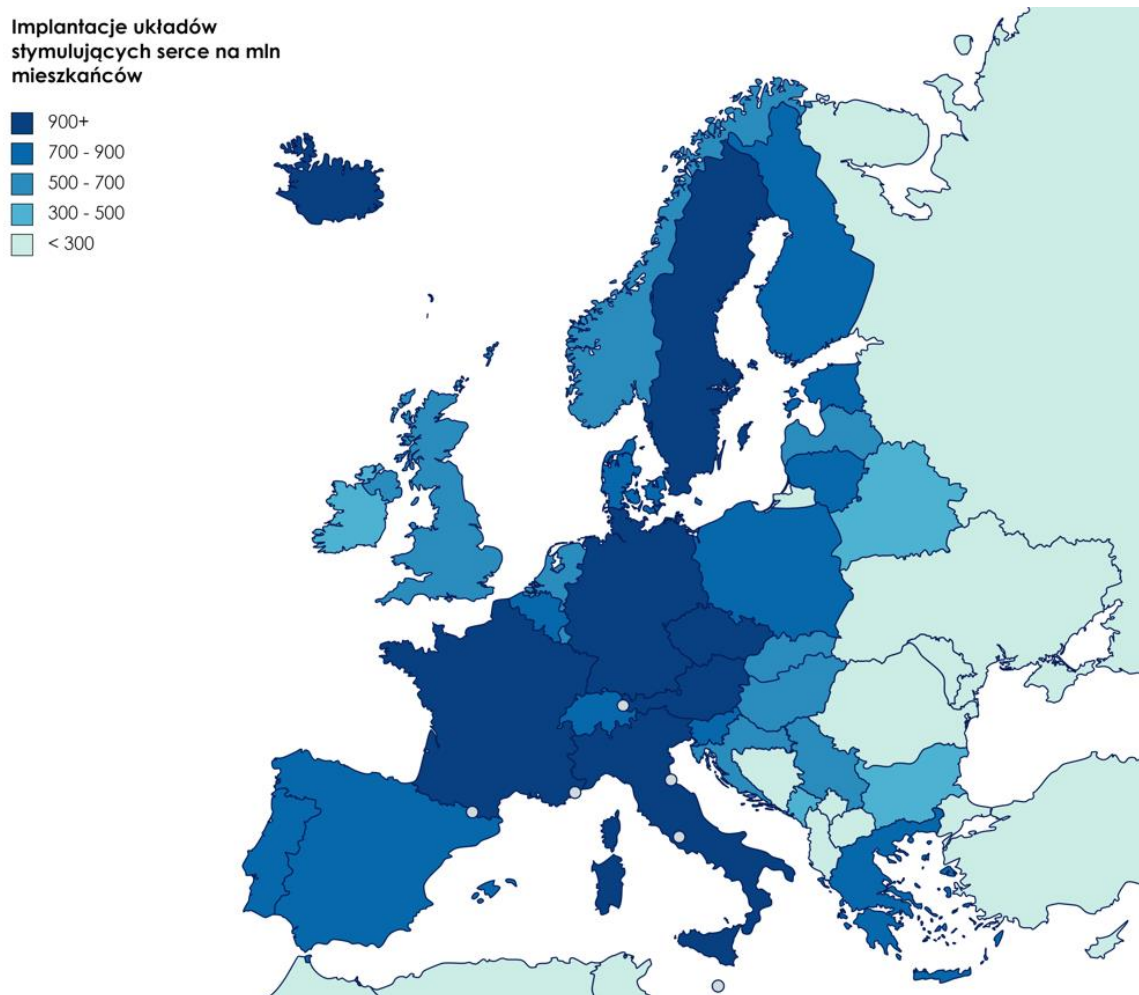
1.4. Stymulacja serca

W przypadku, gdy własny układ bodźcoprzewodzący nie funkcjonuje prawidłowo (jak opisano w poprzednim podrozdziale), potrzebne może być jego wspomaganie z użyciem sztucznej stymulacji serca. Dzięki rozwojowi medycyny możliwe może być przejęcie rytmu serca przez urządzenia do elektroterapii wytwarzające bodźce elektryczne. Taka stymulacja może być wykorzystywana czasowo jako terapia pomostowa (elektrody endokawitarne do stymulacji czasowej) lub mieć charakter stały (poprzez implantowanie układu stymulującego serce).

1.4.1. Epidemiologia zaburzeń rytmu serca wymagających stosowania urządzeń do elektroterapii

W części krajów europejskich prowadzone są statystyki dotyczące przeprowadzonych zabiegów implantacji urządzeń do elektroterapii. Krajami o najwyższym w Europie odsetku stymulacji są Francja, Włochy, Szwecja (>1000 implantacji rocznie na milion mieszkańców). Dla porównania najniższe statystyki w Europie osiągają Azerbejdżan oraz Bośnia i Hercegowina (<25 implantacji rocznie na milion mieszkańców). Autorzy europejskich wytycznych dotyczących elektroterapii wskazują, że ilość przeprowadzanych zabiegów implantacji z roku na rok zwiększa się,

co wynika ze starzenia się społeczeństwa. Wraz z wiekiem układ bódźcoprzewodzący serca ulega degeneracji co wpływa na występowanie zaburzeń rytmu serca, będących wskazaniem do elektroterapii [14-20]. Rozkład ilości wykonywanych zabiegów implantacji stymulatorów serca w krajach europejskich przedstawiono na rycinie 2.



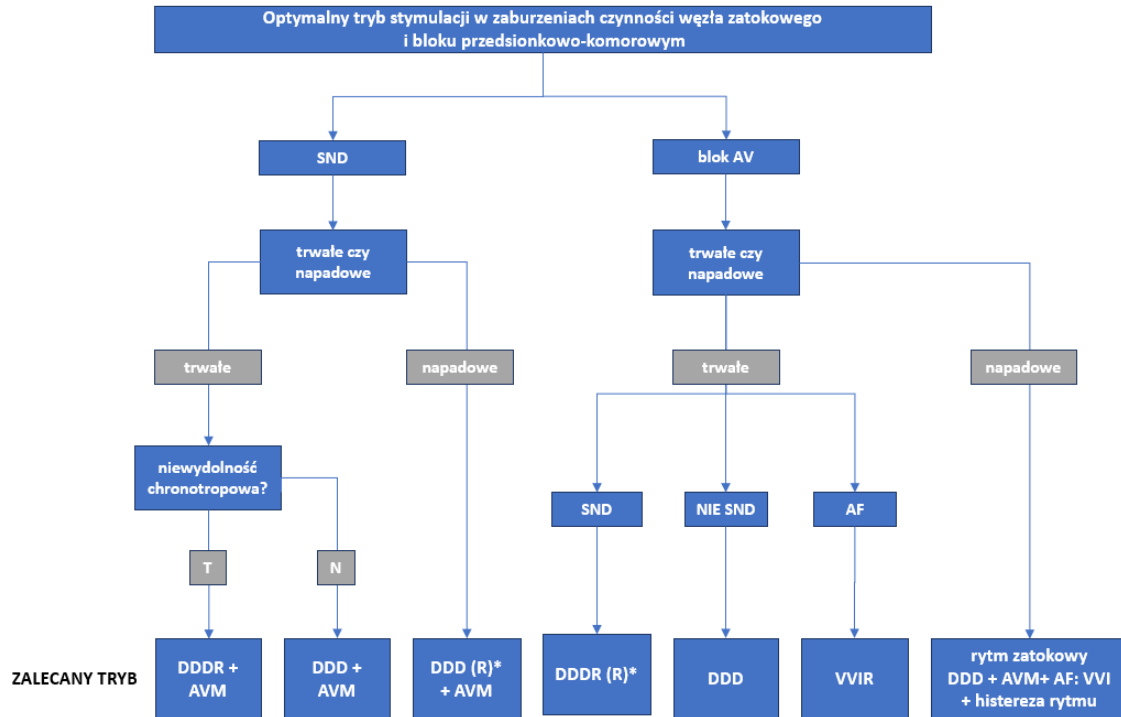
Rycina 2. Implantacje stymulatorów serca rocznie w przeliczeniu na milion mieszkańców.

1.4.2. Wskazania do stymulacji serca

Jeśli chodzi o wskazania do implantacji układu stymulującego serce to według najnowszych wytycznych ESC są nimi:

- objawowa bradykardia,
- zespół tachykardia – bradykardia,
- napadowy lub trwały blok przedsionkowo komorowy (II stopnia typu 2, blok 2:1, blok zaawansowany III stopnia) [9].

Zaburzenia pracy układu bodźcoprzewodzącego serca mogą być leczone poprzez stymulację jednojamową (przedsionkową lub komorową) lub stymulację dwujamową. Odpowiedni dobór typu urządzenia (jedno lub dwuelektrodowy, bezelektrodowy) i trybu stymulacji jest zależny od choroby podstawowej, chorób współtowarzyszących, tolerancji leczenia przez pacjenta oraz możliwych działań szkodliwych/niepożądanych. Rycina nr 3 przedstawia zalecane wybory w konkretnych sytuacjach klinicznych na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC).



Rycina 3. Schemat wyboru trybu stymulacji w zależności od sytuacji klinicznej.

Skróty stosowane na rycinie: AF (ang. atrial fibrillation) – migotanie przedsionków; SND (ang. sinus nodus dysfunction) – choroba węzła zatokowego; T-tak; N-nie; DDD - stymulacja dwujamowa; DDDR-stymulacja dwujamowa z funkcją rate response; VVI-stymulacja komorowa; VVIR- stymulacja komorowa z funkcją rate response; AVM (ang. atrioventricular management)- programowanie czasu AV delay w celu zapobiegania stymulacji prawej komory poprzez optymalizację odstępu AV lub histerezy AV.

1.4.3. Stymulator MICRA AV

Micra AV to niedawno skonstruowany stymulator serca z możliwością synchronizacji przedsionkowo-komorowej. Pierwszy w Polsce i jednocześnie pierwszy w Europie Środkowo-Wschodniej zabieg implantacji tego urządzenia odbył się w 2020 roku. Ten typ stymulatora pozwala na zastosowanie technologii bezelektrodowej u pacjentów z rytmem zatokowym i blokiem przedsionkowo-komorowym. Zaletą stymulacji bezelektrodowej jest uproszczona procedura chirurgiczna i mniejsza liczba powikłań

związanych z urządzeniem, co jest szczególnie ważne u osób, u których wystąpiły już powikłania elektrostymulacji lub u których ryzyko ich wystąpienia jest bardzo wysokie. Najnowszy model tego stymulatora został wzbogacony o możliwość dostosowania częstości stymulacji do aktywności własnej serca. Urządzenie identyfikuje mechaniczny skurcz przedsionków i stosuje odpowiednie algorytmy [21]. W badaniach Micra Transcatheter Pacing Study i Micra Post Approval Registry wykazano, że implantacja bezelektrodowych stymulatorów serca charakteryzuje się niskim odsetkiem poważnych powikłań i zmniejsza ryzyko ich wystąpienia o ponad 60% w porównaniu z konwencjonalnymi stymulatorami ołowianymi. Z kolei badanie MARVEL 2 dowiodło, że u ponad 95% pacjentów z implantowanym urządzeniem MICRA AV urządzenie to zapewniało >70% synchronii przedsionkowo-komorowej [22]. Ponieważ MICRA AV jest nowym typem stymulatora, ważne wydaje się poszukiwanie możliwości optymalizacji ustawień tego typu urządzenia.

1.4.4. Kontrola implantowanych urządzeń do elektroterapii

W standardowej opiece pacjentów z implantowanymi stymulatorami serca zaleca się, aby rutynowa kontrola urządzenia odbyła się średnio raz w roku. Wyjątek stanowi pierwsza kontrola po implantacji urządzenia – tę przeprowadza się wcześniej. W I Klinice Kardiologii UCK WUM wyznaczamy termin około 3 miesiące po zabiegu – w tym okresie oczekujemy stabilizacji progu stymulacji jak i sterowania spontanicznych potencjałów serca [23]. W dobie pandemii wywołanej przez drugi koronawirus ciężkiego, ostrego zespołu oddechowego (COVID-19) wizyty można wydłużyć nawet do 18-24 miesięcy zwłaszcza u osób z ograniczoną mobilnością czy w celu zmniejszenia ryzyka epidemiologicznego. Potwierdzają to przeprowadzone w tym czasie odpowiednie badania kliniczne [24,25]. Częstsze kontrole wymagane są w przypadku podejrzenia dysfunkcji

stymulatora czy elektrod, wyczerpywania się baterii lub w przypadku zmiany stanu klinicznego pacjenta, która może wynikać z zaburzeń funkcji stymulatora. Przeprowadzone kontrole mają na celu zapewnienie pacjentowi bezpieczeństwa i dobrego komfortu życia. Ponadto zaleca się, aby w trakcie kontroli tak programować urządzenie, by dążyć do jak najbardziej fizjologicznej stymulacji [9].

1.5. Rzut serca

1.5.1. Definicja rzutu serca i wskaźnika sercowego

Rzut serca zwany także pojemnością minutową serca (CO) to objętość krwi tłoczona przez serce w ciągu jednej minuty. Jest to istotny parametr hemodynamiczny wykorzystywany zarówno w diagnostyce jak i ocenie rokowania pacjentów [26].

Wpływ na rzut serca mają cztery główne zmienne:

1. Kurczliwość serca,
2. Częstość pracy serca,
3. Obciążenie wstępne (preload),
4. Obciążenie następcze (afterload) [27].

Wpływ powyższych zmiennych nie jest jednak równoważny. Przykładowo wzrost częstości akcji serca może zwiększyć rzut tylko w sytuacji odpowiednio dużego powrotu żylnego [28]. Należy jednak pamiętać, że rzut serca nie jest zależny wyłącznie od funkcji serca, ale wpływ na ten parametr mają też inne czynniki w organizmie (m.in. autonomiczny układ nerwowy), które tworzą swoisty system kontrolujący [29]. Rzut serca można też wyrażać w formie indeksowanej do powierzchni ciała. Nosi on wówczas nazwę wskaźnika

sercowego i można go wyliczyć z następującego wzoru:

$$CI = \frac{CO}{BSA} = \frac{SVA * HR}{BSA}$$

gdzie:

CI - (ang. *cardiac index*) - wskaźnik sercowy [l/min/m²]

CO - (ang. *cardiac output*) - pojemność minutowa serca [l/min]

BSA - (ang. *Body Surface Area*) - powierzchnia ciała [m²]

SV - (ang. *stroke volume*) - objętość wyrzutowa serca [ml]

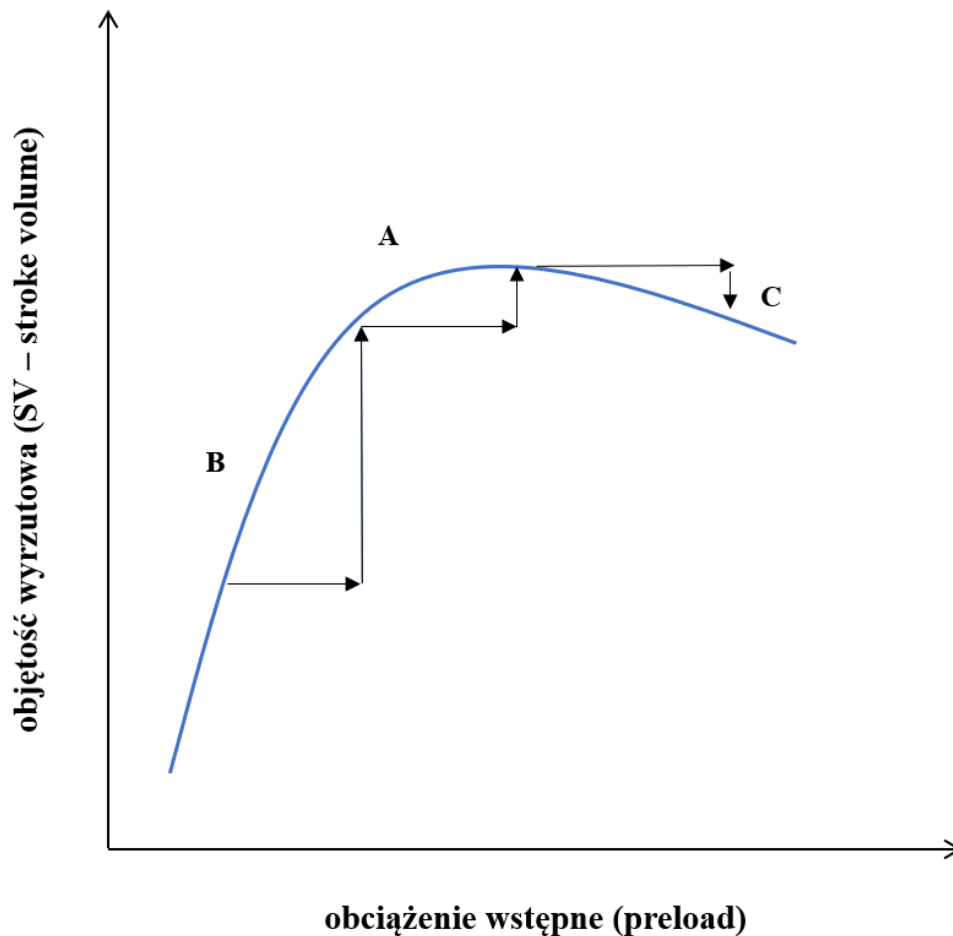
HR - (ang. *heart rate*) - częstość akcji serca [uderzeń/minutę]

Prawidłowo wartość wskaźnika sercowego powinna mieścić się w zakresie 2,5–4,2 l/min/m².

Wpływ na regulację rzutu serca i objętości wyrzutowej ma także mechanizm Franka-Starlinga, opisany w kolejnym podrozdziale.

1.5.2. Prawo Franka-Starlinga

Zasadą mechanizmu opisywanego przez Franka-Starlinga jest regulacja wielkości rzutu minutowego serca w odniesieniu do powrotu żylnego (czyli ilości krwi, którą napęlnia się prawy przedsionek serca) [30]. Prawo to opisuje zatem zależność pomiędzy objętością końcoworozkurczową a objętością wyrzutową serca – siła skurczu mięśnia serca rośnie wraz ze stopniem rozciągnięcia włókien mięśnia lewej komory. Czynniki, które powodują mniejszą podatność rozkurczową mięśnia sercowego upośledzają efektywność tego mechanizmu. Konsekwencją tego może być rozwój niewydolności serca [31-33]. Schematyczną krzywą Franka-Starlinga przedstawiono na rycinie 4.



Rycina 4. Schematyczna krzywa Franka-Starlinga do weryfikacji stanu obciążenia wstępnego:

A - optymalne obciążenie wstępne, B - odpowiedź objętościowa, C - przeciążenie objętościowe.

1.5.3. Metody pomiaru rzutu serca

Rzut serca można mierzyć wieloma metodami. Jednym z podstawowych kryteriów podziału tych metod jest podział pod względem stopnia inwazyjności [34]. Techniki pomiaru rzutu serca możemy podzielić pod tym względem na trzy grupy: nieinwazyjne, mało inwazyjne i inwazyjne. Przykłady metod należących do poszczególnych grup przedstawiono w tabeli 1.

METODY NIEINWAZYJNE	METODY MAŁOINWAZYJNE	METODY INWAZYJNE
ECHOKARDIOGRAFIA PRZEZKLATKOWA (TTE) [35]	DOPLER PRZEZPRZELYKOWY [41]	CEWNIKOWANIE TĘTNICY PŁUCNEJ [43]
ANALIZA KONTURU FALI TĘTNA (MONITORY DO CINĄGŁEGO POMIARU BP TYPU MONITOR CNAP) [36]	ANALIZA KONTURA KRZYWEJ CIŚNIENIA TĘTNICZEGO Z UŻYCIEM CEWNIKA [42]	TERMODYLUCJA LITU [44]
BIOIMPEDANCJA ELEKTRYCZNA[37-39]		TERMODYLUCJA PRZEPŁUCNA [45]
POMIAR WYDYCHANEGO CO2 (MONITORY TYPU NICO) [40]		

Tabela 1. Metody pomiaru rzutu serca w zależności od stopnia inwazyjności.

1.5.4. Zalety i wady nieinwazyjnych metod pomiaru rzutu serca

Wśród niewątpliwych zalet nieinwazyjnych metod pomiaru rzutu serca jest udowodniony wyższy profil bezpieczeństwa w porównaniu do metod inwazyjnych. Wykluczamy w tym przypadku groźne dla życia pacjenta powikłania takie jak krwawienie z dostępu naczyniowego, indukcję zagrażających życiu arytmii, uszkodzenie funkcji aparatu zastawkowego, zawał płuca czy plyn w osierdziu (mogący prowadzić do tamponady serca) [46]. Ponadto są to metody powszechnie i łatwo dostępne. Wadą może być natomiast mniejsza precyzja pomiaru w porównaniu do cewnikowania tętnicy płucnej co stanowi wciąż „złoty standard” w medycynie. Ostateczny wybór metody powinien być wypadkową stanu klinicznego pacjenta, dostępności poszczególnych metod i profilu bezpieczeństwa a decyzja lekarska każdorazowo podejmowana jest w sposób indywidualny.

1.5.5. Zasada działania monitora do ciągłego nieinwazyjnego

pomiaru ciśnienia tętniczego - monitor CNAP

Monitor CNAP jest urządzeniem dedykowanym do ciągłego nieinwazyjnego pomiaru ciśnienia tętniczego. Jednakże urządzenie to pozwala na monitorowanie także innych parametrów hemodynamicznych, w tym m.in. pojemności minutowej serca [47,48]. Zasada działania monitora polega na nieinwazyjnej analizie konturu fali tętna w sposób ciągły „beat to beat” z zastosowaniem zasady Penaz’a. Na ramieniu pacjenta umieszcza się mankiet sfingomanometru, który połączony jest z czujnikiem umieszczanym na palcu wskazującym i środkowym lewej ręki. Czujnik zawiera detektor z diodą świetlną. Zadaniem czujnika pomiarowego jest wykrycie przepływu krwi w tętnicach poprzez wykrycie zmiany światła przechodzącego przez palec (zmiana światła jest równoznaczna ze zmianą objętości krwi w palcu). Wszystkie zebrane przez urządzenie informacje zostają przetworzone z zastosowaniem odpowiednich algorytmów co pozwala na uzyskanie na ekranie urządzenia krzywej numerycznej i graficznej. Monitor CNAP, podobnie jak inne urządzenia tego typu, choć dedykowane są z nazwy pomiarowi ciśnienia tętniczego pozwalają także na wyliczenie innych parametrów hemodynamicznych. Do parametrów tych należą: pojemność minutowa serca (*CO – cardiac output*), wskaźnik sercowy (*CI – cardiac index*), zmienność ciśnienia tętna (*PPV-pulse pressure variation*), objętość wyrzutowa serca (*SV – stroke volume*), zmienność objętości wyrzutowej serca (*SVV – stroke volume variation*), ogólnoustrojowa oporność naczyniowa (*SVR – systemic vascular resistance*). Wartości powyższych parametrów wyświetlane są na ekranie monitora obok wartości ciśnienia tętniczego i podlegają podobnie jak ciśnienie analizie w czasie rzeczywistym. W zależności od potrzeb możemy też uzyskiwać wyniki w formie zindeksowanej do powierzchni ciała. Wówczas na ekranie otrzymujemy wartości takich

wskaźników jak: wskaźnik sercowy (CI – *cardiac index*), wskaźnik objętości wyrzutowej (SI – *stroke volume index*), wskaźnik ogólnoustrojowej oporności naczyniowej (SVRI – *systemic vascular resistance index*)[49]. Monitor CNAP może być stosowany jako samodzielne urządzenie (jak w przypadku mojego badania), ale można go też łączyć z innymi urządzeniami stosowanymi do monitorowania pacjentów np. w oddziałach intensywnej opieki medycznej czy oddziałach intensywnej terapii kardiologicznej.

2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

W niniejszej pracy postawiono następujące cele badawcze:

1. Ocena wpływu wartości programowanego opóźnienia przedsionkowo-komorowego na parametry hemodynamiczne w tym przede wszystkim wskaźnik sercowy.
2. Ewaluacja zależności między trybem stymulacji (stymulacja komorowa vs przedsionkowo-komorowa) a zmiennością wskaźnika sercowego.
3. Określenie wpływu obciążeń klinicznych, stosowanej z ich powodu farmakoterapii oraz zmiennych takich jak wiek, masa ciała i płeć na wartość wskaźnika sercowego.
4. Próba optymalizacji ustawień urządzeń do elektroterapii poprzez wyznaczenie opóźnienia przedsionkowo-komorowego zapewniającego najlepsze parametry hemodynamiczne ustroju.
5. Ocena możliwości użycia metody u pacjentów z bezelektrodowymi stymulatorami Micra AV (optymalizacja ustawień opóźnienia mechanicznej czynności przedsionka).

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Badana populacja

Do badania włączono grupę pacjentów, którzy podlegali rutynowej kontroli implantowanych uprzednio stymulatorów serca w Pracowni Telemedycyny i Kontroli Urządzeń Implantowanych Serca przy I Katedrze i Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (ówczesny Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski) w latach od listopada 2019 do końca 2020r.

Dodatkowo przeprowadzono pilotażowe pomiary u jednej pacjentki z implantowanym urządzeniem Micra AV.

3.1.1. Kryteria włączenia

Warunki, które musiały zostać spełnione celem włączenia do badania:

- implantowany dwujamowy układ stymulujący serce (stymulator firmy Biotronik),
- potwierdzone prawidłowe funkcjonowanie układu do elektroterapii,
- rytm zatokowy w trakcie pomiarów (dopuszczalnie pacjenci stymulatorozależni z całkowitym blokiem przedsionkowo – komorowym),
- wiek \geq 18 roku życia,
- wyrażona świadoma zgoda na udział w pomiarach i badaniu.

3.1.2. Kryteria wyłączenia

Z badania wyłączono pacjentów, którzy spełniali przynajmniej jedno z poniższych kryteriów:

- implantowane urządzenie marki innej niż Biotronik,

- urządzenia dysfunkcyjne (np. stwierdzone uszkodzenie elektrody),
- utrwalone/przetrwałe migotanie przedsionków (lub napad migotania przedsionków stwierdzany w trakcie kontroli urządzenia),
- liczna ekstrasystolia nadkomorowa/komorowa w trakcie kontroli urządzenia,
- wiek ≤ 18 roku życia,
- brak świadomej zgody na udział w pomiarach.

3.2. Metodyka badań

3.2.1. Badanie podmiotowe i wstępna kwalifikacja

Pierwszym etapem po wyrażeniu zgody na udział w badaniu było przeprowadzenie badania podmiotowego. W wywiadzie oprócz aktualnego samopoczucia chorego skupiono się szczególnie na pozyskaniu informacji odnośnie obciążeń internistycznych oraz stosowanej przewlekle farmakoterapii. Wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem pomiarów podlegali rutynowej kontroli implantowanego urządzenia przeprowadzonej w Pracowni Kontroli Stymulatorów Serca i Kardiowerterów Defibrylatorów I Kliniki Kardiologii WUM zgodnie z przyjętym harmonogramem.

3.2.2. Schemat badania

Pomiary zostały przeprowadzone z użyciem programatora firmy Biotronik oraz monitora do ciągłego nieinwazyjnego pomiaru ciśnienia tętniczego i rzutu serca (Monitor CNAP) w wyodrębnionym do tego celu pomieszczeniu. Za pomocą przygotowanej miary i wagi dokonywano pomiarów wzrostu i masy ciała. Następnie każdemu pacjentowi na lewą ramię zakładano mankiet do pomiaru ciśnienia

tętniczego oraz czujnik pomiarowy na dwa palce - wskazujący oraz środkowy ręki lewej. Czujnik dobierany był względem rozmiaru (small, medium, large). Następnie z użyciem programatora zmieniano ustawienia stymulatora serca i obserwowano na monitorze CNAP zmiany parametrów hemodynamicznych. Zmian w ustawieniach stymulacji dokonywano według określonego schematu (ryc.5):

- **KROK 1**

Pierwszym dokonywanym pomiarem była ocena parametrów hemodynamicznych podczas samodzielnej aktywności elektrycznej serca bez stymulacji (z wyjątkiem pacjentów stymulatorozależnych).

- **KROK 2**

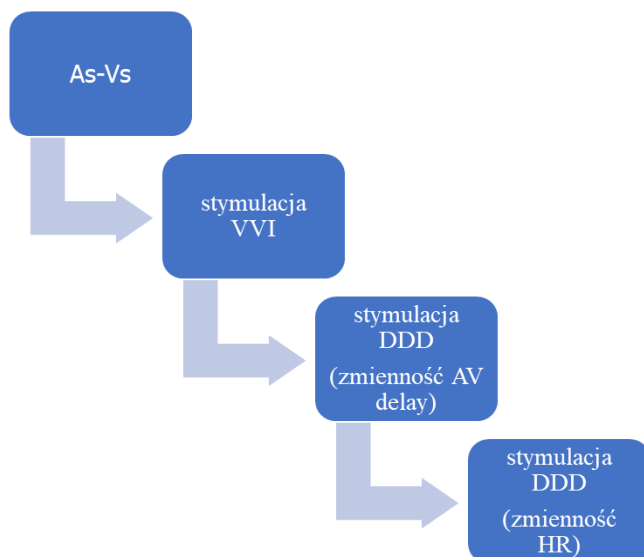
Dokonywano pomiarów podczas stymulacji komorowej (tryb VVI) przy częstości akcji serca 80/min lub nieco wyższej w przypadku pacjentów o szybszej własnej czynności serca (zaprogramowano najniższą możliwą częstość akcji serca, aby utrzymać stałą stymulację komorową).

- **KROK 3**

Kolejnym krokiem był pomiar podczas stymulacji przedsionkowo-komorowej (tryb DDD). Wszyscy pacjenci byli stymulowani przez cały czas trwania tego protokołu w prawym przedsionku i prawej komorze. Częstość akcji serca pacjenta pozostawała stała przez cały czas pomiarów (zaprogramowano najniższą możliwą częstość akcji serca, aby utrzymać stałą stymulację dwujamową). Pomiary podczas stymulacji dwujamowej wykonywano skracając stopniowo odstęp Ap-Vp (trzykrotnie o 10 ms, a następnie co 20 ms do najniższej możliwej wartości).

- **KROK 4**

W kolejnym kroku pomiary wykonywano również w trybie DDD, a opóźnienie AV programowano tak, aby było o 30 ms krótsze niż własne przewodzenie AV pacjenta. Następnie zwiększano częstość stymulacji – zwiększano czynność serca co 10 uderzeń/minutę do maksymalnej częstości akcji serca 130/min. U pacjentów zależnych od stymulatora zaprogramowano odstęp AV o 30 ms krótszy niż najdłuższy możliwy do zaprogramowania (340 ms), tj. 310 ms, a częstość akcji serca zwiększano w sposób opisany powyżej.



Rycina 5. Schemat metodyki badania.

Skróty stosowane na rycinie: As-Vs (atrial sensed-ventricular sensed) – własne przewodzenie przedsionkowo-komorowe, VVI-jednojamowa stymulacja komorowa, DDD-dwujamowa stymulacja przedsionkowo-komorowa, HR (heart rate) – częstość akcji serca.

3.2.3. Stymulator Micra AV

Dodatkowo przeprowadzono pomiar u pacjentki z implantowanym urządzeniem Micra AV. Z uwagi na początki implantacji tego typu stymulatorów w I Katedrze Kardiologii WUM oraz ograniczenia wynikające z suboptymalnej pracy urządzeń uniemożliwiającej przeprowadzenia adekwatnych pomiarów, przeprowadzono pilotażowo pomiar u jednej chorej. Starano się określić wpływ ustawień stymulacji tego typu stymulatora serca na parametry hemodynamiczne. W pierwszym etapie dokonano pomiaru wskaźnika sercowego podczas stymulacji w trybie VVI, zwiększając częstość stymulacji od 60 do 120 uderzeń/min w odstępach co 10 uderzeń na minutę. Kolejnym krokiem było analogiczne postępowanie podczas stymulacji VDD. Ostatnią część badania stanowiły pomiary podczas zwiększania opóźnienia mechanicznej czynności przedsionka (Am-Vp) co 20 ms do wartości maksymalnej 200 ms.

3.2.4. Analiza statystyczna

Zmienne kategoryczne przedstawiono w postaci liczb i odsetków. Dla zmiennych ciągłych podano wartości średnie z odchyleniem standardowym. Normalność rozkładu potwierdzono testem Shapiro-Wilka. Porównania analizowanych zmiennych zależnych od wartości opóźnienia AV dokonano za pomocą sparowanych testów t-Studenta. W celu zmniejszenia efektu wielokrotnych porównań zastosowano korektę Bonferroniego. Dwuczynnikowa wieloczynnikowa analiza wariancji (MANOVA) została obliczona w celu określenia efektu interakcji w poszczególnych podgrupach. Wartość $p < 0,05$ uznawano za istotną dla wszystkich testów. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS®, wersja 9.4.

4. WYNIKI

4.1. Charakterystyka kliniczna badanej populacji

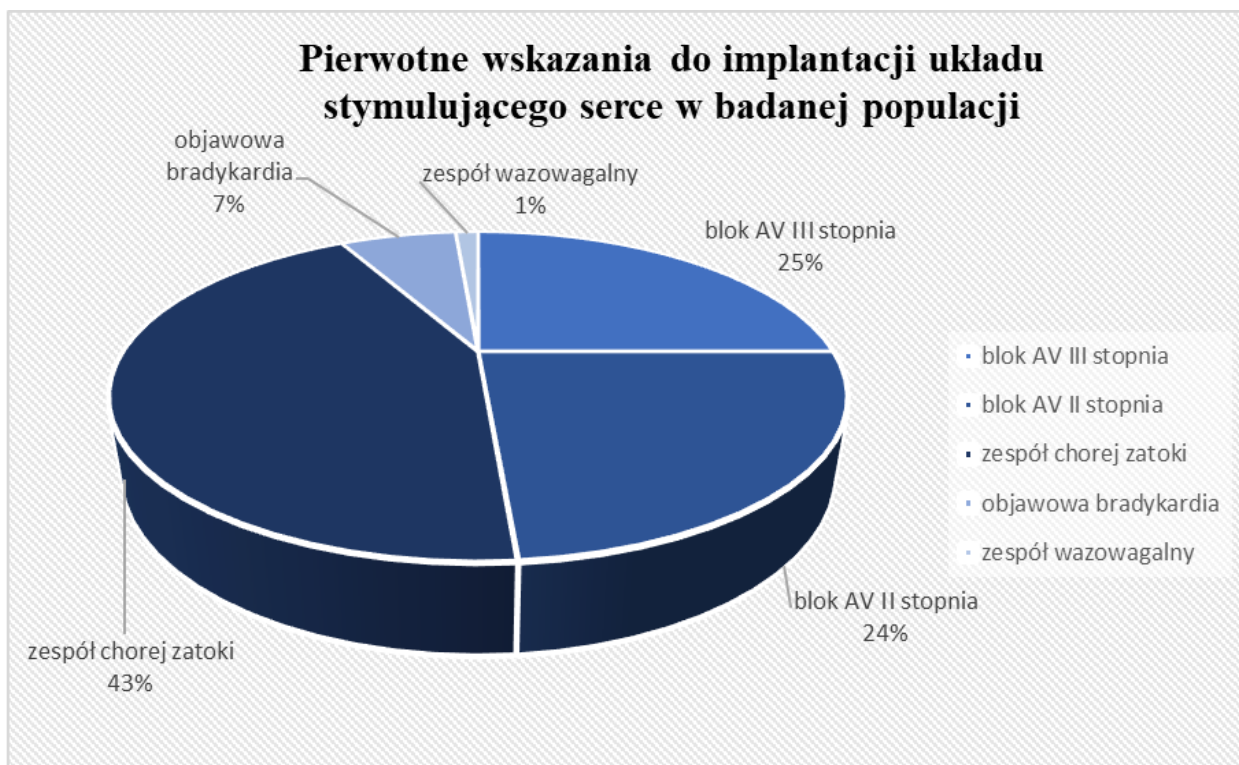
Do badania włączono 76 pacjentów (34 mężczyzn i 42 kobiety) z implantowanymi dwujamowymi układami stymulującymi serce firmy Biotronik, którzy pozostają pod opieką Pracowni Telemedycyny i Kontroli Urządzeń Implantowanych Serca przy I Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Szczegółową charakterystykę badanej populacji przedstawiono w tabeli 2.

Średni wiek badanej populacji wynosił $77,98 \pm 10,28$ lat. W badanej populacji powszechne było występowanie nadwagi bądź otyłości (średnia wartość BMI $28,7 \text{ kg/m}^2$). Wśród badanej populacji powszechne było występowanie co najmniej jednej z następujących chorób przewlekłych: dyslipidemii (82%; n=62), nadciśnienia tętniczego (89%; n=68), cukrzycy (37%; n=28), przewlekłej niewydolności serca (29%, n=22). Pierwotne wskazania do implantacji urządzenia do elektroterapii w badanej populacji rozkładały się następująco: blok przedsionkowo-komorowy III stopnia (25%, n=19), blok przedsionkowo-komorowy II stopnia (23,7%, n=18), zespół chorej zatoki (43,4%, n=33), objawowa bradykardia (6,6%, n= 5) i zespół wazowagalny (1,3%, n=1). Przedstawiono je na rycinie 6. Biorąc pod uwagę stosowaną farmakoterapię, która w istotny sposób mogłaby interferować z wpływem na parametry hemodynamiczne 72% badanych przyjmowała beta-adrenolityk, 57% inhibitor konwertazy angiotensyny, 46% bloker kanału wapniowego, a 64% diuretyk. Ponadto większość tj. 80% pacjentów podlegała leczeniu przyjmowała statyny.

Parametr	Średnia ± SD
Wiek	77.9±10
BMI (kg/m ²)	28.7±5
BSA (m ²)	18,5±2
Cukrzyca	28 (37%)
Nadciśnienie tętnicze	68 (89%)
Hiperlipidemia	62 (82%)
Przewlekła niewydolność serca	22 (29%)
Farmakoterapia	
Sartan	13 (17%)
Bloker kanału wapniowego	35 (46%)
Beta-adrenolityk	55 (72%)
Inhibitor konwertazy angiotensyny	43 (57%)
Diuretyk	49 (64%)
Statyna	61 (80%)

Tabela 2. Charakterystyka kliniczna badanej populacji.

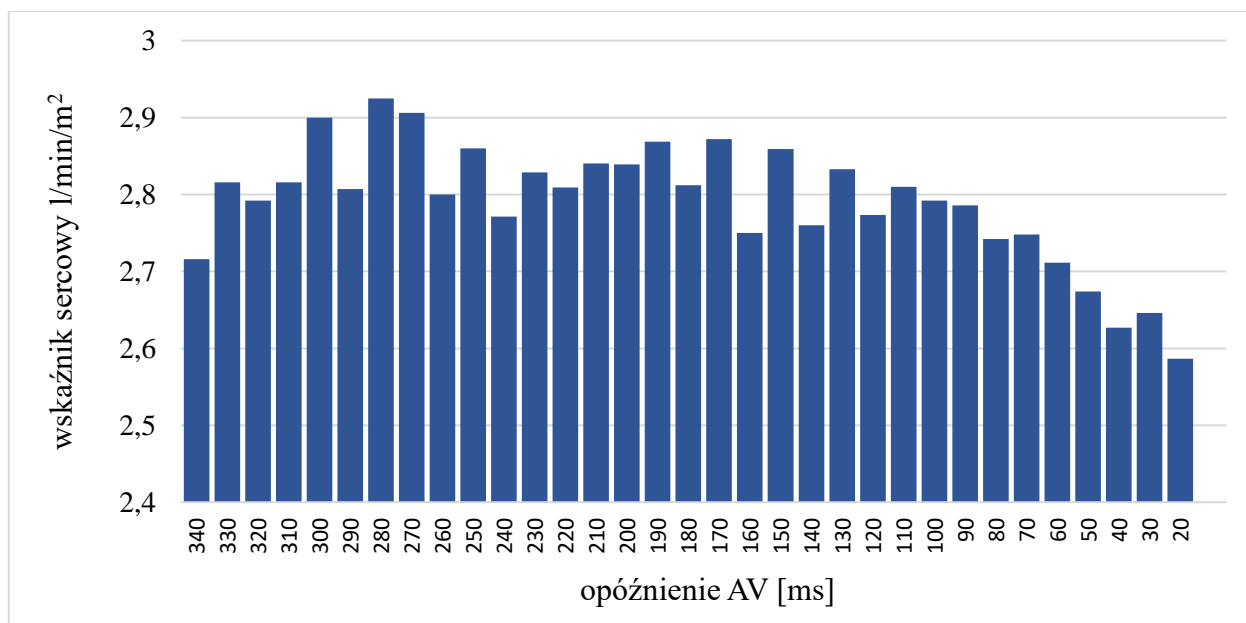
Wyniki przedstawiono jako średnia ± odchylenie standardowe lub częstość występowania (%). *Skróty użyte w tabeli: BMI (ang. Body Mass Index – wskaźnik masy ciała); BSA (ang. Body Surface Area – powierzchnia ciała); SD (ang. standard deviation – odchylenie standardowe)*



Rycina 6. Wskazania do implantacji układu stymulującego serce w badanej populacji.

4.2. Wskaźnik sercowy w odniesieniu do opóźnienia przedsionkowo-komorowego

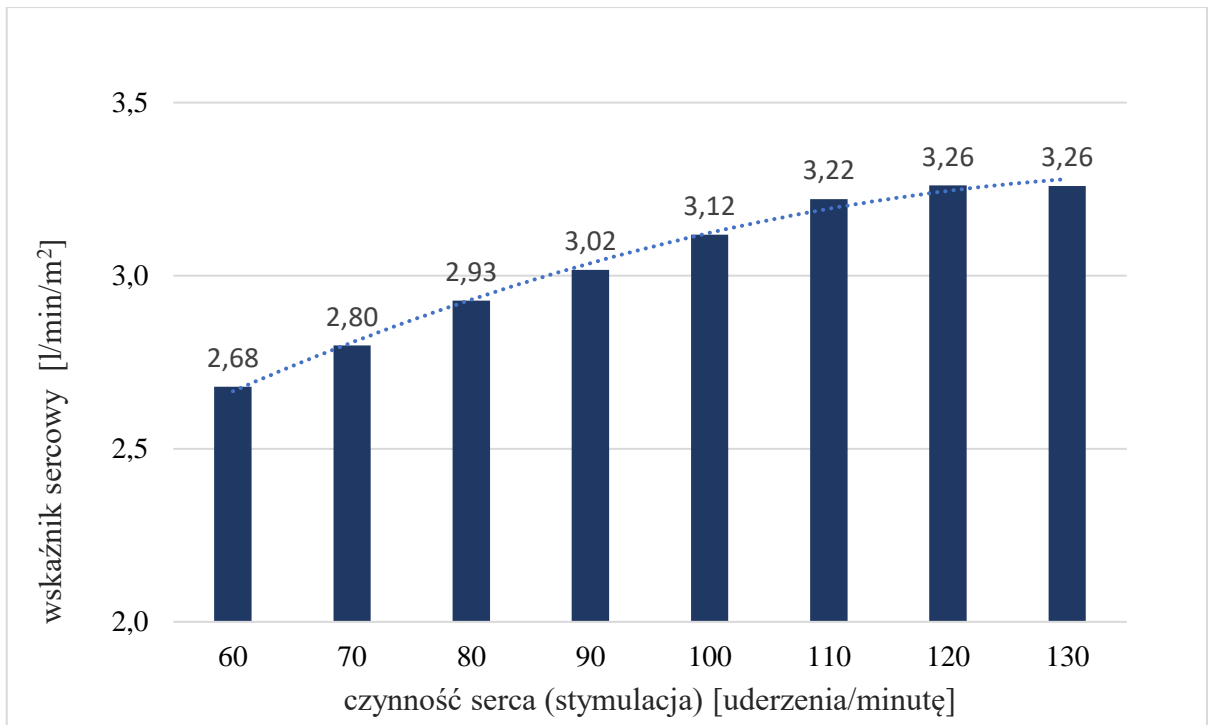
Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, że stymulacja przedsionkowo-komorowa z krótkim AV delay (20-80ms) jest istotnie gorsza z hemodynamicznego punktu widzenia. Rozkład zmienności wskaźnika sercowego w odniesieniu do programowanego AVD przedstawia ryc.7. Wykres pokazuje, że nie ma w tym przypadku jednoznacznego trendu, aczkolwiek zarówno długie (>300ms) jak i krótkie (<80ms) AVD niekorzystnie wpływa na indeksowaną pojemność minutową serca.



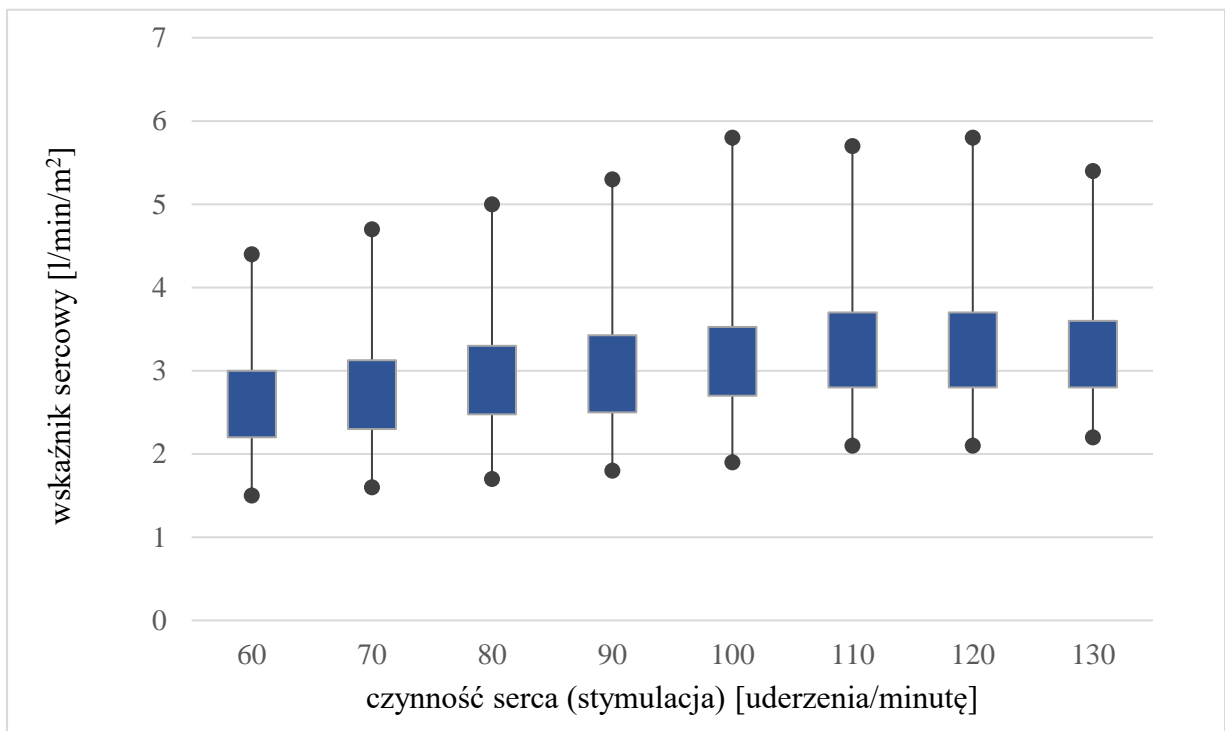
Rycina 7. Wskaźnik sercowy w odniesieniu do zaprogramowanego opóźnienia przedsionkowo-komorowego w stymulacji dwujamowej.

4.3. Średni wskaźnik sercowy w odniesieniu do wzrastającej czynności serca

Podczas zwiększania częstości akcji serca przy stałym zaprogramowanym opóźnieniu przedsionkowo-komorowym (u każdego pacjenta był to czas o 30ms krótszy od własnego czasu przewodnictwa AV lub 310ms w przypadku pacjentów stymulatorozależnych) wykazano, że wskaźnik sercowy rósł wraz ze wzrostem czynności serca do wartości 120/min. W dalszej obserwacji i zwiększeniu HR do max. wartości 130/min utrzymywał się na stałym poziomie. Wyniki przedstawiono na rycinach 8 i 9.



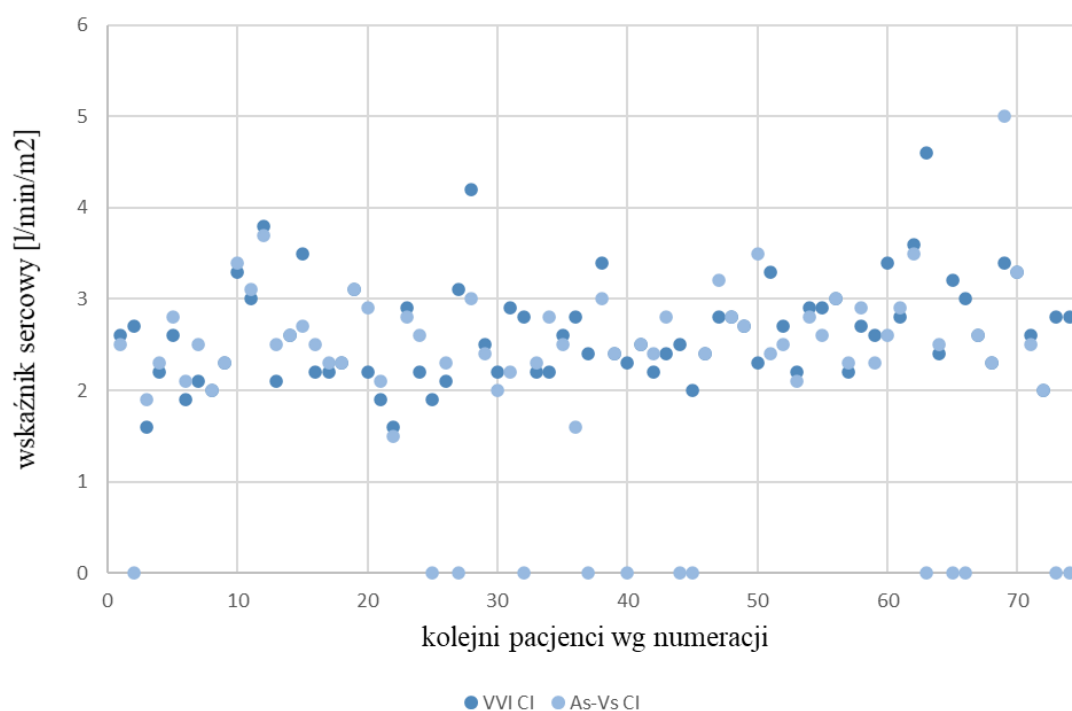
Rycina 8. Zależność między wskaźnikiem sercowym a częstotliwością pracy serca.



Rycina 9. Wskaźnik sercowy w odniesieniu do częstotliwości pracy serca z uwzględnieniem odchylenia standardowego.

4.4. Stymulacja komorowa vs własny rytm pacjenta

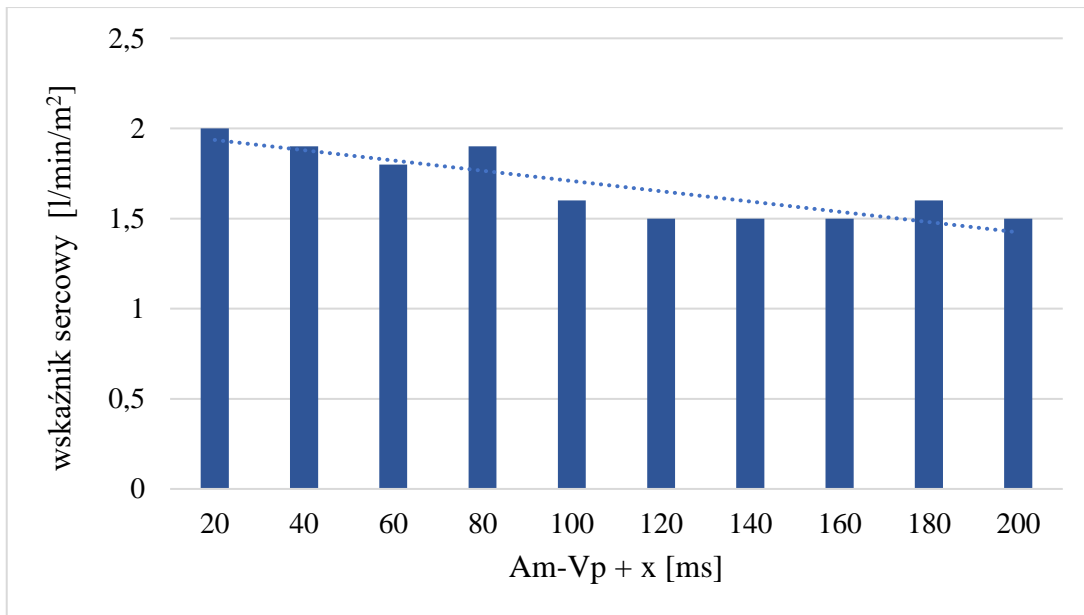
Nie wysunięto twardej wniosków, by niefizjologiczna stymulacja komorowa była istotnie gorsza od czynności własnej serca. Otrzymane w moim badaniu wyniki przedstawiono na rycinie 10.



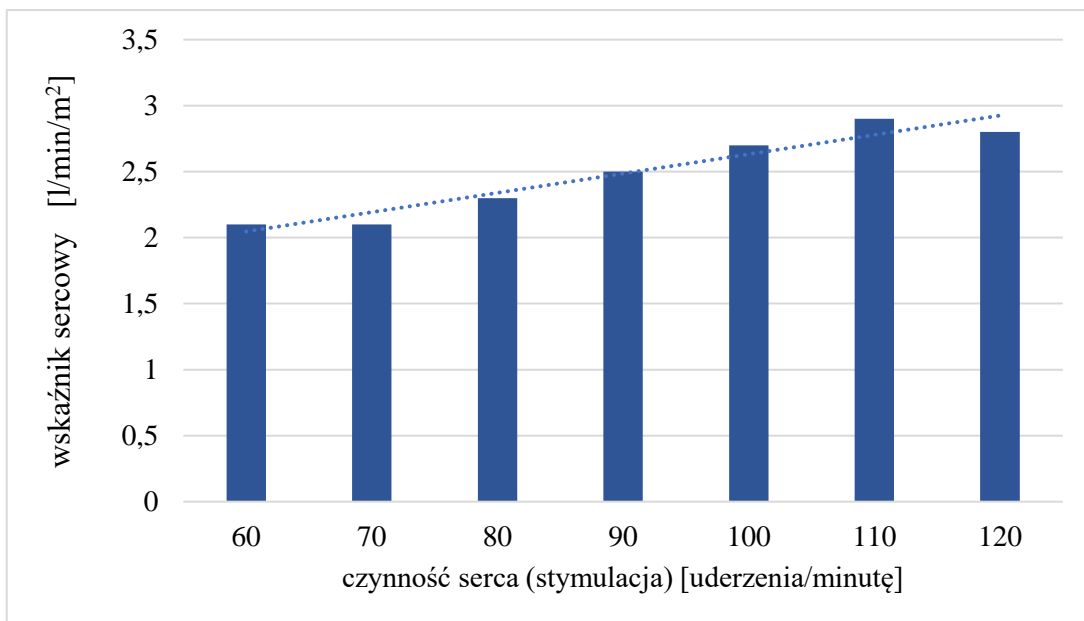
Rycina 10. Wskaźnik sercowy w odniesieniu do własnego przewodnictwa AV i jednojamowej stymulacji komorowej.

4.5. Micra AV

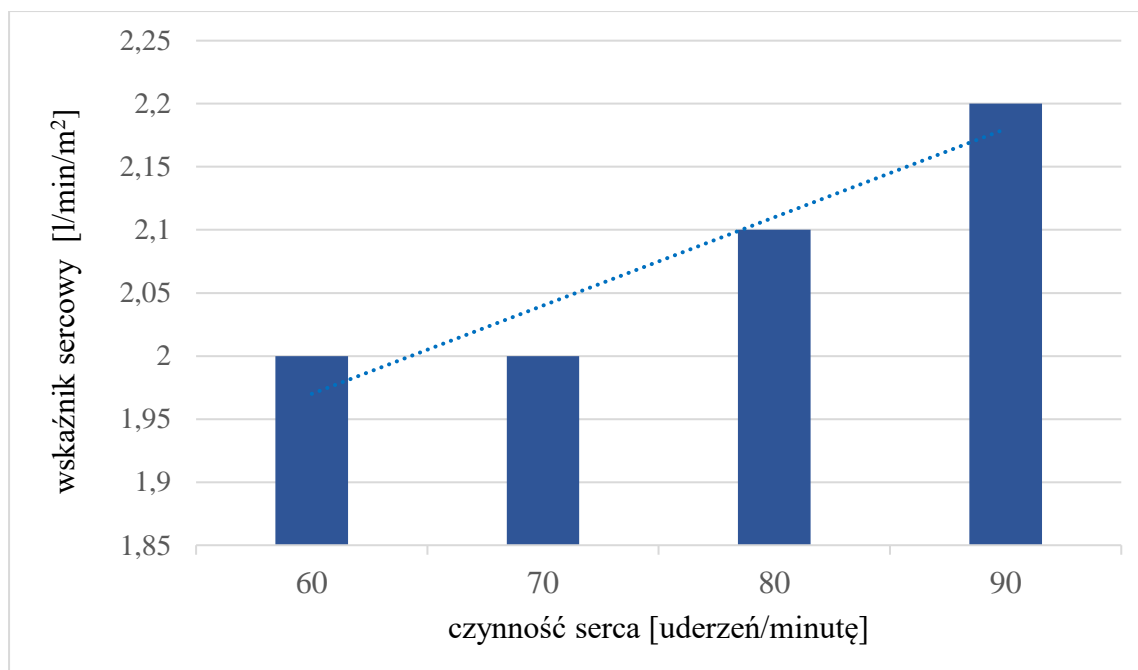
W przypadku pomiarów u pacjentki z implantowanym stymulatorem Micra AV stwierdzono, że wydłużenie parametru Am-Vp niekorzystnie wpływa na wskaźnik sercowy (ryc.11). Jednocześnie, zarówno w stymulacji VVI, jak i VDD, przyspieszenie częstości rytmu serca powodowało wzrost wskaźnika sercowego (ryc. 12 i 13).



Rycina 11. Zmienność wskaźnika sercowego w odniesieniu do zmian opóźnienia Am-Vp.



Rycina 12. Wskaźnik sercowy w odniesieniu do wzrastającej czynności serca w stymulacji VVI.



Rycina 13. Wskaźnik sercowy w odniesieniu do wzrastającej czynności serca w stymulacji VDD.

5. DYSKUSJA

5.1. Wstęp do dyskusji

W trakcie przygotowywania rozprawy doktorskiej dokonałam analizy ponad kilkudziesięciu prac naukowych dotyczących zagadnienia optymalizacji ustawień urządzeń do elektroterapii, w tym szczególnie optymalizacji opóźnienia przedsionkowo-komorowego. Najważniejsze prace zostały przez mnie opisane w „Rozdziale 5.3. Optymalizacja AV delay w literaturze”. Analiza dostępnych prac pozwoliła na stwierdzenie, że przeprowadzone przez mnie badanie jest pod względem zastosowanej metody (monitor CNAP) jedynym znanym i zaprojektowanym w ten sposób badaniem. Niemniej warto zauważyć, że wykorzystywano w przeszłości liczne metody, których cel był zbieżny z postawionym w mojej rozprawie. Ponadto brak jest na ten moment podobnych badań optymalizacji parametru Am-Vp u pacjentów ze stymulatorami Micra AV.

5.2. Implikacje kliniczne

Optymalizacja opóźnienia AV jest najważniejszym sposobem kontroli hemodynamicznej u pacjentów z dwujamowym układem stymulującym. W zdrowym sercu człowieka na regulację rzutu serca wpływa kilka czynników fizjologicznych. Jednym z nich jest opóźnienie AV [50]. Zgodnie z prawem Franka-Starlinga, właściwy czas skurczu przedsionków poprawia napełnianie lewej komory, co zwiększa objętość wyrzutową serca, a tym samym rzut serca i wskaźnik sercowy [51]. Stosowane obecnie w medycynie nowoczesne systemy stymulacji serca dają możliwość swobodnego wyboru odstępu AV. Ustawienia stymulatora mogą być dostosowywane do szybkości czynności przedsionków, modyfikowane w zależności od tego, czy czynność przedsionków jest

stymulowana czy własna [52,53]. Należy zwrócić uwagę na wpływ suboptymalnego opóźnienia AV na upośledzenie funkcji rozkurczowej serca. Badacze wyraźnie podkreślają większą potrzebę optymalizacji opóźnienia AV u pacjentów z dysfunkcją rozkurczową lewej komory w porównaniu z pacjentami z dysfunkcją skurczową [54,55]. Warto zauważyć, że ustawienia stymulatora zaprogramowane na sali operacyjnej (często są to tzw. ustawienia "fabryczne", bez personalizacji do sytuacji klinicznej pacjenta) często pozostają niezmienione. Wielu kardiologów, którzy programują urządzenia wykonuje to na podstawie swoich przyzwyczajzeń. Dlatego ważne jest poszerzenie wiedzy na temat możliwości optymalizacji i ich wpływu na sytuację kliniczną chorych. Ponadto należy podkreślić, że źle zaprogramowany czasowo skurcz lewego przedsionka jest istotnie gorszy niż stymulacja VVI, co wykazano w badaniach [56].

5.3. Optymalizacja opóźnienia przedsionkowo-komorowego w

literaturze

Badania w kierunku optymalizacji AV delay były prowadzone już w przeszłości w ośrodkach na całym świecie. Wszystkie prace potwierdzają, że optymalny dobór tego parametru ma istotne znaczenie kliniczne. Mellert i współpracownicy przeprowadzili badanie optymalizacji pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych kontrolując pojemność minutową i objętość wyrzutową. W badaniu tym stosowano małoinwazyjne monitory typu PICCO. Warto zauważyć, że w tym badaniu badacze wykazali poprawę pojemności minutowej i objętości wyrzutowej u wszystkich pacjentów, którzy wzięli udział w badaniu. Szczególnie u pacjentów z obniżoną funkcją lewej komory poprawa ta była istotna (ok. 17%) [57]. Z kolei w badaniu Melzer'a i współpracowników badaną populację podzielono na dwie grupy – pacjentów z prawidłową lub nieznacznie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (grupa 1) oraz pacjentów z istotnie obniżoną czynnością

skurczową lewej komory tj. $EF < 35\%$ (grupa 2). Optymalizacji AV delay dokonano z użyciem wentrykulografii radionuklidowej i metody Rittera. Wyniki tego badania wskazywały, że optymalny AV delay dla grupy 1 wynosił $190 \pm 28,5$ ms, a dla grupy 2 z przewlekłą niewydolnością serca 180 ± 35 ms [8]. Porównując te wyniki z uzyskanymi przeze mnie (ryc.6), można potwierdzić, że istotnie stymulacja z opóźnieniem przedsionkowo-komorowym zaprogramowanym w zakresie ok. 150-220ms jest korzystna z hemodynamicznego punktu widzenia. Z kolei w jednym z włoskich badań wykorzystano echokardiografię przezklatkową jako podstawę optymalizacji hemodynamicznej. Dokonywano pomiarów w ściśle zaprogramowanych odstępach AV (kolejno 200 ms, 150 ms, 120 ms, 100ms i 80ms). W echokardiografii oceniano średnicę lewej komory, frakcję wyrzutową lewej komory oraz całość prędkości przepływu mitralnego i aortalnego. Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono istotną poprawę napływu mitralnego podczas skracania opóźnienia AV, natomiast krótsze odstępy AV wiązały się z pogorszeniem przepływów aortalnych. W tym badaniu badacze zaproponowali optymalne ustawienia stymulatora z programowanym AV delay 100ms oraz minimalnym i maksymalnym progiem częstości stymulacji odpowiednio 50-55/min oraz 130 uderzeń/minutę [58].

Przytoczone powyżej badania są zgodne z postawioną w aktualnym badaniu tezą, że programowanie krótkich opóźnień przedsionkowo-komorowych wiąże się z niekorzystnym wpływem na hemodynamikę ustroju, w tym wskaźnik sercowy. Zbyt krótki odstęp AV może wpływać na wzrost obciążenia wstępnego, co z kolei poprzez nadmierne rozciągnięcie włókien mięśniowych skutkuje pogorszeniem funkcji lewej komory.

Chociaż aktualne badanie było badaniem czasu rzeczywistego, inni badacze oceniali także dalsze wpływy. W literaturze dostępne są m.in. dane ukazujące krótkotrwały (4 tygodnie) wpływ optymalizacji AV na wydolność wysiłkową u pacjentów

z dwujamową stymulacją serca. We wspomnianym badaniu wykazano istotną poprawę wydolności wysiłkowej ocenianej za pomocą ergospirometrii i 6-minutowego testu marszowego[59]. Ponadto potwierdzono, że tolerancja wysiłku uległa poprawie, gdy odstęp AV był skracany adaptacyjnie do częstości akcji serca [52]. Gdy AV delay jest optymalnie zaprogramowany poprawie ulega nie tylko tolerancja wysiłku fizycznego, ale także zmniejsza się stężenie peptydu natriuretycznego (BNP), co jest ważne zwłaszcza u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. W badaniach wykazano również, że stymulacja VVI zmniejsza rzut serca w porównaniu z rytmem własnym. Istnieją także badania, które potwierdzają, że rzut serca może być nawet o 30% większy przy synchronicznej stymulacji AV w porównaniu ze stymulacją jednokomorową z hamowaniem komorowym [61-63].

Należy zauważyć, że analogiczne badania optymalizacji ustawień urządzeń do elektroterapii prowadzone są też u pacjentów z implantowanymi układami z funkcją resynchronizacji. W tym przypadku optymalizacji podlega nie tylko opóźnienie przedsionkowo-komorowe, ale także opóźnienie między stymulacją prawej i lewej komory serca (VV delay) [64-68]. Na podstawie szerokiego zainteresowania tym tematem oraz dostępną literaturą wydaje się, że przeprowadzone przeze mnie pilotażowe pomiary u chorej z implantowanym stymulatorem MICRA AV będą kolejnym krokiem rozszerzenia metod optymalizacji także o tę grupę pacjentów.

5.4. Ograniczenia pracy

Przeprowadzone przeze mnie badanie miało kilka ograniczeń. Najważniejszym ograniczeniem pracy był brak randomizacji. Kolejne ograniczenie stanowiła heterogenność populacji badanej (różne wyjściowe parametry hemodynamiczne pacjentów tj. różne wyjściowe własne AVD oraz podstawowa własna czynność serca; ponadto populacja była zróżnicowana pod względem pierwotnego wskazania do implantacji układu stymulującego serca). Kolejnym ograniczeniem było przeprowadzenie pomiaru parametrów hemodynamicznych wyłącznie w czasie rzeczywistym oraz brak oceny czynnościowej pacjentów po optymalizacji wskaźnika sercowego. Oceniono zmienność wskaźnika sercowego ad hoc po zmianie parametrów stymulacji natomiast nie prowadzono obserwacji długoterminowej. Wpływ na liczebność badanej populacji miał również rozwój pandemii COVID-19, która znacząco wpłynęła na organizację pracy Pracowni Telemedycyny i Kontroli Urządzeń Implantowanych Serca przy I Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W okresie kilku miesięcy Pracownia funkcjonowała w dostosowanych do sytuacji sanitarno-epidemiologicznej obostrzeniach - udzielano tele-porad, a wizyty stacjonarne odbywały się w sytuacjach wyjątkowych i pilnych. Spowodowało to znaczne ograniczenie rekrutacji chorych w tym okresie i zakończenie badania.

6. WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonej analizy uzyskanych i przedstawionych w niniejszej rozprawie wyników sformułowano następujące wnioski końcowe:

1. Podczas stymulacji przedsionkowo-komorowej wskaźnik sercowy rośnie wraz ze wzrostem częstości stymulacji do 120 uderzeń/minutę.
2. Nie wykazano by jednojamowa stymulacja komorowa była istotnie gorsza od czynności serca przy własnym przewodnictwie AV.
3. Stymulacja dwujamowa z programowanym krótkim AVD (20-80ms) jest istotnie gorsza.
4. W odniesieniu do stymulatorów MICRA AV stwierdzono niekorzystny wpływ wydłużenia parametru Am-Vp na wskaźnik sercowy. Jednocześnie wzrost częstości pracy serca zarówno podczas stymulacji w trybie VVI jak i VDD poprawiał wskaźnik sercowy.

7. PIŚMIENNICTWO

1. Ishikawa, T., Sumita, S., Kimura, K., Kikuchi, M., Kosuge, M., Nakagawa, T., ... Umemura, S. Efficacy of Atrioventricular Sequential Pacing and Diastolic Mitral Regurgitation in Patients With Intrinsic Atrioventricular Conduction. *Japanese Circulation Journal*. 2000; 64(8): 579–582.
2. Eugene M, Lascault G, Frank R, et al. Assessment of the optimalatrioventricular delay in DDD paced patients by impedance plethysmography. *Eur Heart J*. 1989; 3:250– 256.
3. Wu LQ, Gu G, Cao M, Shen YC, Su K, Shen WF. Optimization of atrioventricular delay by surface electrocardiography during dual chamber pacing. *Chin Med J (Engl)*. 2006; 119(6):454-7.
4. Klimczak, A., Chudzik, M., Zielińska, M., Budzikowski, A. S., Lewek, J., & K.Wranicz, J. Optimization of atrio-ventricular delay in patients with dual-chamber pacemaker. *International Journal of Cardiology*.2010; 141(3): 222–226.
5. Ovsyshcher I, Zimlichman R, Katz A, et al. Measurement of cardiac output by impedance cardiography in pacemaker patients at rest: Effects of various AV delay. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21: 761-767.
6. Ovsyshcher I, Gross JN, Blumberg S, et al. Variability of cardiac output as determined by impedance cardiography in pacemaker patients. *Am J Cardiol*.1993; 72: 183—187.
7. Wecke L, Rubulis A, Lundahl G, Rosen MR, Bergfeldt L. Right ventricular pacing-induced electrophysiological remodeling in the human heart and its relationship to cardiac memory. *Heart Rhythm*. 2007; Dec; 4(12): 1477–86.
8. Melzer, C., Borges, A., Knebel, F. et al. Echocardiographic AV-interval optimization in patients with reduced left ventricular function. *Cardiovasc Ultrasound* 2. 2004;

30.

9. Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. ESC. 2021.
10. Makowska E, Zaburzenia przewodzenia. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych*. 2007; 2/3: 68-73.
11. Nowakowski A. *Fizjologia człowieka. Notatki dla studentów medycyny. Tom IV. Układ krążenia. Colegium Academicum*. 2015.
12. <http://www.wada-serca.pl>
13. Szczeklik A., *Interna Szczeklika 2014-2015*; s. 206-211.
14. Wirtzfeld A, Schmidt G, Himmler FC, et al. Physiological pacing: Present status and future developments. *PACE*. 1987; 10: 41– 57.
15. Gregoratos G. Permanent pacemakers in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1125-1135.
16. Mond HG. The World Survey of Cardiac Pacing and Cardioverter Defibrillators: calendar year 1997. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001; 24: 869-870.
17. Mond HG. The World Survey of Cardiac Pacing and Cardioverter Defibrillators: calendar year 1997—Asian Pacific, Middle East, South America, and Canada. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001; 24: 856-862.
18. Bradshaw PJ, Stobie P, Knuiman MW, Briffa TG, Hobbs MS. Trends in the incidence and prevalence of cardiac pacemaker insertions in an ageing population. *Open Heart*. 2014.
19. Mond HG, Irwin M, Ector H, Proclemer A. The world survey of cardiac pacing and cardioverter-defibrillators: calendar year 2005 an International Cardiac Pacing and Electrophysiology Society (ICPES) project. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008; 31: 1202-1212.
20. Ector H, Rickards AF, Kappenberger L, Linde C, Vardas P, Oto A, Santini M, Sutton

- R, Working Group on Cardiac Pacing. The World Survey of Cardiac Pacing and Implantable Cardioverter Defibrillators: calendar year 1997—Europe. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001; 24: 863-868.
21. El-Chami, M. F., Bhatia, N. K., & Merchant, F. M. Atrio-ventricular synchronous pacing with a single chamber leadless pacemaker: Programming and troubleshooting for common clinical scenarios. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 2020.
22. Mitacchione, G., Schiavone, M., Gasperetti, A., Ruggiero, D., Denora, M., Viecca, M., & Forleo, G. B. Micra-AV leadless pacemaker and atrioventricular (dys)synchrony: A stepwise process. *Pacing and Clinical Electrophysiology.* 2021; 44(10):1738–1742.
23. Badania kontrolne i prowadzenie ambulatoryjne osób z układem stymulującym serca: komorowym, przedsionkowym, przedsionkowo-komorowym (VVI, AAI, DDD). *Folia Cardiologica.* 199; Vol 6, Supp. I.
24. Garcia-Fernandez FJ, Osca Asensi J, Romero R, Fernandez Lozano I, Larrazabal JM, Martinez Ferrer J, Ortiz R, Pombo M, Tornes FJ, Moradi Kolbolandi M. Safety and efficiency of a common and simplified protocol for pacemaker and defibrillator surveillance based on remote monitoring only: a long-term randomized trial (RM-ALONE). *Eur Heart J.* 2019; 40: 1837-1846.
25. Mabo P, Victor F, Bazin P, Ahres S, Babuty D, Da Costa A, Binet D, Daubert JC, COMPAS Trial Investigators. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (the COMPAS trial). *Eur Heart J.* 2012; 33: 1105-1111.
26. McGuinness S, Parke R. Using cardiac output monitoring to guide perioperative haemodynamic therapy. *Curr Opin Crit Care.* 2015; 21(4): 364–368.
27. Vincent, J.-L.: Understanding cardiac output, *Critical Care.* 2008; 12(4): 174.

28. Joyce W, Wang T. How cardiac output is regulated: August Krogh's proto-Guytonian understanding of the importance of venous return. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2021 Mar; 253: 110861.
29. Young DB. *Control of Cardiac Output.* San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010.
30. Beręsewicz A., *Patofizjologia niewydolności serca.* Warszawa 2010; s. 68.
31. Jacob R, Dierberger B, Kissling G, Functional significance of the Frank-Starling mechanism under physiological and pathophysiological conditions, *European Heart Journal.* 1992; Volume 13, Issue suppl., November: 7-14.
32. Widmaier, E & Raff, Hershel & Strang, K. In *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function.* New York. 2016.
33. Delicce AV, Makaryus AN. *Physiology, Frank Starling Law.* 2022 Feb 10.
34. Saugel B, Vincent JL. Cardiac output monitoring. *Curr Opin Crit Care.* 2018; 24(3): 165–172.
35. Lipiec P, Hoffmann P. ed. *Echokardiografia kliniczna. Podręcznik sekcji Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.* i-medica, Warszawa 2017; 35–36.
36. Wagner JY, Grond J, Fortin J, Negulescu I, Schöfthaler M, Saugel B. Continuous noninvasive cardiac output determination using the CNAP system: evaluation of a cardiac output algorithm for the analysis of volume clamp method-derived pulse contour. *J Clin Monit Comput.* 2016 Aug; 30(4):487-93.
37. Żuchowski B, Guzik P. Elektryczna bioimpedancja klatki piersiowej. *Anestezjologia i Ratownictwo.* 2008; 2: 434–442.
38. Bernstein DP. A new stroke volume equation for thoracic electrical bioimpedance: theory and rationale. *Crit Care Med.* 1986; 14(10): 904–909.
39. Fellahi JL, Fischer MO. Electrical bioimpedance cardiography: an old technology

- with new hopes for the future. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014 Jun;28(3):755-60.
40. Young BP, Low LL. Noninvasive monitoring cardiac output using partial CO₂ rebreathing. *Crit Care Clin.* 2010; 26(2): 383–92.
 41. Cholley BP, Singer M. Esophageal Doppler: noninvasive cardiac output monitor. *Echocardiography.* 2003 Nov; 20(8): 763-9.
 42. Stepniak P. et al. Non-invasive methods of cardiac output measurement and their importance in everyday clinical practice: the current state of knowledge. *Folia Cardiol.* 2021; 16(4): 237–241.
 43. Reuter DA, Goetz AE. Messung des Herzzeitvolumens [Measurement of cardiac output]. *Anaesthesist.* 2005 Nov; 54(11): 1135-51.
 44. Linton R, Band D, O'Brien T, Jonas M, Leach R. Lithium dilution cardiac output measurement: a comparison with thermodilution. *Crit Care Med.* 1997 Nov; 25(11): 1796-800.
 45. Monnet X, Teboul JL, Wagner JY, Grond J, Fortin J, Negulescu I, Schöfthaler M, Saugel B. Continuous noninvasive cardiac output determination using the CNAP system: evaluation of a cardiac output algorithm for the analysis of volume clamp method-derived pulse contour. *J Clin Monit Comput.* 2016 Aug; 30(4): 487-93.
 46. Sangkum L, Liu GL, Yu L, et al. Minimally invasive or noninvasive cardiac output measurement: an update. *J Anesth.* 2016; 30(3): 461–480.
 47. Palmers,P.-J.,& Malbrain, M.L.N.G.: The accuracy of noninvasive cardiac output and pressure measurements with finger cuff. *Current Opinion in Critival Care* 2015; 21(3): 232-239.
 48. Saugel, N., Cecconi, M., Wagner, J.Y.,& Reuter, D.A.: Noninvasive continuous cardiac output monitoring in preoperative and intensive care medicine. *British Journal of Anashesia* 2015; 114 (4): 562-575.


49. Podręcznik użytkownika CNAP Monitor 500. 2008.
50. Ovsyshcher IE. (1997) Toward physiological pacing: optimization of cardiac hemodynamics by AV delay adjustment. *Pacing Clin Electrophysiol.* Apr; 20(4 Pt 1): 861-5.
51. Cristina Porciani M, Fantini F, Musilli N, Sabini A, Michelucci A, Colella A, Pieragnoli P, Demarchi G, Padeletti L. A perspective on atrioventricular delay optimization in patients with a dual chamber pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004 Mar; 27(3): 333-8.
52. Khairy P, Talajic M, Dominguez M, Tardif JC, Juneau M, Lavoie L, Roy D, Dubuc M. (2001). Atrioventricular interval optimization and exercise tolerance. *Pacing Clin Electrophysiol.* Oct;24(10):1534-40.
53. Janosik DL, Pearson AC, Buckingham TA, Labovitz AJ, Redd RM. The hemodynamic benefit of differential atrioventricular delay intervals for sensed and paced atrial events during physiologic pacing. *J Am Coll Cardiol.* 1989 Aug; 14(2): 499-507.
54. Dritsas A, Joshi I, Webb S, et al. Optimal atrioventricular interval during dual-chamber pacing: relation to underlying ventricular function. *Eur Heart.* 1993; 14(Suppl): 252.
55. Frielingsdorf J, Deseö T, Gerber AE, Bertel O. A comparison of quality-of-life in patients with dual chamber pacemakers and individually programmed atrioventricular delays. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996 Aug; 19(8): 1147-54.
56. Wish M, Fletcher RD, Gottdiener JS, Cohen AI. Importance of left atrial timing in the programming of dual-chamber pacemakers. *Am J Cardiol.* 1987 Sep 1; 60(7): 566-71.

57. Mellert F, Lindner P, Schiller W, et al. Therapeutic optimization of atrioventricular delay in cardiosurgical ICU patients by noninvasive cardiac output measurements versus pulse contour analysis. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2008 Aug; 56(5): 269-273.
58. Guardigli G, Ansani L, Percoco GF, Toselli T, Spisani P, Braggion G, Antonioli GE. AV delay optimization and management of DDD paced patients with dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994 Nov; 17(11 Pt 2): 1984-8.
59. Cools, T., Daerden, T., Herbots, L., Geukens, R., Koopman, P., Dilling-Boer, D., ... Dendale, P. Clinical benefit of atrio-ventricular delay optimization in patients with a dual-chamber pacemaker: a pilot study. The CBRAVO trial (NCT01998256). *Acta Cardiologica*. 2016; 71(3): 257–265.
60. Klimczak A, Budzikowski AS, Rosiak M, et al. Influence of atrioventricular optimization on hemodynamic parameters and quality of life in patients with dual chamber pacemaker with ventricular lead in right ventricular outflow tract. *Annals of Noninvasive Electrocardiology : the Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*. 2014 Sep; 19(5): 471-476.
61. Portratz J, Stierle U, Djonlagie. The hemodynamic effect of a rate responsive AV delay in dual chamber pacing. *PACE*. 1993; 16: 920.
62. Coskey RL, Feit TS, Plaia R, et al. AV pacing and LV performance. *PACE*. 1983; 6: 631– 640.
63. Wirtzfeld A, Schmidt G, Himmler FC, et al. Physiological pacing: Present status and future developments. *PACE*. 1987; 10: 41– 57.
64. Li J, Wang Y, Mai J, Chen S, Liu M, Su C, Chen X, Huang H, Ma Y, Feng C, Jiang J, Liu J, He J, Tang A, Dong Y, Huang X, Chen Y, Wang L. An electrographic AV optimization for the maximum integrative atrioventricular and ventricular

- resynchronization in CRT. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 Jun 10; 21(1): 288.
65. Hardt SE, Yazdi SH, Bauer A, Filusch A, Korosoglou G, Hansen A, Bekeredjian R, Ehlermann P, Remppis A, Katus HA, Kuecherer HF. Immediate and chronic effects of AV-delay optimization in patients with cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol.* 2007 Feb 14; 115(3): 318-25.
66. Gold MR, Yu Y, Singh JP, Birgersdotter-Green U, Stein KM, Wold N, Meyer TE, Ellenbogen KA. Effect of Interventricular Electrical Delay on Atrioventricular Optimization for Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018 Aug; 11(8).
67. Antonini L, Auriti A, Pasceri V, Meo A, Pristipino C, Varveri A, Greco S, Santini M. Optimization of the atrioventricular delay in sequential and biventricular pacing: physiological bases, critical review, and new purposes. *Europace.* 2012 Jul; 14(7): 929-38.
68. Urbanek B, Chudzik M, Klimczak A, Rosiak M, Lewek J, Wranicz JK. Whether noninvasive optimization of AV and VV delays improves the response to cardiac resynchronization therapy. *Cardiol J.* 2013; 20(4): 411-7.

8. OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ

8.1. Odpis zgody 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

Warszawa, dnia 04 listopada 2019r.

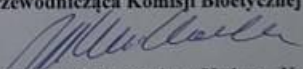
AKBE/310/2019

Dr n. med. Andrzej Cacko
Zakład Informatyki Medycznej i Telemedycyny
ul. Litewska 14/16,
00-581 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 04 listopada 2019 r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt.: "Ocena zależności między rzutem serca a parametrami pracy implantowanego układu do elektroterapii serca." Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21 ust. 1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz.U. z 2018 r. poz. 617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust. 1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej



Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz